

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

- Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Baune, MPH, FRANZCP -

**Zusammenhang zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismus rs6265,
Methylierung des Brain-derived neurotrophic factor Gens,
Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter
und kognitiver Vermeidung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Bauhaus, Jonas

aus Bottrop

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rebekka Lencer

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt, Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Baune, MPH, FRANZCP -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski
Koreferent: Prof. Dr. med. Rebekka Lencer

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenhang zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismus rs6265, Methylierung des Brain-derived neurotrophic factor Gens, Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter und kognitiver Vermeidung
Bauhaus, Jonas

Hintergrund: Genetische und epigenetische Alterationen des Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) Gens wurden bei Menschen mit psychiatrischen Störungen und bei Nagetieren mit Unterschieden in den *BDNF*-mRNA-Leveln in der Amygdala assoziiert. Dabei steht insbesondere die DNA-Methylierung des *BDNF*-Gens als möglicher Risikofaktor für psychiatrische Störungen zur Diskussion. Beim gesunden Menschen wurden Zusammenhänge zwischen *BDNF*-Methylierung und Hirnfunktion bisher nicht untersucht. Diese Studie zielte auf eine genauere Analyse der Beziehungen zwischen dem *BDNF*-Val⁶⁶Met-Polymorphismus (rs6265), dessen umgebender DNA-Methylierung des *BDNF*-Exons IX, der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter sowie der Ausprägung des individuellen Angstbewältigungsstils der kognitiven Vermeidung.

Methode: Die Stichprobe umfasste $n = 189$ gesunde Probanden, deren Amygdala-Aktivität durch funktionelle Magnetresonanztomographie während einer Gesichtszuordnungsaufgabe mit emotionalen Gesichtern gemessen wurde. Die Ausprägung des Angstbewältigungsstils der kognitiven Vermeidung wurde mit dem Angstbewältigungsinventar erfasst. Individuelle *BDNF*-Methylierungsprofile wurden erhoben und auf Assoziationen mit dem *BDNF*-Val⁶⁶Met-Polymorphismus, der Amygdala-Reaktivität und der kognitiven Vermeidung geprüft. Das Studienvorhaben wurde von der Ethik-Kommission am 18.09.2009 genehmigt (Nummer des Ethikvotums: 2007 – 307 – f – S).

Ergebnisse: Eine höhere *BDNF*-Methylierung war mit einer höheren Amygdala-Reaktivität assoziiert ($x = 34$, $y = 0$, $z = -26$, $t_{(166)} = 3.00$, $TFCE = 42.39$, $p_{(FWE)} = .045$). Auch traten höhere Methylierungswerte in der Gruppe der Met-Allel-Träger auf ($F(1,168) = 6.80$, $p = .01$). Der *BDNF*-Val⁶⁶Met-Genotyp zeigte dagegen keine signifikante Assoziation mit der Hirnfunktion. Ferner war die *BDNF*-Methylierung negativ mit dem Score der kognitiven Vermeidung ($r = 0.18$, $p = .019$) korreliert.

Diskussion: Diese Studie bietet erste Einblicke in die Beziehung zwischen *BDNF*-Methylierung, *BDNF*-Genotyp, Amygdala-Reaktivität und Angstbewältigungsstile bei Menschen und unterstreicht damit die multidimensionalen Beziehungen zwischen Genetik, Epigenetik und neuronalen Funktionen. In diesem Kontext wird eine mögliche Rolle von epigenetischen *BDNF*-Modifikationen in der Pathogenese von psychiatrischen Störungen und hiermit verbundenen Hirnfunktionen vorgeschlagen. Hierbei könnten höhere *BDNF*-Methylierungslevel die *BDNF*-mRNA-Expression reduzieren und über noch genauer zu analysierende Mechanismen die Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli hochregulieren. Die gefundenen Assoziationen mit kognitiver Vermeidung beziehen eine mit epigenetischen Mechanismen in Verbindung stehende behaviorale und psychopathogenetisch relevante Ebene in die Thematik mit ein.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2020

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Zusammenhang zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismus rs6265, Methylierung des Brain-derived neurotrophic factor Gens, Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter und kognitiver Vermeidung

in der: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

unter der Anleitung: von Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Jonas Bauhaus

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. BDNF.....	2
1.1.1. BDNF-Gen und der Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus.....	4
1.1.2. Zusammenhang des Val ⁶⁶ Met-Polymorphismus mit Pathologien.....	4
1.2. Epigenetik.....	6
1.2.1. DNA-Methylierung.....	7
1.2.2. BDNF-Methylierung.....	8
1.2.3. Zusammenhang von BDNF-Methylierung und Psychopathologie.....	9
1.3. Amygdala.....	10
1.3.1. Topographische und funktionelle Anatomie der Amygdala.....	11
1.3.2. Amygdala und Psychopathologie.....	12
1.3.3. Amygdala, BDNF, Val ⁶⁶ Met und BDNF-Methylierung.....	14
1.4. Kognitive Vermeidung.....	17
1.4.1. Kognitive Vermeidung und BDNF.....	18
1.4.2. Kognitive Vermeidung und Amygdala.....	19
1.5. Zusammenfassung und Limitationen der bisherigen Studienergebnisse.....	19
1.6. Hypothesen.....	21
2. Methoden	22
2.1. Stichprobe.....	22
2.1.1. Einschlusskriterien.....	22
2.1.2. Rekrutierung der Stichprobe.....	22
2.1.3. Finale Stichprobe.....	23
2.2. Beschreibung des verwendeten Fragebogens (Angstbewältigungsinventar).....	23
2.3. Gewinnung und Analyse der DNA.....	24
2.4. Gewinnung der fMRT-Daten.....	29
2.4.1. fMRT-Paradigma.....	29
2.4.2. fMRT-Datengewinnung.....	30
2.5. Statistische Datenanalyse.....	31
2.5.1. Hauptkomponenten-Analyse der BDNF-Methylierung.....	31
2.5.2. Analyse des Zusammenhangs zwischen BDNF-Genotyp und BDNF-Methylierung.....	32
2.5.3. fMRT-Analyse.....	32
2.5.3.1. Vorverarbeitung.....	32
2.5.3.2. Einzelstatistik (1st-Level-Analyse).....	32
2.5.3.3. Gruppenstatistik (2nd-Level-Analyse).....	33

2.5.4. Analyse der Zusammenhänge von BDNF-Genotyp, BDNF-Methylierung und Amygdala-Reaktivität mit kognitiver Vermeidung	33
3. Ergebnisse	35
3.1. Hauptkomponentenanalyse der BDNF-Methylierungsraten	35
3.2. Zusammenhang zwischen BDNF-Genotyp und BDNF-Methylierung	36
3.3. Assoziation von Genotyp und Methylierung mit Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter	38
3.4. Zusammenhänge von BDNF-Genotyp, BDNF-Methylierung und Amygdala-Reaktivität mit kognitiver Vermeidung.....	39
4. Diskussion	41
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	42
4.2.1. BDNF-System und Amygdala-Reaktivität	42
4.2.1.1. BDNF-Methylierung und Amygdala-Reaktivität.....	44
4.2.1.2. BDNF-Genotyp und Amygdala-Reaktivität.....	52
4.2.2. Auswirkungen von biologischen Einflüssen auf BDNF-Methylierung.....	54
4.2.2.1. Val ⁶⁶ Met und BDNF-Methylierung	54
4.2.2.2. BDNF-Methylierung und BMI	56
4.2.3. BDNF-Genotyp, BDNF-Methylierung, Amygdala-Reaktivität und kognitive Vermeidung..	56
4.2.3.1. BDNF-Genotyp und kognitive Vermeidung	57
4.2.3.2. BDNF-Methylierung und kognitive Vermeidung	59
4.2.3.3. Amygdala-Reaktivität und kognitive Vermeidung	61
4.3. Limitationen und Schlussfolgerung	64
5. Literaturverzeichnis.....	68
6. Danksagung	80
7. Lebenslauf.....	
8. Anhang.....	LXXXIII
8.1. Aushang zur Probandenrekrutierung	LXXXIII
8.2. Screeningfragebogen	LXXXIV
8.3. Fragebogen zur MRT-Tauglichkeit	LXXXIX
8.4. Aufklärungsbogen und Einverständniserklärungen	XC
8.5. Hamilton Depression Rating Scale	XCIV
8.6. Angstbewältigungsinventar	XCVI
8.7. Ethikvotum.....	CV

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labeling
AC	Anteriore Kommissur
ABI	Angstbewältigungsinventar
ANCOVA	multivariate Kovarianzanalyse
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
<i>BDNF</i>	Brain-derived neurotrophic factor Gen
BMI	Body Mass Index
bp	Basenpaar
CpG-Abschnitt	Cytosin-Guanin-Dinukleotid
DNA	deoxyribonucleic acid
DNMT	DNA-Methyltransferase
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPI	Echo-planar imaging
ESME	Epigenetic Sequencing Methylation Analysis Software
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-Wise-Error-Korrektur
FWHM	full width at half maximum
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLM	General Linear Model
GRE	Glucocorticoide Response Element
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
kb	Kilobasenpaare
KV	Kognitive Vermeidung (Angstbewältigungsinventar)
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MBD	methyl-CpG-binding domain protein
Met	Methionin (Aminosäure)
MNI	Montreal Neurological Institute Atlas
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
NCBI	National Center for Biotechnology Information

NGF	Nerve growth factor
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NT3	Neurotrophin-3
NT4/5	Neurotrophin-4/5
PC	Posteriore Kommissur
PC1	Principal Component 1
PC2	Principal Component 2
PCA	Principal Component Analysis
PCR	polymerase chain reaction
RNA	ribonucleic acid
ROI	Region Of Interest
SD	Standardabweichung
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview Achse-I
SNP	Single nucleotide polymorphism
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TFCE	Threshold-free Cluster Enhancement
TFE	Turbo Field Echo
Trk	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
UKM	Universitätsklinikum Münster
UTR	untranslated region
Val	Valin (Aminosäure)
VIG	Vigilanz (Angstbewältigungsinventar)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Promotorregion von BDNF	25
Abbildung 2. Beispiel für ein ESME-Output eines Probanden.....	28
Abbildung 3. Beispiel-Stimuli des fMRT-Paradigmas zur Amygdala-Reaktivität.....	30
Abbildung 4. Effekt des BDNF Val66Met-Polymorphismus auf BDNF-Methylierung	37
Abbildung 5. Assoziation der BDNF-Methylierung mit BMI	37
Abbildung 6. Assoziation der BDNF-Methylierung mit Amygdala-Reaktivität	38
Abbildung 7. Assoziation der BDNF-Methylierung mit kognitiver Vermeidung	40
Abbildung 8. Einflüsse von Cortisol auf Transkription und DNA-Methylierung, eigene Darstellung angelehnt an Zannas und Chrousos, 2017	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Stichprobenkennwerte	23
Tabelle 2. Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse und mittlere BDNF-Methylierungsraten.	35
Tabelle 3. Ergebnisse der Korrelationsanalysen von BDNF-Methylierung, Alter und BMI...	36

1. Einleitung

Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ sowie das Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ erbrachten 2014 das Ergebnis, dass psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland eine 12-Monats-Prävalenz von 27,7 % aufweisen (1). Die Studie ergab darüber hinaus zusätzlich zum individuellen Leiden der Betroffenen eine besondere Beeinträchtigung durch psychische Störungen, die sich in einer erhöhten Zahl an Einschränkungstagen widerspiegelte. So wurden psychische Störungen auch als Ursache für eine große gesellschaftliche Krankheitslast identifiziert. Quantitativ bedeutsam waren insbesondere affektive Störungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 9,3 % sowie Angststörungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von 15,3 % (1).

Trotz der individuellen und gesellschaftlichen Relevanz von psychischen Störungen konnten zugrundeliegende neurobiologische Mechanismen in der Pathogenese dieser Störungen bisher nicht abschließend aufgeklärt werden. In den Prozess der Erforschung dieser Mechanismen gliederten sich Untersuchungen zu verschiedensten Themengebieten. Bisherige Ergebnisse zeigen diesbezüglich eine Veränderung von neurobiologischen Markern wie Serotonin oder Neurotrophinen (2,3). Hierbei wurden bisher unter anderem sowohl genetische Faktoren betrachtet als auch funktionelle Aspekte bestimmter Hirnregionen mit neuropsychiatrischen Störungen assoziiert. Derartige Forschung trägt nicht nur zum Verständnis der Entstehung von psychiatrischen Störungen bei, sondern eröffnet auch neue Einblicke in Diagnostik, Prognose und insbesondere Therapie dieser Störungen.

Im Zuge genomweiter Analysen konnten bereits Risikogene für Depressionen sowie weitere neuropsychiatrische Störungen und damit eine genetische Komponente in der Pathogenese psychischer Störungen identifiziert werden (4,5). Besondere Aufmerksamkeit erhielt dabei das Gen des Wachstumsfaktors *BDNF* (Brain-derived neurotrophic factor), welches in den letzten Jahren eingehend untersucht wurde (6).

Verschiedene Studien erforschten darüber hinaus, welche Hirnregionen mit psychiatrischen Störungen assoziiert sind (7–10). Die Methodik dieser Forschungen ist breit gefächert und bedient sich unter anderem Tiermodellen und modernen bildgebenden Verfahren. Eine Schlüsselrolle für emotionale Prozesse, affektive Zustände und die Entstehung von Angststörungen und Depressionen konnte dabei einem speziellen Hirngebiet, der Amygdala, zugeordnet werden (11).

Dagegen liegen bisher nur unvollständige und inkonsistente Ergebnisse darüber vor, wie die benannten genetischen und neurobiologischen Faktoren sich gegenseitig bedingen und

welche Konstellationen letztendlich zu pathologischen Ausprägungen, wie z.B. Depressionen, führen. Daher erscheint es insbesondere angebracht, auf einer grundlegenden Ebene die Zusammenhänge zwischen Genetik, modulierenden Faktoren und funktionellen Aspekten von spezifischen Hirnregionen genauer zu erforschen. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Aufklärung dieser Verhältnisse leisten.

Wie oben beschrieben, sind sowohl das *BDNF*-Gen als auch die Amygdala unabhängig voneinander bisher in zahlreichen Studien mit der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Störungen assoziiert worden. Die Forschungen zeigen zum Teil uneinheitliche Ergebnisse und legen Interaktionen mit anderen Systemen nahe (5,12). Vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren zunehmend verstandenen Mechanismen der Epigenetik als Schnittstelle zwischen Genetik und Umweltfaktoren hat sich diese Studie zum Ziel gesetzt, epigenetische Mechanismen und ihre Beziehungen zu Hirnfunktionen und Eigenschaften auf phänotypischer Ebene zu analysieren. Dazu wird der Zusammenhang von Alterationen in der Methylierung von *BDNF* und der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter bei gesunden Probanden betrachtet.

Es erfolgt zunächst eine theoretische Einordnung des Themas. Hierbei werden *BDNF*, ein *BDNF*-Polymorphismus (Val⁶⁶Met) und mit *BDNF* assoziierte Pathologien vorgestellt. Um epigenetische Faktoren aufzudecken, die das *BDNF*-System modulieren, werden anschließend bisherige Forschungsergebnisse zu epigenetischen *BDNF*-Modulationen angeführt. Dabei werden auch Zusammenhänge mit Psychopathologien angeführt, um einen klinischen Bezug herzustellen. Ebenso findet eine Betrachtung von bisherigen relevanten Erkenntnissen bezüglich Amygdala, deren Assoziation mit *BDNF* und pathologischen Aspekten statt. Um die neurobiologisch gewonnenen Erkenntnisse um eine behaviorale Ebene zu erweitern, wird schließlich der Angstbewältigungsstil *kognitive Vermeidung* in die Überlegungen miteinbezogen.

1.1. *BDNF*

BDNF lässt sich einer Familie von kleinen, eng verwandten, sekretorischen Proteinen zuordnen: den Neurotrophinen. Weitere bei Säugetieren bekannte Neurotrophine sind der Nerve growth factor (NGF) sowie das Neurotrophin-3 (NT3) und das Neurotrophin-4/5 (NT4/5). Jedes Neurotrophin besteht aus einem nichtkovalent verbundenen Homodimer und enthält ein Signalpeptid sowie eine Proregion. Diese Strukturen dienen unter anderem der Zuordnung von sekretorischen Proteinen zu ihren Zielorten inner- und außerhalb der Zelle und fungieren dazu als Angriffsstelle für Transport- und Sortierungsproteine (13). Nachdem

die Neurotrophine als Präkursor-Protein synthetisiert wurden, werden die Proregionen durch Proteasen abgespalten und die Neurotrophine dadurch in ihre aktive Form von 118 bis 120 Aminosäuren überführt. Ihre Wirkung entfalten Neurotrophine hauptsächlich über Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TrkA, TrkB und TrkC), welche wiederum eine intrazelluläre Signalkaskade bewirken. Durch derartige Kaskaden können dann Gentranskription und zelluläre Proteinsynthese beeinflusst werden (14).

BDNF stellt das meistsekretierte und am weitesten verbreitete Neurotrophin im menschlichen Gehirn dar (15). Im Nervensystem erfüllt BDNF vielfältige, für Überleben, Wachstum und Differenzierung des Nervensystems essentielle Funktionen. Darüber hinaus wurde zum einen eine existenzielle Rolle von BDNF in der Neurogenese nachgewiesen, zum anderen führte eine erhöhte BDNF-Verfügbarkeit zu erhöhter synaptischer Plastizität in Form eines vermehrten aktivitätsabhängigen Dendritenwachstums sowie zu einem Anstieg der Zahl, Komplexität und Länge von Axonen (16,17).

Es ergibt sich die Frage, an welchen Orten BDNF diese Wirkung entfaltet. Die höchsten BDNF-mRNA-Level innerhalb des Gehirns wurden in Hippocampus und cerebralem Cortex gemessen, doch auch in anderen untersuchten Hirnregionen wie der Amygdala konnte eine BDNF-Sekretion nachgewiesen werden (18). Diese Hirnregionen wurden häufig in Assoziation mit psychiatrischen Störungen gefunden, wobei die Pathogenese von psychiatrischen Krankheitsbildern wie Depressionen und Angststörungen noch nicht endgültig neurobiologisch aufgeschlüsselt werden konnte (19). So erscheint eine weitergehende Untersuchung der zugrundeliegenden, molekularbiologischen Mechanismen von Struktur- und Funktionsänderungen in den kritischen Hirnregionen sinnvoll.

Dazu ist zu klären, auf welche Weise die interindividuellen Unterschiede in Sekretion und Funktion des BDNF untersucht werden können. Da eine Assoziation der BDNF-Level im Blut mit den BDNF-Spiegeln im Hirngewebe ebenso wie ein Transport von BDNF über die Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden konnten, erforschten zahlreiche Arbeiten Zusammenhänge zwischen BDNF-Blut-Level und psychiatrischen Störungen wie Depressionen oder Angststörungen (20,21). So wurden bei depressiven Patienten erniedrigte BDNF-Serum-Level gefunden, während Kurita et al. (2012) zeigten, dass Patienten mit depressiven Symptomen höhere BDNF-Plasma-Level aufwiesen, wenn die Symptome remittierten (22,23).

Zusammengefasst könnten BDNF-Blut-Level somit als neurobiologischer Marker für zugrundeliegende psychopathologische Prozesse sowie für das klinische Outcome von Patienten diskutiert werden. Darüber hinaus stellt sich die Frage, welche neurobiologischen

Grundlagen zu inter- und intraindividuell differierenden BDNF-Leveln sowohl im Blut als auch in den angesprochenen Hirnregionen führen. Hierzu werden im Folgenden das *BDNF*-Gen sowie genetische und epigenetische Alterationen des *BDNF*-Gens vorgestellt.

1.1.1. *BDNF*-Gen und der Val⁶⁶Met-Polymorphismus

Das Gen, das für das Protein BDNF kodiert, ist auf Chromosom 11p13 lokalisiert. Es ist 70 kb lang und beinhaltet 11 Exons und 9 funktionelle Promotoren, wobei das Exon IX für den Großteil des BDNF-Proteins kodiert (24). Ein funktioneller Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) im *BDNF*-Gen wurde zuerst 2003 durch Egan et al. beschrieben (25). Als Polymorphismus werden Variationen eines Gens beschrieben, die eine Auftretenswahrscheinlichkeit in der Bevölkerung von mehr als 1 % aufweisen. Bei diesem SNP – nach dem National Center for Biotechnology Information (NCBI) als rs6265 klassifiziert – ist in der Proregion des *BDNF*-Gens an Position 196 die Base Guanin durch Adenin ersetzt, was in einer Substitution der Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) im Codon 66 resultiert (Val⁶⁶Met). Die Frequenz des Met-Allels lag laut Shimizu et al. in einer untersuchten Stichprobe in Japan bei 41,4 % ($n = 151$), in Italien bei 29,7 % ($n = 111$) und in den USA bei 18,0 % ($n = 133$) (26). Somit ist trotz regionaler Unterschiede das Met-Allel als häufig auftretendes Allel in allen untersuchten Stichproben zu werten und sollte bezüglich der Assoziation mit Psychopathologien genauer untersucht werden.

1.1.2. Zusammenhang des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit Pathologien

Im Folgenden soll die Relevanz des Val⁶⁶Met-Polymorphismus für die Pathogenese von psychiatrischen Störungen verdeutlicht werden. Dazu werden zunächst biologische Überlegungen zu den Auswirkungen des Polymorphismus angeführt. Darüber hinaus sollen bisherige Forschungsergebnisse zu Verbindungen des Polymorphismus mit pathologischen Merkmalen bei Menschen und in Tiermodellen diskutiert werden. Schließlich wird die bisherige Studienlage zu diesen Assoziationen ausgewertet und die Grenzen der aktuellen Forschungslage werden aufgezeigt.

Obwohl der Val⁶⁶Met-Polymorphismus in der Proregion des BDNF-Proteins lokalisiert ist und daher eher keine Veränderung der biologischen Aktivität der aktiven, proteolytisch gespaltenen Form des BDNF beobachtet werden konnte (25), wurde das Met-Allel des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit verringertem intrazellulären Transport und erniedrigter Sekretion von neuronalem BDNF assoziiert (25). Diese Beeinträchtigung der biologischen Funktion durch den Val⁶⁶Met-Polymorphismus konnte in weiteren Studien

repliziert werden und erscheint vor dem Hintergrund der Funktion der Proregion als Transport- und Verteilungsstruktur sinnvoll (27,28). Im Folgenden sollen daher Studien angeführt werden, die einen entsprechenden Zusammenhang zwischen dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus und neuropsychiatrischen Phänomenen untersuchten.

Diesbezüglich wurden für verschiedene Erkrankungen die Auswirkungen des Val⁶⁶Met-Polymorphismus eingehend untersucht. Bei schizophrenen Patienten etwa zeigte eine Studie von Sun et al. (2013) eine signifikant höhere Met-Allelfrequenz im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (29). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Val⁶⁶Met-Polymorphismus etwa 16 % der Varianz von ängstlichen und depressiven Symptomen bei schizophrenen Patienten aufklärt (29). Diese Befunde sind insofern relevant, als dass der Val⁶⁶Met-Polymorphismus nicht nur wie oben beschrieben auf neurobiologischer Ebene Auswirkungen zu zeigen scheint, sondern auch auf einer psychopathogenetisch relevanten Ebene. Dabei schlagen die Autoren ihren Ergebnissen folgend eine Bewertung des Met-Allels als Risikoallel für Angst und psychiatrische Störungen vor, während das Val-Allel als protektiv gegen ebenjene eingeschätzt wurde (29).

In zahlreichen psychiatrischen Störungen spielen angstassoziierte Verhaltensweisen eine entscheidende Rolle. So konnten Zusammenhänge zwischen dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus und angstassoziierten Verhaltensweisen in zahlreichen Studien repliziert werden. Zunächst sei dazu eine Studie genannt, in der Mäuse in verschiedenen Tests angstauslösenden Situationen ausgesetzt wurden (27). Dazu zählten unter anderem etablierte Tests zur Einschätzung von ängstlichen Verhaltensweisen bei Mäusen wie das Elevated Plus Maze oder der Open-Field-Test. Zur Beurteilung des Einflusses des Val⁶⁶Met-Polymorphismus wurden transgene Mäuse erstellt, die homozygot für das Met-Allel waren. Diese Mäuse zeigten in den stressauslösenden Settings verstärkte ängstliche Verhaltensweisen verglichen mit Mäusen, die homozygot für das Val-Allel waren (27). Auch beim Menschen konnte dieser Trend nachgewiesen werden. Hashimoto (2007) zeigte auch bei Menschen, dass das Met-Allel des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit vermehrtem angstbezogenen Verhalten in Verbindung steht (30).

Doch die Studienlage zu den Auswirkungen des Val⁶⁶Met-Polymorphismus zeigt auch Ergebnisse, die die bisher angeführten Arbeiten nicht unterstützen. So fanden Lang et al. (2005), dass bei gesunden Probanden der Val/Val-Genotyp mit verstärktem angst- und depressionsbezogenem Verhalten auftrat (31).

Wie in den aufgeführten, uneinheitlichen Ergebnissen anklingt, zeigt die bisherige Studienlage keine eindeutigen Ergebnisse zum Zusammenhang der genetischen Alterationen

des *BDNF*-Gens mit Angst auf phänotypischer Ebene. Zu diesem Ergebnis kamen auch Frustaci et al. (2008) in einer Meta-Analyse, die bisherige Studien bezüglich des Val⁶⁶Met-Polymorphismus und Angststörungen sowie Angst-bezogenen Persönlichkeitsmerkmalen auswertete, was keine signifikante Assoziation des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit Angststörungen ergab (32). Dabei wurde vorgeschlagen, aufgrund von limitierten Stichprobengrößen und Limitationen in der Definition von Angst-Phänotypen die bisherigen Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und weitergehende, größere Studien anzulegen, die mögliche Interaktionen mit anderen Genen und Umwelteinflüssen untersuchen und so die bisherigen Ergebnisse in einen Gesamtkontext einordnen können (32).

Zusammengefasst legen die bisherigen Ergebnisse nahe, dass das *BDNF*-Gen und insbesondere der Val⁶⁶Met-Polymorphismus einen Einfluss auf die Ausprägung von Angstsymptomen und ängstlichen Verhaltensweisen haben, wobei zahlreiche, bisher zum großen Teil unbekannte, Interaktionseffekte und externe Einwirkungen berücksichtigt werden müssen wie zum Beispiel Persönlichkeitsfaktoren, Stress oder traumatische Erfahrungen in der Kindheit. Der aktuellen Einschätzung folgend liegt nahe, dass nicht nur der Genotyp, sondern auch die Umwelt Einfluss auf den Phänotyp hat. Uneinheitliche Studienergebnisse könnten dabei ein Hinweis auf Mechanismen sein, die die Expression von Genen zusätzlich modulieren und so Effekte erzielen, die für die Ausprägung des Phänotyps ebenfalls entscheidend sind. Als solcher Mechanismus soll im Folgenden die Epigenetik beschrieben werden, die als Schnittstelle zwischen Genen und Umwelt die Genexpression an die äußeren Umstände anpassen kann (33).

1.2. Epigenetik

Schon 1983 wurden epigenetische Mechanismen beschrieben (34). Das Wort *Epigenetik* leitet sich dabei von den griechischen Ausdrücken *epi* (nach, zusätzlich) und *Genetik* (Abstammung, Ursprung) ab und beschreibt damit das zugrundeliegende Konzept: Es sind Mechanismen gemeint, die die Genexpression beeinflussen, ohne die Abfolge der Basen in der DNA-Sequenz zu verändern. Solche epigenetischen Modulationen können dabei auch an Folgegenerationen weitergegeben werden (33). Epigenetische Prozesse geschehen also zusätzlich zu Veränderungen der DNA-Sequenz an sich (z.B. durch Mutationen) und umfassen unter anderem Modifikationen von Histonen, RNA-Aktivitäten und DNA-Methylierung. Letztere ist für das *BDNF*-System gut untersucht und soll im Folgenden genauer ausgeführt werden. Dazu werden zunächst der grundlegende Mechanismus der DNA-Methylierung und deren Auswirkung auf die Genexpression erläutert. Anschließend werden

diese Erkenntnisse in Bezug auf das *BDNF*-Gen spezifiziert und der individuelle Grad der *BDNF*-Methylierung mit psychopathologischen Befunden in Zusammenhang gesetzt.

1.2.1. DNA-Methylierung

DNA-Methylierung beschreibt das Anhängen einer Methylgruppe an das fünfte Kohlenstoffatom (C5) einer Adenin- oder Cytosin-Base im DNA-Strang. Dieser chemische Prozess wird durch verschiedene DNA-Methyltransferasen katalysiert (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B). Dabei dient S-Adenosylmethionin als Methylgruppendonor. Durch die Reaktion wird die Cytosin-Base in 5-Methylcytosin umgewandelt (35). Hierbei katalysieren menschliche DNA-Methyltransferasen Cytosine nur innerhalb von C-G-Dinukleotiden (sogenannte CpG-Abschnitte) (36). Als CpG-Abschnitte werden also DNA-Abschnitte bezeichnet, in denen eine Cytosin- und eine Guanin-Base unmittelbar aufeinander folgen. Treten in einem Gen gehäuft CpG-Abschnitte auf, wird diese Konstellation auch als CpG-Insel bezeichnet. Diese treten bei Säugetieren in etwa 60-70 % aller Promotor-Regionen auf (37). Durch das hochfrequente Vorkommen in diesen genregulatorischen Bereichen wird schon die Bedeutung der DNA-Methylierung für die Modulation der Genexpression deutlich.

Die DNA-Methyltransferasen erfüllen unterschiedliche Aufgaben. Die DNMT1 katalysiert primär die Methylierungserhaltung bei Replikation, um die Methylierungsmuster auf den neu synthetisierten DNA-Strang zu übertragen (33). So erklärt sich ein langfristiger Einfluss der DNA-Methylierung, auch über die Zellteilung hinaus. Die DNMT3A und DNMT3B dagegen sind eher für eine de novo Methylierung von CpG-Abschnitten zuständig (33).

Es gilt nun, die Mechanismen der Beeinflussung der Gentranskription durch die DNA-Methylierung aufzuschlüsseln. Dabei sind zwei grundlegende Mechanismen bekannt, über die diese Beeinflussung ausgeübt werden kann.

Zunächst bedeutet die Anlagerung der Methylgruppen an die DNA eine Änderung der sterischen Form der DNA. An den Promotor-Regionen ist für eine effiziente Transkription essentiell, dass sich Transkriptionsproteine – insbesondere RNA-Polymerasen – in diesen Regionen an die DNA anlagern können. Die DNA-Methylierung kann also zu einer physikalischen Behinderung der Bindung dieser Transkriptionsproteine und damit zu einer Senkung der Transkriptionsrate führen (38).

Eine weitere Theorie beschreibt Methyl-CpG-bindende Proteine (methyl-CpG-binding domain protein, MBD). Diese Proteine lagern sich an die methylierten DNA-Abschnitte an und rekrutieren ihrerseits spezifische Enzyme, darunter Histon-Deacetylasen (35). Histone

erlauben eine Kondensierung des Chromatins. Eine Acetylierung der Histone führt zu einer geringeren Kondensierung, während eine Deacetylierung eine stärkere Kondensierung nach sich zieht. Die durch die MBDs rekrutierten Histon-Deacetylasen bewirken so letztlich eine erhöhte Kondensierung des Chromatins um die Histone. Dadurch wird wiederum die Anlagerung der RNA-Polymerase am Promotor blockiert und die Transkription verhindert (35).

In der Folge kann also eine niedrige Methylierungsrate eines Gens, sogenannte Hypomethylierung, zu einer Aktivierung des entsprechenden DNA-Abschnitts führen, während eine hohe Methylierungsrate, sogenannte Hypermethylierung, zur Stilllegung des DNA-Abschnitts führen kann. Über diese Theorie hinaus wurden jedoch in einigen Studien Mechanismen untersucht, die zeigen, dass DNA-Methylierung als komplexe epigenetische Modifikation verstanden werden sollte, die nicht immer die Genexpressionsaktivität herabsetzt. So wurde untersucht, dass DNA-Methylierungsänderungen durch Antisense-Transkription, Änderungen in Histon-Modifikation und Chromatin-Protein-Aktivität hervorgerufen wurden. Die epigenetischen Mechanismen könnten also nicht nur als Ursache, sondern auch als Folge von anderweitig verursachter Genregulation verstanden werden (39).

Es wurde dennoch gezeigt, dass im ZNS die Cytosin-Methylierung in CpG-Abschnitten wie oben beschrieben den stabilsten und häufigsten Mechanismus unter den epigenetischen Genmodifikationen darstellt, der zu einer herabgesetzten Genexpression führt (40). In Bezug auf die bisher ausgeführte Thematik soll daher nun die *BDNF*-Methylierung als Schnittstelle von Genetik und Umwelt beschrieben werden.

1.2.2. *BDNF*-Methylierung

Vor dem Hintergrund der Einbeziehung des Val⁶⁶Met-Polymorphismus sollen in dieser Arbeit primär Methylierungsprozesse am Exon IX des *BDNF*-Gens beschrieben werden, das wie oben angeführt den Val⁶⁶Met-Polymorphismus enthält. Eine Verwendung des Begriffs *BDNF*-Methylierung bezieht sich im Folgenden auf die Methylierung von Cytosin innerhalb von CpG-Sites des *BDNF*-Gens (s. Abbildung 1).

Unter 1.2.1 wurde erläutert, wie DNA-Methylierung zu einer verringerten Genexpression führen kann. Sui et al. konnten 2012 diesen Zusammenhang in Bezug auf *BDNF* bestätigen. Die Autoren fanden eine Beeinträchtigung der *BDNF*-mRNA-Expression durch *BDNF*-DNA-Methylierung des Exons II (41). Darüber hinaus konnten Mill et al. 2008 eine Assoziation des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit dem Methylierungsstatus der umgebenden CpG-Abschnitte auf Exon IX zeigen (42). Es stellt sich hier die Frage, auf

welche Weise der Genotyp die Epigenetik beeinflussen kann. Im Val-Allel kommt ein zusätzliches Guanin-Nukleotid im DNA-Strang vor, was in einem zusätzlichen CpG-Abschnitt in Exon IX resultiert. Dies wiederum führte zu einer erhöhten Methylierungsrate der umgebenden CpG-Abschnitte (42). Bei Mill et al. war die Fragestellung auf die Pathogenese von schizophrenen und bipolaren Störungen ausgerichtet, wobei DNA-Methylierungs-Änderungen als wichtig für die Ätiologie dieser psychiatrischen Störungen eingeschätzt wurden. Grundlegende Studien zur Beeinflussung der *BDNF*-Methylierung durch den Val⁶⁶Met-Polymorphismus bei gesunden Menschen mit einer größeren Stichprobe fehlen bisher. Dennoch wurde vielfach gezeigt, dass die *BDNF*-Methylierung mit der Psychopathogenese einiger psychiatrischer Störungen assoziiert zu sein scheint. Die bisherige Forschung zu diesen Zusammenhängen soll im Folgenden vorgestellt werden.

1.2.3. Zusammenhang von *BDNF*-Methylierung und Psychopathologie

Die mögliche Rolle von epigenetischen Faktoren in der Entwicklung von psychiatrischen Störungen wurde vielfach in Studien und Reviews untersucht und als stark mit der Pathogenese dieser Störungen assoziiert eingeschätzt (43–45). Dabei wurden in einigen Studien epigenetische Mechanismen als grundlegender Regulationsfaktor der *BDNF*-Expression untersucht und ein Zusammenhang zwischen dem *BDNF*-Methylierungslevel und bestimmten psychiatrischen Diagnosen gefunden (3,46,47). Einige dieser Studien sollen nun exemplarisch vorgestellt werden, um einen Eindruck in die Zusammenhänge von psychiatrischen Symptomen mit der *BDNF*-Methylierung zu vermitteln.

Zunächst zeigten Kang et al. 2015, dass der Grad der *BDNF*-Methylierung mit der Prävalenz, Inzidenz und dem Schweregrad von depressiven Symptomen zusammenhängt. Die Autoren schlagen hier vor, die *BDNF*-Methylierungslevel als Biomarker für Depressionen zu diskutieren (43). Im Rahmen des depressiven Syndroms untersuchten weitere Studien insbesondere den Zusammenhang von *BDNF*-Methylierung und Suizidalität. Dabei konnte in mehreren Arbeiten ein Zusammenhang zwischen *BDNF*-Methylierung und vorangegangenen Suizidversuchen sowie Suizidgedanken nachgewiesen werden (48,49). Keller et al. stellten dabei 2010 eine erhöhte *BDNF*-Promotor-Methylierung im Wernicke-Areal von Menschen fest, die an einem Suizid verstarben (44).

Bezüglich bipolarer Störungen untersuchten D'Addario et al. 2012 sowohl Patienten mit einer Bipolar I- als auch mit einer Bipolar II-Störung und verglichen die *BDNF*-Methylierungsraten mit denen gesunder Kontrollprobanden. Es ergab sich eine Steigerung der *BDNF*-Methylierung sowie eine erniedrigte *BDNF*-Expression bei Bipolar II-Patienten im

Vergleich zu den Kontrollen, während Patienten mit Bipolar I-Störung keine Abweichungen dieser Werte zeigten. Von Interesse ist hierbei insbesondere ein Zusammenhang der *BDNF*-Methylierungsraten mit der entsprechenden medikamentösen Therapie der Patienten: Patienten unter antidepressiver Therapie zeigten erhöhte Methylierungslevel, während Patienten, die mit Valproat oder Lithium behandelt wurden, eine signifikant niedrigere *BDNF*-Methylierung zeigten (45). In einer Folgestudie, die Patienten mit unipolarer Depression und Bipolar I- und Bipolar II-Störung einschloss, wurden darüber hinaus höhere *BDNF*-Methylierungslevel bei Patienten mit alleiniger antidepressiver Therapie gegenüber Patienten, die sowohl mit Antidepressiva als auch mit Stimmungsstabilisierern therapiert wurden, gefunden (50). Die hier untersuchten Zusammenhänge der *BDNF*-Methylierung mit Elementen der Pharmakotherapie eröffnen ein weiter zu untersuchendes Feld bezüglich Verständnis, Indikation, Verlaufskontrollen und Bewertung von Therapiestrategien.

Die genannten Studien geben einen Überblick über die Assoziationen des Grads der *BDNF*-Methylierung mit psychopathologischen Befunden. Diese Assoziationen erlauben jedoch noch keinen Rückschluss auf die zugrundeliegenden Mechanismen oder die Richtung der Beeinflussung zwischen *BDNF*-Methylierung und Psychopathologie. Da epigenetische Profile sowohl als Ursache als auch als Folge von veränderten Phänotypen diskutiert werden können, gilt es, weitere mit psychiatrischen Störungen assoziierte Faktoren mit der *BDNF*-Methylierung in Zusammenhang zu bringen, um so zugrundeliegende Mechanismen und deren Beziehungen untereinander in der Pathogenese genauer verstehen zu können. Sagarkar et al. fanden diesbezüglich 2017 bei Nagetieren eine Beeinflussung der *BDNF*-Methylierung und der *BDNF*-mRNA-Level in der Amygdala von Mäusen durch minimale traumatische Hirnverletzungen (51). Vor dem Hintergrund ebensolcher Forschungen zum Zusammenspiel von Umwelt, Epigenetik und Hirnfunktion soll im Folgenden die Amygdala als vielfach psychopathogenetisch diskutierte Hirnregion vorgestellt werden.

1.3. Amygdala

Der Amygdala wird eine Schlüsselrolle für affektive Zustände sowie in der Entstehung von affektiven Störungen und Angststörungen zugewiesen (11). Um den aktuellen Stand unseres Wissens über die Zusammenhänge zwischen Amygdala-Aktivität, Psychopathologie und der Genetik und Epigenetik des *BDNF* darzustellen, soll hier zunächst eine anatomische und funktionelle Beschreibung bisheriger Erkenntnisse bezüglich der Amygdala erfolgen. Die Relevanz der Amygdala für die Erforschung psychiatrischer Fragestellungen soll geprüft werden, wozu daraufhin eine Vorstellung der bisher bekannten Zusammenhänge zwischen der

Amygdala auf struktureller sowie funktioneller Ebene und psychopathologischen Prozessen folgt. Um alle bisher angesprochenen Aspekte miteinander in Beziehung zu setzen, sollen abschließend Ergebnisse zur Amygdalaforschung in Verbindung mit den oben angeführten Alterationen im *BDNF*-Gen und der Epigenetik dieses Gens dargestellt werden.

1.3.1. Topographische und funktionelle Anatomie der Amygdala

Die Amygdala, zu Deutsch Mandelkern, ist ein elementarer Bestandteil des limbischen Systems. Sie ist bihemisphärisch an der medialen Spitze des Temporallappens im Großhirn lokalisiert und liegt dabei vor dem rostralen Hippocampus sowie dem Vorderhorn des Seitenventrikels. Die Amygdala wird anatomisch wie funktionell eher als Amygdala-Komplex verstanden. So setzt sie sich aus 13 Kernen und kortikalen Arealen zusammen und ist afferent wie efferent sowohl mit kortikalen als auch mit subkortikalen Hirnregionen verbunden (52).

Die Amygdala lässt sich wie bei LeDoux beschrieben in zwei Gruppen einteilen: Cortico-medial gelegen wird der phylogenetisch ältere Teil der Amygdala beschrieben, der die zentralen und medialen Kerne enthält und in enger räumlicher Nähe zum olfaktorischen System liegt. Dagegen abgrenzen lässt sich der evolutionär jüngere Teil, der basolateral gelegen ist, somit auch die lateralen und basalen Kerne enthält und hauptsächlich mit dem Neocortex in Verbindung steht (53).

Afferenzen erhält die Amygdala hauptsächlich über sensorische kortikale und thalamische Areale. Dabei entstammen die Informationen zum einen Teil Assoziationskortexen, also solchen Cortexgebieten, die primär aufgenommene Sinneswahrnehmungen schon weiter verarbeitet und interpretiert haben. Diese Informationen repräsentieren damit die Wahrnehmung der Außenwelt. Aus dem Thalamus entspringende Afferenzen werden einem weniger differenzierten System zugeordnet, das durch weniger Synapsen und damit einhergehend durch eine größere Schnelligkeit gekennzeichnet ist. Efferenzen der Amygdala sind vielfältig und steuern vielfältige Hirnregionen an. Darunter fallen Zentren für emotionale und physiologische Modulationen sowie für motorisches Lernen.

Aus den anatomischen Beziehungen zu anderen Hirnregionen ergeben sich auch die bisher nicht zur Gänze verstandenen Funktionen der Amygdala. Es sollen bisher erforschte grundlegende Funktionen der Amygdala vorgestellt werden, welche im Folgenden mit dem Begriff Amygdala-Funktion beschrieben und zusammengefasst werden sollen.

Funktionell ordneten Phillips und LeDoux der Amygdala zwei grundlegende Verarbeitungswege für die Emotion Furcht zu, die den anatomischen Strukturen entsprechen. So dient die subkortikale, schnelle Ansteuerung der Amygdala über den Thalamus einer schnellen, automatischen Furchtreaktion. Über den kortikalen Weg, in den weitere Hirnareale eingeschaltet sind, wird der Reiz dann weitergehend und genauer analysiert und eine Überprüfung vorgenommen, ob die schnelle, automatische Reaktion eine adäquate Antwort auf den furchtauslösenden Reiz darstellt (54).

Über die reine Furchtverarbeitung hinaus beschrieben LaBar, Gatenby und Gore eine zentrale Rolle der Amygdala in der Furchtkonditionierung, also nicht nur in der einmaligen Reaktion auf einen furchtauslösenden Reiz, sondern vielmehr auch in der Ausprägung eines emotionalen Gedächtnisses und in Lernprozessen. Hier wird eine der Hauptfunktionen in den Verbindungen mit anderen Arealen des limbischen Systems gesehen, die ebenfalls an Lernmechanismen beteiligt sind, wie etwa Hippocampus oder cingulärer Cortex. Über emotionale Gedächtnisaufgaben hinaus wird der Amygdala auch die Erkennung von Bedrohung zugeordnet (55).

Die durch die Amygdala vermittelten Reaktionen sind vielfältig und wurden oft untersucht. Im Mittelpunkt steht dabei einerseits ein Einfluss auf die Regulation des Kreislaufs und Hormonausschüttung über vegetative Zentren in Stresssituationen. Andererseits wurde der Amygdala eine elementare Rolle in der Verarbeitung von Belohnung, Aggression sowie Mutter- und Sexualverhalten zugeordnet, wodurch nicht nur eine neurobiologische, sondern auch eine behaviorale Ebene der Amygdala-Funktionen offengelegt wird (53).

Neuere Studien sprechen für eine funktionelle Anpassung der Amygdala auf Umwelteinflüsse. So zeigten Pittenger und Duman, dass chronischer Stress zu einer gesteigerten synaptischen Plastizität und Reaktivität der Amygdala führt (56). Durch diese Prozesse wird stressinduziert eine Fokussierung auf Bedrohungsreize und Fluchtverhalten erreicht, welche wiederum psychopathogenetisch relevant sein könnten. Daher sollen hier bisher gefundene Zusammenhänge zwischen Amygdala und psychopathologischen Prozessen vorgestellt werden.

1.3.2. Amygdala und Psychopathologie

Vor dem Hintergrund der eben diskutierten Rolle der Amygdala in der Angst- und Emotionsverarbeitung erscheint eine Untersuchung von zugrundeliegenden Zusammenhängen insbesondere in Bezug auf affektive Störungen sowie Angststörungen sinnvoll. Jedoch stellen

Angstsymptome und angsthähnliches Verhalten einen nicht zu unterschätzenden Faktor auch in einem Großteil anderer psychiatrischer Störungen dar. So soll hier die Vielzahl der untersuchten Beziehungen zwischen der Amygdala und psychopathologischen Phänomenen demonstriert werden. Alterationen der Amygdala sind ebenfalls vielfältig und können Läsionen, Volumen-, Konnektivitäts- oder Aktivitätsunterschiede betreffen.

Bei Patienten, die vom seltenen Urbach-Wiethe-Syndrom betroffen sind, zeigen sich bilaterale Amygdala-Läsionen. Korn zeigte 2017, dass Patienten mit Amygdala-Läsionen durch das Urbach-Wiethe-Syndrom reduzierte angsthähnliche Verhaltensweisen aufwiesen (57). Hier wird die Schlüsselrolle der Amygdala in der Generierung von Angst deutlich.

Verschiedene Studien zeigten Zusammenhänge des Amygdala-Volumens mit dem Auftreten sowie der Ausprägung von psychiatrischen Störungen (58). Greening und Mitchell untersuchten 2015 Verbindungen zwischen der Amygdala mit anderen Hirnregionen in Abhängigkeit von Angstscores auf Persönlichkeitsebene. Sie zeigten, dass höhere Trait-Angst-Werte mit stärkeren Verbindungen zwischen Amygdala und dorsalem anterioren cingulären Cortex sowie dem inferioren temporalen Gyrus und reduzierter Konnektivität mit präfrontalen Arealen assoziiert waren. Diese Befunde wurden als Stärkung der Generierung von emotionalen Reaktionen sowie der Wahrnehmungsverarbeitung interpretiert (59). Die Amygdala ist also nicht als isoliertes für Angstentstehung relevantes Gebiet zu verstehen, sondern steht diesbezüglich aktiv mit anderen Hirnregionen in Verbindung.

Weitere Hinweise auf eine Änderung in der Reaktion und Wahrnehmungsverarbeitung durch die Amygdala liefern Studien, die sich der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bedienen. Eine Studie von Peluso konnte 2009 eine Assoziation zwischen Depressionsschwere und Amygdala-Reaktivität auf traurige Gesichter feststellen (8). Dagegen konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Amygdala-Reaktivität auf positive Gesichter mit Anhedonie-Scores assoziiert war (60). Dabei konnten neue Erkenntnisse bezüglich der Beziehung zwischen neurobiologischen Prozessen und Anhedonie als Schlüsselfaktor der depressiven Störung gewonnen werden. Als Amygdala-Reaktivität soll in Anlehnung an die vorgestellten Studien im Folgenden die durch fMRT messbaren Aktivitätsunterschiede in der Amygdala als Reaktion auf externe Stimuli bezeichnet werden.

Doch nicht nur Unterschiede in der Amygdala-Reaktivität psychisch Erkrankter zu der von gesunden Probanden wurden beobachtet. Auch zwischen verschiedenen Störungen konnten Unterschiede in der Amygdala-Reaktivität festgestellt werden, was einen Schritt in Richtung moderner differentialdiagnostischer Methoden darstellt. So fanden Grotegerd et al. 2014 Unterschiede in der Amygdala-Reaktivität auf subliminal präsentierte emotionale

Gesichter zwischen Gruppen von Patienten mit bipolarer und unipolarer depressiver Störung, wenngleich beide Patientengruppen zum Zeitpunkt der Messung in einer depressiven Episode waren (7).

Auch bezüglich möglicher therapeutischer Gesichtspunkte scheint die Untersuchung der Amygdala-Funktion wertvolle Erkenntnisse zu liefern. Murphy et al. konnten 2009 eine signifikant reduzierte Amygdala-Reaktivität auf ängstliche Gesichtsausdrücke zeigen, die durch Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Citalopram im Vergleich zur Gabe eines Placebos auftrat (61). Ebenso wurden im Hinblick auf Elektrokonvulsionstherapie und Amygdala-Reaktivität Studien durchgeführt. Redlich et al. berichteten 2017, dass Patienten nach abgeschlossener Elektrokonvulsionstherapie eine geringere Amygdala-Reaktivität auf negative Reize zeigten als vor der Therapie. Die Abnahme der Amygdala-Reaktivität war dabei zudem mit einer Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten auf symptomatischer Ebene assoziiert (62).

Zusammengefasst wird also durch die bisherigen Forschungsergebnisse die Relevanz der Amygdala in der Pathogenese verschiedener psychiatrischer Störungen verdeutlicht. Darüber hinaus scheint die Aktivität der Amygdala auch für Differentialdiagnose und Therapie dieser Störungen eine Rolle zu spielen.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Fokussierung auf Bedrohungsreize, Furchtreaktionen und Fluchtverhalten unter chronischem Stress durch eine Erhöhung der synaptischen Plastizität und Reaktivität der Amygdala stellt sich die Frage, welche neurobiologischen Vorgänge diesen Prozessen zugrunde liegen könnten. In 1.1. wurden durch *BDNF* vermittelte Effekte der Neuroplastizität dargestellt. Somit soll nun ein Überblick über bisherige Forschungen zum Zusammenhang zwischen *BDNF*, den bisher beschriebenen mit *BDNF* assoziierten Alterationen und der Amygdala gegeben werden.

1.3.3. Amygdala, *BDNF*, *Val⁶⁶Met* und *BDNF*-Methylierung

Die aktuelle Studienlage weist auf eine zentrale Rolle des *BDNF* in der Funktion und Anpassung der Amygdala auf äußere Reize hin. So fanden Yu und Chen 2011 eine durch Stress induzierbare Steigerung der *BDNF*-Expression in der Amygdala. Diese ging mit einer erhöhten Synapsenzahl einher (63). Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Grundlagen der Wirkung von Neurotrophen und der Amygdalafunktion scheint also *BDNF* ein Faktor zu sein, der die Funktion der Amygdala maßgeblich zu beeinflussen vermag. Diese Beeinflussung zeigte sich auch in weiteren Studien, die sich methodisch zu einem großen Teil Tiermodellen bedienten, um *BDNF*-Level im Hirn direkt messen zu können (64–66).

Einen Beitrag zu dem Zusammenhang zwischen BDNF in der Amygdala und Furchtkonditionierung leisteten Faria et al. 2013. Hier wurde in einer Studie an Tauben gezeigt, dass klassische aversive Konditionierung zu einer erhöhten Expression von BDNF im limbischen System und insbesondere im Hippocampus und der Amygdala führten (64). Chou et al. identifizierten bei Mäusen BDNF in der Amygdala als Mediator für die Anfälligkeit für Angstkonditionierung, da die Höhe der BDNF-Level in der Amygdala nach einem Angstkonditionierungstraining das Level der konditionierten Angstantwort zu bestimmen schien (65).

Auch auf zellulärer Ebene liegen Ergebnisse zur Rolle des *BDNF* in der Amygdala vor. Meis et al. zeigten 2012 an Projektionsneuronen der Amygdala von Mäusen, dass *BDNF* eine entscheidende Rolle in der Regulation der Langzeitpotenzierung zukommt. Dabei wurden insbesondere im thalamo-amygdaloiden, also subkortikalen neuronalen Weg Zusammenhänge aufgezeigt (66). Die Langzeitpotenzierung stellt ein umfassend erforschtes Phänomen der synaptischen Plastizität dar und ist einer der grundlegenden neuronalen Mechanismen des Lernens.

Zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen genetischen Faktoren und Hirnaktivität beim Menschen hat der Ansatz der „imaging genetics“ in der letzten Dekade immer mehr an Bedeutung gewonnen. Hierbei werden moderne Bildgebungstechnologien wie die strukturelle oder funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT, fMRT) als phänotypische Analysen genutzt, um den Einfluss von genetischen Variationen auf das Gehirn bewerten zu können. Diese Verfahren eignen sich daher insbesondere zur Untersuchung des Einflusses des Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf das Amygdala-Volumen und die Amygdala-Aktivierung. Mit der durch fMRT gemessenen Amygdala-Aktivierung wird bei diesem Ansatz versucht, die Funktion der Amygdala, insbesondere als Reaktivität auf bestimmte Reize, messbar abzubilden.

So zeigten Montag et al. 2009, dass der Val⁶⁶Met-Polymorphismus in einer gesunden Stichprobe mit dem Amygdala-Volumen assoziiert war, wobei niedrigere Amygdala-Volumina in der Gruppe der Met-Träger auftraten (67). Mithilfe einer fMRT-Studie zeigten Montag et al. 2008 bereits, dass der Val⁶⁶Met-Polymorphismus auch einen Zusammenhang mit der Amygdala-Aktivierung aufwies. Hier wurden in einer Stichprobe von 37 gesunden Frauen stärkere Werte in der rechtshemisphärischen Amygdala-Aktivierung auf emotionale Stimuli im Vergleich zu neutralen Stimuli in der Gruppe der Met-Träger gemessen. Diese wiesen darüber hinaus höhere Trait-Angst-Werte auf (68).

Auch bei der Untersuchung von Patienten mit einer psychiatrischen Diagnose fielen Unterschiede in Bezug auf den *BDNF*-Genotyp auf. So untersuchten Lau et al. 2010 Patienten mit Angststörungen oder einer Depression und fanden in der Gruppe der Patienten eine stärkere Amygdala-Aktivierung als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei konnten Modulationen durch den *BDNF*-Genotyp nachgewiesen werden: In der Patientengruppe zeigten wiederum die Met-Allel-Träger eine stärkere neuronale Response als die Val/Val-Homozygoten (69).

Die bisherigen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Amygdala-Aktivität und dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus konnten bereits für das Verständnis der Funktion der Amygdala relevante Assoziationen aufzeigen. Es erscheint sinnvoll, derartige Erkenntnisse durch Studien mit größeren, geschlechtsunabhängigen Stichproben und Menschen ohne eine psychiatrische Erkrankung zu bestätigen und zu vertiefen. Eine Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Amygdala-Aktivität und dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus unabhängig von psychiatrischen Störungen erlaubt dabei grundlegende Erkenntnisse über die Funktion sowie die Verknüpfung der relevanten Forschungsgebiete. Diese könnten dann wiederum in die Untersuchung der Pathogenese von psychiatrischen Störungen miteinbezogen werden.

Wie oben geschildert, ist die Forschung bezüglich der Epigenetik von psychopathogenetisch relevanten Faktoren wie des *BDNF* noch unvollständig. Gerade zum Zusammenhang zwischen Amygdala-Funktion und epigenetischen Modulationen des *BDNF*-Gens sind bisherige Forschungsergebnisse noch lückenhaft. Die vorhandenen Studien sollen anschließend vorgestellt werden.

Zum Einfluss der *BDNF*-Methylierung auf die Amygdala-Funktion ist beim Menschen bisher wenig bekannt. Zuvor durchgeführte Studien umfassen Untersuchungen bei Tieren und strukturelle Beurteilungen des Gehirns.

So untersuchten Boersma et al. 2014, welche epigenetischen Veränderungen pränataler Stress bei Ratten auslöst. Die Autoren fanden hier in der Gruppe der stressexponierten Ratten eine verringerte *BDNF*-Expression in der Amygdala. Diese könnte erklärt werden durch die ebenfalls festgestellte erhöhte *BDNF*-Methylierung in der Amygdala, welche wiederum auf eine erhöhte Expression der DNMT1 und DNMT3a zurückgeführt wurde (70). Die Studienlage beim Menschen umfasst lediglich strukturelle Amygdala-Alterationen. Chen et al. fanden 2015 eine Korrelation der *BDNF*-Methylierung mit dem Amygdala-Volumen. Diese Korrelation war dabei in der Gruppe der Met-Homozygoten des Val⁶⁶Met-Polymorphismus stärker ausgeprägt als bei anderen Genotypen

(71). Hier wird ein Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Mechanismen in der Beeinflussung von neurobiologischen Phänomenen deutlich.

Zusammengefasst ergibt sich, dass die Amygdala ein psychopathologisch äußerst relevantes Kerngebiet darstellt. Zahlreiche Studien stellten bisher einen Zusammenhang zwischen Amygdala und verschiedenen psychiatrischen Störungen fest. Darüber hinaus konnten Assoziationen zwischen Alterationen in der Genetik und Epigenetik des *BDNF*-Gens und Amygdala-Struktur sowie Amygdala-Funktion nachgewiesen werden. Gerade aber für mögliche Beziehungen zwischen Val⁶⁶Met-Polymorphismus, *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität fehlen Studien an gesunden Menschen mit ausreichender Stichprobengröße. Des Weiteren stellt sich die Frage, welche Auswirkungen auf das Verhalten die entsprechenden Änderungen dieser Systeme haben. In die Betrachtungen soll daher nun das Konstrukt der „kognitiven Vermeidung“ miteinbezogen werden.

1.4. Kognitive Vermeidung

Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten neurobiologischen Erkenntnisse soll abschließend eine kognitiv-behaviorale Ebene mit in die Überlegungen zum Zusammenspiel des *BDNF*-Systems und der Amygdala-Reaktivität einbezogen werden. Es erscheint sinnvoll, die bisher diskutierten Ergebnisse bezüglich ängstlichen und depressiven Symptomen nun dahingehend weiter zu beleuchten, auf welche Weise einzelne Individuen Angst, depressive Symptome und dadurch provozierten Stress zu bewältigen versuchen. Die zugrunde liegenden theoretischen Grundlagen zu diesem sogenannten Coping, also in diesem Fall der Stressbewältigung, werden im Folgenden vorgestellt.

Dazu soll zunächst das Modell der Bewältigungsmodi nach Krohne herangezogen werden (72). Diesem Modell liegt die Annahme zugrunde, dass Personen sich untereinander in der habituellen Reaktion in Bedrohungssituationen unterscheiden. Dabei werden Prozesse der Informationsverarbeitung bei der Konfrontation mit Hinweisreizen auf Bedrohung durch zwei fundamentale Konzepte erfasst. *Vigilanz* als intensiviert Aufnahme und Verarbeitung bedrohlicher Informationen steht hier *kognitiver Vermeidung*, also der Abwendung der Aufmerksamkeit von bedrohungsbezogenen Hinweisen, gegenüber (73). Dabei wird emotionale Erregung als Auslöser der Tendenz zur kognitiven Vermeidung betrachtet, wodurch eine Angstkontrolle erzielt werden soll, während Unsicherheit in der Situation eher vigilante Tendenzen nach sich zieht, um so eine Gefahrenkontrolle zu erreichen.

Die Relevanz dieses Modells wird in Forschungen deutlich, die hohe Scores auf Skalen zur Messung von kognitiver Vermeidung mit psychopathologischen Befunden in

Beziehung setzen. Dazu sei hier eine Studie von Moulds et al. genannt, die Personen mit einem kognitiv und behavioral vermeidenden Bewältigungsstil mit höheren Depressionsscores korrelierte (74).

Darüber hinaus stellt sich die Frage, welche neurobiologischen Grundlagen den interindividuellen Unterschieden in den Angstbewältigungsstilen zugrunde liegen und welche Veränderungen kognitive Vermeidung auf neurobiologischer Ebene auslöst. Daher sollen nun bisherige Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen kognitiver Vermeidung, dem *BDNF*-System und der Amygdala-Reaktivität erläutert werden.

1.4.1. Kognitive Vermeidung und *BDNF*

Die bisherigen Studien zu Vermeidungsstrategien und *BDNF* fokussieren sich hauptsächlich auf den Zusammenhang zwischen dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus und verschiedenen Coping-Strategien beim Menschen sowie auf Tierstudien, die den Zusammenhang zwischen *BDNF* und angstähnlichen, vermeidenden Verhaltensweisen bei Tieren belegten.

In einer humanen Stichprobe konnte Ambrus 2014 nachweisen, dass vermutlich eine Beeinflussung von vermeidenden Coping-Strategien durch den Val⁶⁶Met-Polymorphismus vorlag (75). Koh untersuchte eine Stichprobe von 91 Probanden, die kurz zuvor die Diagnose eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms mitgeteilt bekommen hatten. Hier wurde ein signifikanter Unterschied der Coping-Stile der Patienten abhängig von der Ausprägung des Val⁶⁶Met-Polymorphismus gefunden. Patienten, die das Met-Allel trugen, wiesen signifikant ängstlichere Coping-Stile auf als Val/Val-homozygote Patienten (76).

In den durchgeführten Tierstudien wurde Vermeidungsverhalten auf einer behavioralen Ebene gemessen. Wie unter 1.2. angeführt, korrelierten Chen et al. 2006 den Met/Met-homozygoten Genotyp bei Mäusen mit angstähnlichen Verhaltensweisen, welche sich insbesondere durch verstärktes Vermeidungsverhalten in den oben beschriebenen etablierten Tests wie dem Open-Field-Test oder dem Elevated Plus Maze zeigten (27). Govindarajan et al. untersuchten 2006 die Expressionslevel von *BDNF* und fanden bei einer Überexpression von *BDNF* verstärkte angstähnliche Verhaltensweisen und Vermeidungsverhalten in den genannten Tests. Darüber hinaus konnten die Autoren damit einhergehend eine gesteigerte Spinogenese in der basolateralen Amygdala nachweisen (77).

Die Studien zeigen einen mehrfach bestätigten Zusammenhang zwischen Angstbewältigungsstilen und dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus bei Menschen und Tieren. Zu einer Beziehung zwischen kognitiver Vermeidung und *BDNF*-Methylierung oder anderen

epigenetischen Mechanismen liegen bisher jedoch keine Studien vor. In den Ausführungen klingt bereits ein Zusammenspiel von Vermeidung, BDNF und den Auswirkungen auf die Amygdala an, welches im Folgenden genauer beleuchtet werden soll.

1.4.2. Kognitive Vermeidung und Amygdala

Es liegen wenige Studien vor, die bestimmte Angstbewältigungsmodi im Zusammenhang mit Hirnfunktion untersuchen. Paul et al. zeigten 2012 in einer Stichprobe von gesunden Frauen, dass sogenannte Repressors, also Personen mit hohen Scores bezüglich kognitiver Vermeidung und geringen Scores bezüglich Vigilanz, eine stärkere neuronale Aktivierung als Reaktion auf furchtauslösende Reize in zahlreichen Hirngebieten aufwiesen als sogenannte Sensitizer, also Personen mit niedrigen kognitiven Vermeidungs- und hohen Vigilanzscores (78). Zu den stärker aktivierten Regionen zählten unter anderem der frontale, temporale und parietale Kortex. Auch Rauch et al. zeigten 2007 in einer bildgebenden Studie an gesunden Probanden, dass bei Repressors im Gegensatz zu Sensitizern eine stärkere Aktivierung von frontalen, parietalen und temporo-okzipitalen Gebieten als Reaktion auf fröhliche und furchterfüllte Gesichter beobachtet werden konnte (79). Die gemessenen Unterschiede der Aktivierung zwischen den Gruppen waren bei der Präsentation von wütenden Gesichtern am ausgeprägtesten. Die Autoren interpretierten die verstärkte neuronale Aktivierung als eine Diskontinuität in der Emotionsverarbeitung.

Auch bezüglich pathologischer Prozesse in der Amygdala liegen Studien vor, die einen Zusammenhang zu Vermeidungsstrategien nahelegen. So zeigten Machado et al., dass bilaterale Amygdala-Läsionen bei Rhesus-Affen zu einer geringeren Vermeidung von aversiven Reizen führten (10).

Insgesamt spricht die aktuelle Studienlage also für eine Assoziation des BDNF sowie der Amygdala-Aktivität mit vermeidenden Tendenzen in der Angstbewältigung. Konkrete Studien zum Zusammenhang zwischen Val⁶⁶Met-Polymorphismus, *BDNF*-Methylierung, Amygdala-Funktion und kognitiver Vermeidung beim Menschen liegen bisher allerdings nicht vor.

1.5. Zusammenfassung und Limitationen der bisherigen Studienergebnisse

In diesem Abschnitt sollen die vorgestellte Studienlage zusammengefasst und ihre Limitationen aufgezeigt werden.

Die bisherige Forschung zeigt weitgehend in eine einheitliche Richtung weisende Ergebnisse in der zentralen Bedeutung des *BDNF*-Systems für psychiatrische Störungen. Vor dem gut erforschten neurobiologischen Hintergrund der Funktion dieses Systems bezüglich

aktivitätsabhängiger neurologischer Prozesse, insbesondere Lernprozesse, bleibt aber weiterhin die Frage offen, welche Ursachen zu einer Änderung des *BDNF*-Systems führen und auf welche Weise diese Alterationen zu klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen führen können.

Bezüglich des Val⁶⁶Met-Polymorphismus sind ebenfalls Assoziationen mit verschiedensten psychiatrischen Störungen gut untersucht. Auch Zusammenhänge des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit strukturellen und funktionellen Alterationen des Gehirns konnten repliziert werden. Soll allerdings ein Risikogen für pathologische Prozesse identifiziert werden, wirkt die Studienlage inkonsistent, was für eine Beeinflussung der Genetik durch weitere Prozesse spricht.

Legt man die stark mit der Pathogenese von psychiatrischen Störungen assoziierte Methylierung des *BDNF*-Gens zugrunde, sind auch hier die Fragen nach konkreten neurobiologischen Auswirkungen dieser epigenetischen Veränderungen sowie der Richtung der Beeinflussung weitgehend ungeklärt.

Die Amygdala zählt zu den meisterforschten Hirngebieten im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen. Auch das *BDNF*-System konnte mit Alterationen des Amygdala-Volumens sowie der Amygdala-Funktion in Verbindung gebracht werden. Welche Prozesse zu differierenden *BDNF*-Spiegeln in der Amygdala führen, ist dabei unzureichend untersucht. Zwar konnte der Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit der Amygdala-Funktion in Verbindung gebracht werden, die *BDNF*-Methylierung und ihre Auswirkungen auf die Amygdala wurden jedoch bisher nur bei Tieren oder auf hirnstruktureller Ebene beim Menschen untersucht. Es fehlen also Studien zum Zusammenhang der *BDNF*-Methylierung mit der Amygdala-Funktion beim Menschen.

Die Angstbewältigungsstrategie der kognitiven Vermeidung konnte als bedeutsam für psychiatrische Störungen eingeschätzt werden. Dabei sind auch Zusammenhänge zwischen Coping-Strategien und dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus sowie eine Assoziation zwischen Hirnfunktion und kognitiver Vermeidung bekannt. Beziehungen zwischen kognitiver Vermeidung und *BDNF*-Methylierung sowie speziell der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli wurden dagegen bisher nicht erforscht.

1.6. Hypothesen

Vor dem Hintergrund der eben dargestellten Studienergebnisse zielte diese Studie auf die genauere Erforschung der Zusammenhänge zwischen dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus, der *BDNF*-Methylierung, der Amygdala-Reaktivität und auf psychologisch-phänotypischer Ebene dem Angstbewältigungsstil der kognitiven Vermeidung. Auf Grundlage von bereits vorhandenen, teilweise inkonsistenten Forschungsergebnissen sind spezifische Hypothesen bezüglich der Richtungen von Einflüssen derzeit nicht möglich. Dieser Arbeit lagen daher drei explorative Hypothesen zu Grunde, die grundlegende, nicht gerichtete Zusammenhänge zwischen den angeführten Faktoren annehmen:

- 1) Die *BDNF*-Methylierung des Exons IX steht in Zusammenhang mit dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus.
- 2) Die *BDNF*-Methylierung des Exons IX und der Val⁶⁶Met-Polymorphismus weisen Haupt- und Interaktionseffekte auf die Amygdala-Reaktivität bei der Emotionsverarbeitung auf.
- 3) Die *BDNF*-Methylierung des Exons IX, der Val⁶⁶Met-Polymorphismus und die Amygdala-Reaktivität stehen in Zusammenhang mit der Ausprägung der Angstbewältigungsstrategie kognitive Vermeidung.

2. Methoden

2.1. Stichprobe

Die vorliegende Studie untersuchte 189 psychisch gesunde Personen. Es soll nun erläutert werden, welche Einschlusskriterien die Probanden erfüllen mussten, um in die Studie aufgenommen zu werden. Ferner sollen Probandenrekrutierung und Zusammensetzung der finalen Stichprobe beschrieben werden.

2.1.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden ausschließlich Personen im Alter von 18 bis 59 Jahren. Um eine MRT-Tauglichkeit für die Studienteilnahme zu gewährleisten, galten Klaustrophobie oder ferromagnetische Implantate (im und/oder am Körper) als Ausschlusskriterien. Zudem wurden nur Personen eingeschlossen, die in Schrift und Sprache der deutschen Sprache mächtig waren, um eine exakte und sichere Durchführung der Untersuchungen gewährleisten zu können. Weitere Ausschlusskriterien stellten schwere körperliche oder neurologische Erkrankungen (z.B. Koronare Herzkrankheit, Diabetes, Apoplex, Multiple Sklerose), Schwangerschaft sowie aktuell oder in der Vorgeschichte bestehende psychische Erkrankungen dar. Bei den Probanden wurde ein Schädel-Hirn-Trauma in der Krankengeschichte ebenso ausgeschlossen wie der Missbrauch oder die Abhängigkeit von psychotropen Substanzen oder Alkohol. Auch die Einnahme von Benzodiazepinen führte zum Ausschluss. Die Probanden sowie die Eltern und Großeltern der Probanden sollten europäisch-kaukasischer Herkunft sein, um eine Einheitlichkeit des ethnischen Hintergrundes und so die Vergleichbarkeit der genetischen Merkmale zu ermöglichen.

2.1.2. Rekrutierung der Stichprobe

Die Gruppe der gesunden Probanden wurde über lokale Zeitungsannoncen und Aushänge aus der Umgebung von Münster in Nordrhein-Westfalen über die Studie informiert. Interessierte Probanden wurden kontaktiert und über den Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt. Anschließend wurden die Einschlusskriterien mittels eines Screening-Fragebogens (s. Anhang) abgefragt und soziodemografische Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulabschluss, Berufsausbildung, Wohnsituation, Nationalität und das Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen bei Blutsverwandten erhoben. Konnten die Probanden laut Screening-Gespräch eingeschlossen werden, wurden sie zu einem persönlichen Gespräch in die Psychiatrie des Universitätsklinikums Münster (UKM) eingeladen. In diesem Gespräch wurde die Eignung mittels SKID-I und HAMD abgeklärt. Dazu wurden mögliche

psychiatrische Erkrankungen nach dem „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*“ (DSM-IV) Achse I durch das Strukturierte Klinische Interview Achse I (SKID-I) ausgeschlossen (80). Ferner wurden durch Einsatz der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD, Hamilton, 1960; HAMD-Wert < 10) Probanden ausgeschlossen, die zu hohe Scores auf diesem Depressions-Symptome erfassenden Fremdrating erhielten (81). Konnten auch an diesem Termin keine Kontraindikationen erfasst werden, wurden die studienrelevanten Fragebögen an die Probanden ausgehändigt und ein Termin zur (f)MRT-Untersuchung festgelegt. Zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung lagen von sämtlichen Probanden die schriftliche Abklärung von Kontraindikationen für eine MRT-Messung und die Einverständniserklärungen zur Durchführung der Untersuchung, einer Weiterverarbeitung der gewonnenen Daten sowie einer venösen Blutentnahme für die genetische Analyse vor.

2.1.3. Finale Stichprobe

Von ursprünglich 189 erhobenen Personen mussten im Rahmen der Überprüfung von Bewegungsartefakten (>3mm, >3°) 16 Probanden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen werden (s. 2.5.3.1). Die finale Stichprobe umfasste somit 173 Probanden. Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der Probandencharakteristika.

Tabelle 1. Stichprobenkennwerte

	M ± SD / Häufigkeit
Alter	35.2 ± 10.9
Geschlecht (m/f)	82/91
BMI	23.7 ± 3.3
Bildungsjahre	15.4 ± 2.2
<i>BDNF</i> rs6265 (Val/Val, Val/Met & Met/Met)	118/55
ABI-KV	23.8 ± 6.1

Anmerkungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index, *BDNF* = Brain-derived neurotrophic factor, ABI-KV = Score der kognitiven Vermeidung im Angstbewältigungsinventar

2.2. Beschreibung des verwendeten Fragebogens (Angstbewältigungsinventar)

Zur Erfassung der Tendenz zum Einsatz vigilanter bzw. kognitiv vermeidender Strategien im Hinblick auf die dritte Hypothese bearbeiteten die Probanden das Angstbewältigungsinventar (ABI). Hierbei handelt es sich um ein Situations-Reaktions-

Inventar zur Selbstbeurteilung mit 80 Items, dem das Modell der Bewältigungsmodi nach Krohne zugrunde liegt (72). Es werden acht Situationen beschrieben, von denen vier eine mögliche Selbstwertbedrohung (z.B. ein Bewerbungsgespräch) und vier eine mögliche physische Bedrohung (z.B. ein Zahnarztbesuch) darstellen. Zu jeder Situation werden je fünf Items präsentiert, die einer Bewältigungsstrategie entsprechen, die entweder Vigilanz (z.B. Erinnerung an negative Ereignisse) oder kognitiver Vermeidung (z.B. Herunterspielen) zugeordnet werden kann. Die Probanden sollen dann in einem dichotomen Antwortformat entscheiden, ob die aufgeführten Gedanken, Gefühle oder Vorstellungen gewöhnlich eher auf sie zutreffen. Damit ergibt sich als möglicher Summenscore pro Strategie und pro Situation ein Wert zwischen 0 und 5. Als möglicher Gesamtscore über alle Situationen hinweg ergibt sich damit jeweils ein Wert zwischen 0 und 40 für die Bewältigungsstrategien Vigilanz (VIG) und kognitive Vermeidung (KV).

2.3. Gewinnung und Analyse der DNA

Die venösen Blutproben wurden standardmäßig zwischen 17 und 19 Uhr innerhalb von 30 Minuten nach dem MRT-Scan abgenommen und zur weiteren Analyse in das Labor für molekulare Psychiatrie des UKM geschickt. Im weiteren Verlauf sollen die nötigen Schritte zur Analyse der Methylierungsprofile erläutert werden. Diese teilte sich auf in folgende Arbeitsschritte: DNA-Isolierung, Inkubation der isolierten DNA in Natriummetabisulfit, Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Amplifikation, Durchführung der PCR, Sequenzierung der PCR-Produkte, quantitative Analyse der Methylierungsraten und abschließende Qualitätskontrollen.

Die DNA wurde zuerst mit Hilfe des FlexiGene DNA Kit (Qiagen, Deutschland) aus dem venösen Blut isoliert und in 25 mM Tris-HCl-Puffer (pH 7.8) gelöst. Die Konzentrationen wurden durch Messungen bei 260/280 nm Absorption ermittelt (GENios Pro; Tecan, Deutschland) und die DNA auf 25 ng/µl verdünnt. Die individuellen Methylierungsprofile wurden anschließend analysiert, indem pro Proband 500 ng DNA in Natriummetabisulfit gelöst wurden. So wird der Unterschied zwischen Cytosin und 5-Methylcytosin (methyliertes Cytosin) analysierbar gemacht, da durch die Bisulfit-vermittelte Reaktion nur unmethyliertes Cytosin chemisch in Uracil umgewandelt wird, während methyliertes Cytosin unverändert bleibt. Dazu wurde das EZ-DNA-Methylierungs-Kit (Zymo Research, HiSS Diagnostics GmbH, Deutschland) nach Herstellerinstruktionen mit geringfügigen Änderungen angewendet: Es wurden 5 Minuten Inkubationszeit bei Schritt 12

– vor der Zentrifugation – ergänzt. Dieser modifizierte Schritt wurde mit 12 µl M-Elutions-Puffer wiederholt und beide Eluate wurden vermischt.

Anschließend wurde die Bisulfit-behandelte DNA als Template für die Gen-spezifische PCR-Amplifikation benutzt. Dazu wurden Primer mit der Methyl Primer Express Software v1.0 und der Primer Express Software v2.0 (Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific, Deutschland) erstellt. Die Primer wurden so ausgewählt, dass der sequenzierte Abschnitt den Val⁶⁶Met-Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs6265 und seine sechs nächsten umgebenden CpG-Abschnitte umfasste (s. Abbildung 1). Die spezifische Bindung der Primer wurde mittels des BiSearch web servers getestet (82,83). Für eine optimal ablaufende PCR wurden die Primer um cytosinreiche 5'-Sequenzen (F: 5'-TCCCATTTTATATTTTGGTTGTATGAAGGTTG, R: 5'-GGGGAAAACACTTAACTACTAAACATCACCT) verlängert.

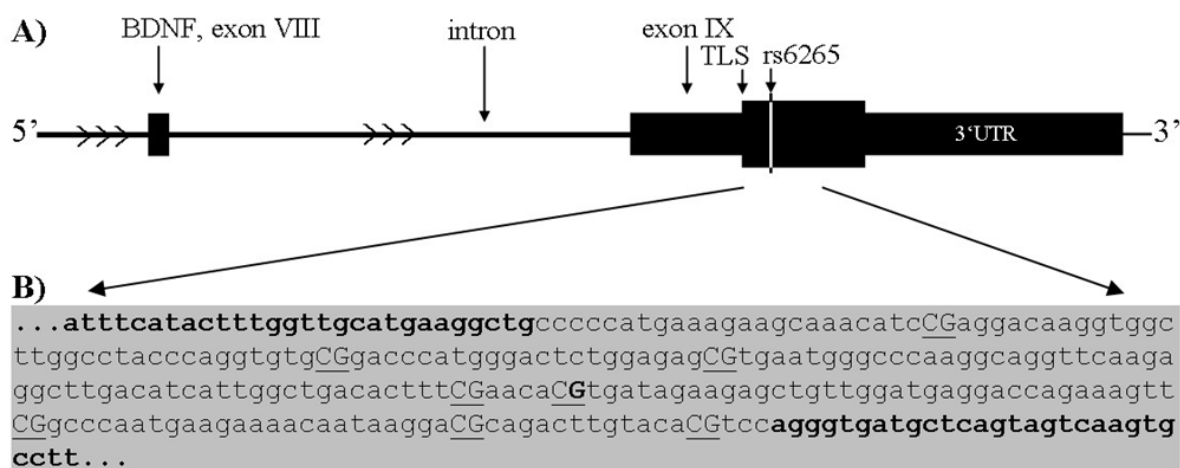


Abbildung 1. Promotorregion von *BDNF*

Funktionelle Merkmale der *BDNF*-Regionen in der Umgebung des analysierten Amplicons.

A) Räumliche Anordnung der funktionellen Elemente gemäß UCSC Genome-Browser (Human Feb. 2009 Assembly, GRCh37/hg19). Es wird die 3'-Region der *BDNF*-Exons VIII und IX inclusive des zwischen den Exons liegenden Introns und des 3'-untranslatierten Bereichs (UTR) des Exons IX dargestellt. Das Amplicon ist innerhalb der translatierten Region downstream zum Startcodon (TLS) des Exons IX lokalisiert und enthält den Val⁶⁶Met-Polymorphismus.

B) Referenzsequenz des *BDNF*-PCR-Amplicons. Hierbei sind Position und Sequenz der Primer durch fett gedruckte Buchstaben, die Position der sieben CpG-Abschnitte durch unterstrichene Buchstaben (nach Amplicon-Position benannt: bp89, bp112, bp166, bp209,

bp235, bp249) und der Val⁶⁶Met-Polymorphismus (bp172) durch fett gedruckte und unterstrichene Buchstaben dargestellt. Der CpG-Abschnitt bp56 wurde — wie von ESME empfohlen — aufgrund von für den Sequenzbeginn typischen erhöhten Signalentropien aus Qualitätskontrollgründen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Abkürzungen: *BDNF*, Brain-derived neurotrophic factor; TLS, translation start site; UTR, untranslated region.

Das anschließende PCR-Standardverfahren wurde mit einem Reaktionsansatz von 20 µl Volumen durchgeführt. Dieser setzte sich aus 30 ng DNA, 0,8 µM Primer und 1x ZymoTaq PreMix (Zymo Research, HiSS Diagnostics GmbH, Deutschland) zusammen. Zusätzlich wurden folgende Bedingungen eingestellt: initiale Denaturierung mit Erhitzung auf 95 °C für 10 min, 40 PCR-Zyklen (94,5°C – 1 min, 58°C – 1 min, 72°C – 2 min) und finale Elongation bei 72 °C für 7 min. Die PCR Produkte wurden abschließend zur weiteren Verwendung mit den Vacuum Manifold and MultiScreen HTS Filter Plates (Milipore GmbH, Deutschland) nach Herstelleranweisung filtriert.

Im Anschluss erfolgte die Sequenzierung der PCR-Produkte mit Hilfe des Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kits (Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific, Deutschland). Der Reaktionsansatz umfasste ein Volumen von 10 µl, welches aus 3 µl PCR-Produkt und zusätzlichen 7 µl Mastermix (1 µl BigDye Lösung, 2 µl 5X Sequenzierpuffer, 0,3 µM Primer) bestand. Des Weiteren galten folgende Reaktionsbedingungen: initiale Temperatur von 96 °C (1 min) und anschließende 25 Zyklen (96 °C – 10 s, 50 °C – 4 min). Nach der Entfernung von überschüssigem Dye Terminator (Sephadex-MultiScreen-HV Plate System, Milipore GmbH, Deutschland) wurde die Sequenzanalyse der aufgereinigten Sequenzier-PCR-Produkte mit dem 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific, Deutschland) durchgeführt. Die dabei entstandenen Elektropherogramme wurden per Hand auf Val⁶⁶Met-SNP rs6265 Genotypen sowie mittlere Fluoreszenzintensitäten und somit dem Vorliegen von methyliertem, also durch die Natriumbisulfitbehandlung nicht umgewandelten, Cytosin untersucht. Die allgemeine Qualität und Analysierbarkeit der CpG-Abschnitte wurde mittels der Sequenz-Scanner Software v1.0 (Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific, Germany) ermittelt.

Die quantitative Analyse der spezifischen Methylierungsraten der CpG-Abschnitte (relative Fluoreszenzhöhen von C/CT) wurde mittels der Epigenetic Sequencing Methylation Analysis Software (ESME) wie empfohlen (84) und zuvor beschrieben (85–88) durchgeführt (s. Abbildung 2). Diese umfasste Qualitätskontrollen, Korrekturen für unvollständige Bisulfitkonvertierungen, Normalisierungen der Signale sowie Abgleichung der erzeugten

Sequenzen aus den Rohdaten (Sequence Trace Files) mit den Referenzsequenzen (basierend auf Vorgaben aus öffentlichen Datenbanken). Der zentrale CpG-Abschnitt an Position 172-173 enthält den Val⁶⁶Met-Polymorphismus rs6265 (an Position 173). Daher konnte die robuste ESME Datenanalyse nur für homozygote Probanden mit dem G-Allel (zwei CpG-Abschnitte) durchgeführt werden, aber nicht für heterozygote G/A-Träger (ein CpG-Abschnitt und ein CpA-Abschnitt) oder für homozygote A/A-Träger (zwei CpA-Abschnitte). Aus diesem Grund wurden die Methylierungsraten an diesem CpG-Abschnitt an Position 172bp für weitere Analysen ausgeschlossen.

Unabhängige Wiederholungen der standardisierten PCRs und Sequenzierungsreaktionen wurden zur weiteren Qualitätskontrolle durchgeführt: Es erfolgten eine Überprüfung der duplizierten Daten auf Konkordanz (Standardabweichung (*SD*) der mittleren Methylierungsrate der CpG-Abschnitte pro Proband ≤ 0.05) sowie zusätzliche unabhängige Sequenzreaktionen. In weitere Analysen wurden nur Methylierungsraten eingeschlossen, deren Mittelwerte eine $SD \leq 0.05$ über Mehrfachbestimmungen hinweg aufwiesen. Schließlich wurde die DNA von sieben randomisiert gewählten Probanden für drei bis vier unabhängige Natriumbisulfit-Konversionen verwendet und anschließend wurden bis zu drei unabhängige standardisierte PCRs und Sequenzierungsreaktionen für jede konvertierte Probe durchgeführt. Über alle CpG-Abschnitte wiesen die resultierenden, unabhängigen Datensätze der Sequenzen (2 DNAs: 4 Sätze, 2 DNAs: 6 Sätze, 1 DNA: 8 Sätze, 2 DNAs: 12 Sätze) hohe Übereinstimmungsrate auf, wobei eine $SD < 0.05$ der Methylierungsraten gleicher DNA in allen wiederholten Proben auftrat. Die Durchführung aller quantitativen Analysen der individuellen Methylierungsprofile erfolgte durch Untersucher, die blind für Probandeneigenschaften und Daten der strukturellen oder funktionellen Bildgebung waren.

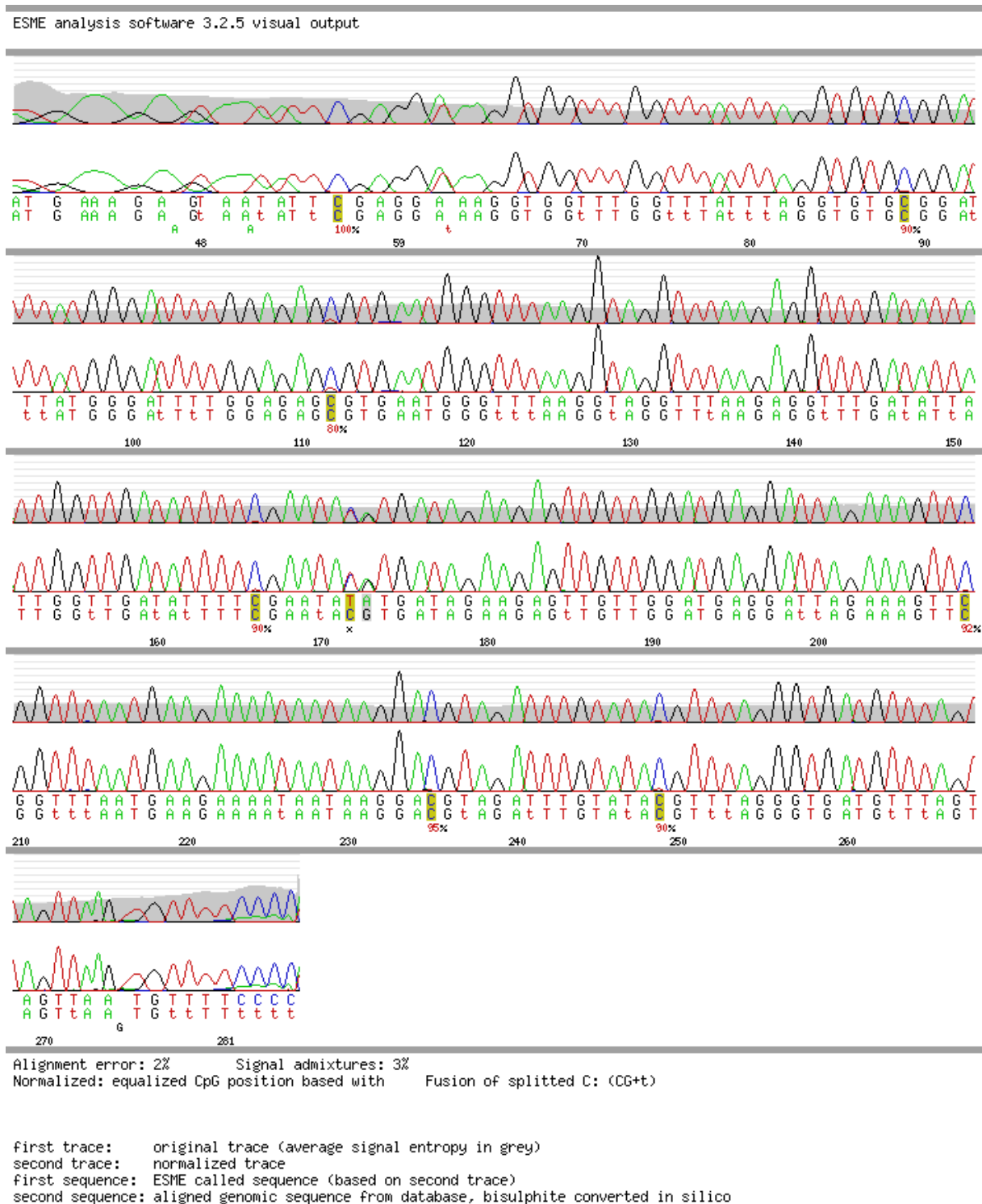


Abbildung 2. Beispiel für ein ESME-Output eines Probanden

Die Basensequenz des untersuchten Promotorabschnitts wird durch die Buchstabenreihen repräsentiert (A = Adenosin, T = Thymin, C = Cytosin, G = Guanin). Die sieben untersuchten CpG-Abschnitte sind durch gelb-hinterlegte Buchstaben gekennzeichnet (bp89 – bp249). Der CpG-Abschnitt bp56 wurde — wie von ESME empfohlen — aufgrund von für den Sequenzbeginn typischen erhöhten Signalentropien aus Qualitätskontrollgründen von der

weiteren Analyse ausgeschlossen. Die durchschnittliche prozentuale Methylierungsrate des Probanden am entsprechenden CpG-Abschnitt wird durch die Prozentzahlen unterhalb der Cytosin-Base angegeben. So zeigte der CpG-Abschnitt bp112 eine Methylierung von 80 Prozent. Höhere Methylierungsraten bedeuten hierbei, dass weniger Thymin (also konvertiertes unmethyliertes Cytosin) im Vergleich zu Cytosin (also unkonvertiertes methyliertes Cytosin) vorlag. Mangelhafte Ablesequalität = x.

2.4. Gewinnung der fMRT-Daten

2.4.1. fMRT-Paradigma

Um die limbische Reaktivität der Amygdala auf emotionale Stimuli in Bezug auf die zweite Fragestellung der Studie zu untersuchen, wurde ein fMRT-Paradigma herangezogen, welches bereits in verschiedenen Bildgebungs- und Genetik-Studien angewandt wurde (89–91). Die enthaltenen Stimuli entstammen der Datenbank von Ekman und Friesen (92) und zeigten einen wütenden oder ängstlichen Gesichtsausdruck, wobei sie in Bezug auf das Geschlecht und die dargestellten Emotionen ausbalanciert waren. Als sensor-motorische Kontrollbedingung wurden geometrische Formen – Ellipsen und Kreise – verwendet.

In jedem Trial wurden den Probanden drei Gesichter einer Emotion oder drei geometrische Formen präsentiert (s. Abbildung 3). Dabei stimmte das obere Gesicht, bzw. die obere Form, jeweils mit einem Gesicht, bzw. einer Form, aus dem unteren Paar überein. Die Probanden wurden instruiert, zu entscheiden, welches der unteren Gesichter, bzw. welche der unteren Formen, mit der oberen Abbildung übereinstimmt und die entsprechende Taste (rechts oder links) auf dem Responsepad in ihrer rechten Hand zu drücken. Dabei wurden jeweils vier Blöcke mit Gesichtern abwechselnd mit fünf Blöcken mit Formen präsentiert, wobei ein Block sich aus sechs Bildern mit jeweils drei Gesichtern, bzw. Formen, zusammensetzte.

Die Gesamtlänge des Paradigmas betrug 6 Minuten und 30 Sekunden. Vor jedem Block wurde für 2 Sekunden mit einem Schriftzug der folgende Block angekündigt („Gesichter“ oder „Formen“). Jedes Trio wurde für 4 Sekunden präsentiert. Bei den Blöcken mit Gesichtern wurde ein variables Interstimulusintervall von 2 - 6 Sekunden verwandt und bei den Blöcken mit Formen ein konstantes Interstimulusintervall von 2 Sekunden. Daraus ergibt sich für die Blöcke in der Bedingung „Gesichter“ insgesamt eine Dauer von 48 Sekunden und für die Blöcke der sensomotorischen Kontrollbedingung eine Dauer von 36 Sekunden. Mithilfe der Responsepads in der rechten Hand wurden die Präzision und die Reaktionszeit der Probanden bei der Bearbeitung erfasst. Die Amygdala-Reaktivität wurde als Differenz der

Aktivierung bei den emotionalen Gesichtern und der Aktivierung bei den geometrischen Formen als Baseline gebildet.

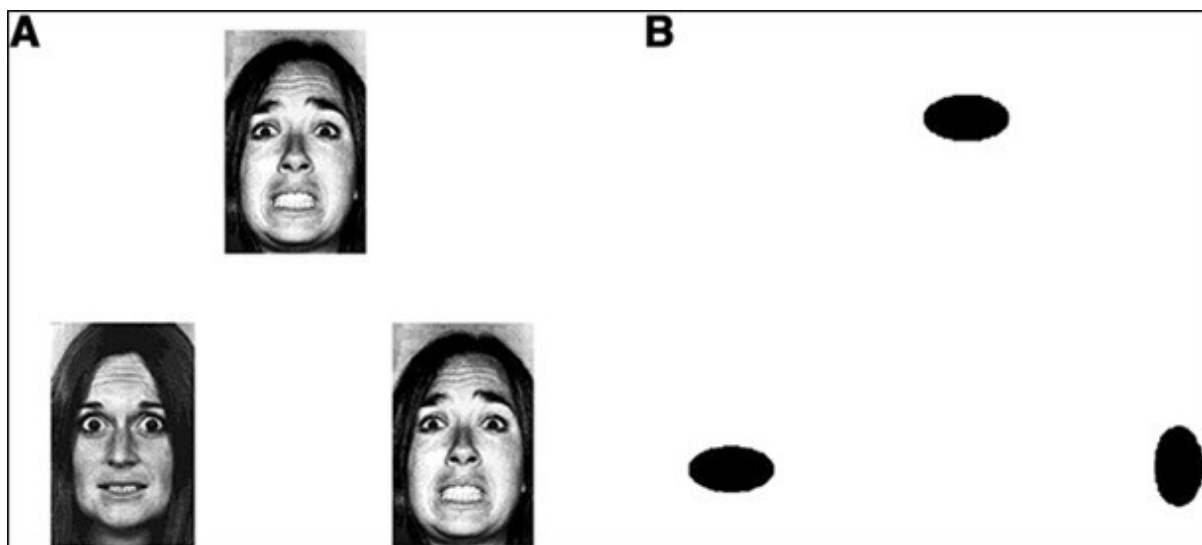


Abbildung 3. Beispiel-Stimuli des fMRT-Paradigmas zur Amygdala-Reaktivität

A) Beispiel für ein Gesichter-Trio, das die Emotion „ängstlich“ zeigt. Es sollte identifiziert werden, welches Gesicht mit dem oberen übereinstimmt und die entsprechende Taste (hier: rechts) gedrückt werden. Die Bilder entstammen einem Standardset von emotionalen Gesichtsausdrücken (Ekman & Friesen, 1976).

B) Beispiel für einen sensomotorischen Kontrollblock. Es sollte entschieden werden, welche Form mit der oberen übereinstimmt und die entsprechende Taste (hier: links) gedrückt werden.

2.4.2. fMRT-Datengewinnung

Die MRT-Messung wurde mit einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen durchgeführt („Gyrosan Intera 3T“, Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Das verwendete Paradigma wurde im Rahmen eines größer angelegten Protokolls erhoben. Dabei wurden zunächst circa 20 Minuten anatomische Aufnahmen und anschließend circa 30 Minuten funktionelle Aufnahmen erstellt. Die anatomische Bildgebung nutzte eine DTI-Sequenz (Diffusion Tensor Imaging) und eine T1-gewichtete, dreidimensionale (3D) Gradientenechosequenz („Turbo Field Echo“, TFE) zur Kontrolle anatomischer Anomalitäten.

Für die funktionellen Messungen bearbeiteten die Probanden vier Aufgaben zur Emotionsverarbeitung. Die Paradigmen wurden hierbei von außerhalb des MRT-Raums über einen Laptop (ASUS L3000D, 15 Zoll Bildschirmdiagonale, 60 Hz, 1024x768 Pixel

Bildschirmauflösung, 32 Bit Farbtiefe) und einen Projektor (Sharp XG-PC10XE-Projektor) auf einen Schirm und von dort über Spiegel in das Gesichtsfeld des Probanden projiziert. Über den Laptop wurden ebenfalls die Reaktionen der Probanden über zwei Responsepads in den Händen der Probanden aufgezeichnet. Die Responsepads hatten je zwei Tasten und waren über fiberoptische Kabel mit dem Laptop verbunden. Um Bewegungsartefakte im fMRT-Signal zu vermeiden, wurde der Kopf der Probanden in einer Birdcage-Kopfspule fixiert, welche als Anregungs- und Empfangsspule diente.

Die Aufnahme der funktionellen T2*-Daten erfolgte über single-shot echoplanare Sequenzen (EPI). Die Wahl der EPI-Parameter hatte eine Minimierung der Distorsionen durch Feldinhomogenitäten in der Region von zentralem Interesse und gleichzeitig die Erhaltung eines adäquaten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses sowie einer ausreichenden T2*-Sensitivität zum Ziel. Es wurden 34 Schichten mit folgenden Einstellungen aufgenommen: 64 x 64 Matrix, Auflösung 3,6 mm x 3,6 mm x 3,6 mm, Wiederholungszeit von 2,1 s, Echozeit = 30 ms, Drehwinkel von 90°. Zur Minimierung von Drop-out Artefakten in mediotemporalen und orbitofrontalen Regionen wurden die Schichten ausgehend von der Achse der anterioren Kommissur (AC) entlang der posterioren Kommissur (PC) (AC-PC Linie) um 25° gekippt.

2.5. Statistische Datenanalyse

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 25.0, IBM, Chicago, IL, USA) mit einem Signifikanzniveau von $p < .05$ durchgeführt.

2.5.1. Hauptkomponenten-Analyse der *BDNF*-Methylierung

Um eine Dimensionsreduktion durchzuführen, wurde nach dem Vorbild vorheriger Publikationen (2,93) eine Hauptkomponenten-Analyse (PCA) der mithilfe der ESME-Software bestimmten Methylierungswerte berechnet. Diese ergab zwei Komponenten mit Eigenwert > 1 (PC1 und PC2). Um die Analysen zu verschlanken, wurden diese beiden Hauptkomponenten genutzt, um die Gesamtmethylierung des *BDNF*-Exons IX im Datensatz zu repräsentieren. Die errechneten Hauptkomponenten wurden auf signifikante Assoziationen mit dem *BDNF*- Val⁶⁶Met-Polymorphismus, dem Alter, dem Geschlecht und dem BMI überprüft.

2.5.2. Analyse des Zusammenhangs zwischen BDNF-Genotyp und BDNF-Methylierung

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) durchgeführt. Dabei wurden beide *BDNF*-Methylierungs-Hauptkomponenten PC1 und PC2 als abhängige Variablen und der *BDNF*-Val⁶⁶Met-Polymorphismus (val/val vs. val/met und met/met) als unabhängige Variable eingeschlossen. Um Einflüsse der biologisch relevanten Variablen Alter, Geschlecht und BMI auf die Assoziation von Genotyp und *BDNF*-Methylierung zu kontrollieren, wurden diese als Kovariaten direkt in die MANOVA aufgenommen.

2.5.3. fMRT-Analyse

Die funktionellen MRT-Analysen wurden mit dem Softwarepaket SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Neurology, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) durchgeführt. Sie gliederten sich in drei Auswertungsschritte: die Vorverarbeitung, die Einzelstatistik (1st-Level-Analyse) und die Gruppenstatistik (2nd-Level-Analyse). Diese sollen im Folgenden genauer beschrieben werden.

2.5.3.1. Vorverarbeitung

Zu Beginn der Vorverarbeitung wurde eine Bewegungskorrektur (Realignment) durchgeführt. Durch Translationen und Rotationen sollten möglichst deckungsgleiche EPI-Bilder erstellt werden, sodass Bewegungen der Probanden während des Versuchs korrigiert wurden. Um Bewegungsartefakte zu verringern, wurde zusätzlich die Unwarp-Funktion angewandt (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/toolbox/unwarp/>). Aufgrund von Bewegungseffekten wurden 16 Probanden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Ausschlusskriterien hierzu lagen bei einer Bewegung über 3 mm und/oder 3°. So reduzierte sich die Zahl der auszuwertenden Probanden von $n = 189$ auf $n = 173$. Anschließend wurden die MRT-Bilder in einen stereotaktischen Referenzraum (MNI, Montreal Neurological Institute Atlas) eingeordnet und auf das EPI-Standardtemplate normalisiert (Normalization). Abschließend erfolgte zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität eine räumliche Glättung der Daten (Smoothing) mit einem Gauß'schen Kernel von 6 mm Halbwertsbreite (FWHM, full width at half maximum).

2.5.3.2. Einzelstatistik (1st-Level-Analyse)

In diesem Analyseschritt wurden in einem Blockdesign probandenweise die Kontraste der experimentellen Bedingungen (Gesichter und Formen) berechnet. Dazu wurde die

Differenz der Gehirn-Aktivierung in der Bedingung Gesichter zur Bedingung geometrische Formen berechnet. Die zeitlichen Startpunkte und die Präsentationsdauer der beiden experimentellen Bedingungen (Gesichter und Formen) wurden hierbei mittels einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion im Kontext eines „General Linear Model“ (GLM) moduliert. Dabei wurde eine Korrektur für multiple Korrelationen durchgeführt sowie ein Hochpassfilter von 128 s appliziert, um eine Reduktion des niederfrequenten Rauschens zu erzielen. Zur Berechnung eines individuellen Kontrastbildes (Gesichter vs. Formen) pro Proband diente eine individuelle Fixed-Effects-Analyse, um die hämodynamischen Unterschiede zwischen den Bedingungen (Gesichter vs. Formen) zu berechnen. Die resultierenden Kontrastbilder wurden daraufhin als Basis für die 2nd-Level-Analyse verwendet.

2.5.3.3. Gruppenstatistik (2nd-Level-Analyse)

Um den im zweiten Teil der Fragestellung erwarteten Effekt der *BDNF*-Methylierung und des *BDNF*-Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf die Amygdala-Reaktivität zu untersuchen, wurde in SPM12 eine multivariate 2 x 2 Kovarianzanalyse (ANCOVA) mithilfe eines Full Factorial Models durchgeführt. Dabei wurden der Genotyp (val/val vs. val/met und met/met) und die Hauptkomponenten der *BDNF*-Methylierung (PC1 und PC2) als unabhängige Variablen und Geschlecht, Alter und BMI als Kovariaten in das Modell aufgenommen. Die abhängige Variable war die Reaktivität der Amygdala als Region of Interest (ROI) auf Gesichter im Vergleich zu geometrischen Formen. Die Lokalisation der Amygdala wurde mit dem Automated Anatomical Labeling (AAL) Atlas nach Tzourio-Mazoyer et al. 2002 (94) festgelegt und mit Hilfe des WFU-Pickatlas wurde eine zugehörige anatomische Maske der Amygdala erzeugt (95).

Zwecks einer Korrektur für multiple Vergleiche wurden die Signifikanz-Grenzwerte auf Cluster-Level anhand von Threshold-free Cluster Enhancement (TFCE) als nichtparametrischem Ansatz bestimmt. Dazu wurde die TFCE-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/tfce>, Version 140) genutzt. Es wurde eine konservative FWE-korrigierte Signifikanzschwelle von $p < .05$ bei 1000 Permutationen je Test festgelegt.

2.5.4. Analyse der Zusammenhänge von *BDNF*-Genotyp, *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität mit kognitiver Vermeidung

Da von zwei Probanden keine Daten des Angstbewältigungsinventars vorlagen, reduzierte sich die Stichprobengröße für die folgenden Berechnungen auf $n = 171$.

Bezüglich der dritten Fragestellung sollte zunächst geprüft werden, ob je nach *BDNF*-Genotyp (val/val vs. val/met und met/met) eine unterschiedlich starke Ausprägung der kognitiven Vermeidung vorlag. Dazu wurde mit SPSS ein zweiseitiger *t*-Test zwischen den Gruppen „Homozygote Val“-Träger (val/val) und „Met-Allel-Träger“ (val/met und met/met) mit den ABI-KV-Scores als Testvariable durchgeführt.

Zur Überprüfung einer möglichen Assoziation der *BDNF*-Methylierung mit kognitiver Vermeidung wurde eine partielle Korrelation durchgeführt, wobei die ABI-KV-Scores jeweils mit den Hauptkomponenten der *BDNF*-Methylierung PC1 und PC2 korreliert wurden. Alter, Geschlecht und BMI wurden als Kontrollvariablen of-no-Interest aufgenommen.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Amygdala-Reaktivität und kognitiver Vermeidung zu untersuchen, wurde in SPM12 eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, wobei die abhängige Variable die Amygdala-Reaktivität auf Gesichter im Vergleich zu geometrischen Formen als Region-of-Interest darstellte und als unabhängige Variable der ABI-KV-Score sowie die Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und BMI in die multiple Regression einfließen. Auch hier wurde wie oben beschrieben die TFCE-Toolbox zur Vermeidung einer Alpha-Fehlerkumulierung genutzt und eine FWE-korrigierte Signifikanzschwelle von $p < .05$ bei 1000 Permutationen festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Hauptkomponentenanalyse der *BDNF*-Methylierungsraten

Die Analyse der individuellen *BDNF*-Methylierungsprofile ergab unterschiedliche Methylierungsraten für alle CpG-Abschnitte (s. Tabelle 2). Die Hauptkomponentenanalyse zeigte zwei Hauptkomponenten mit Eigenwert > 1 , von denen die erste Hauptkomponente (PC1) 49.8 % und die zweite Hauptkomponente (PC2) 19.3 % der Gesamtvarianz der Methylierungsraten der CpG-Abschnitte aufklärte. Dabei enthielt PC1 die CpG-Abschnitte bp89, bp112, bp166 und bp249, während PC2 die CpG-Abschnitte bp209 und bp 235 enthielt.

Tabelle 2. Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse und mittlere *BDNF*-Methylierungsraten

CpG-Abschnitt	Faktorladung PC1	Faktorladung PC2	Methylierungsrate (M \pm SD)
Bp89	.71	-.20	0.89 \pm 0.02
Bp112	.82	-.38	0.79 \pm 0.03
Bp166	.81	-.21	0.88 \pm 0.02
Bp209	.46	.67	0.92 \pm 0.02
Bp235	.46	.69	0.93 \pm 0.02
Bp249	.85	-.01	0.89 \pm 0.02

Anmerkungen: PCA = Hauptkomponentenanalyse, PC1 = Hauptkomponente 1, enthält die CpG-Abschnitte bp89, bp112, bp166 und bp249, PC2 = Hauptkomponente 2, enthält die CpG-Abschnitte bp209 und bp235, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Korrelationsanalysen ergaben einen signifikanten Zusammenhang von PC1 und PC2 mit dem BMI-Wert, wobei höhere Methylierungswerte mit niedrigeren BMI-Werten korrelierten. Darüber hinaus konnte eine signifikante negative Korrelation von PC1 mit dem Alter gezeigt werden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. Ergebnisse der Korrelationsanalysen von *BDNF*-Methylierung, Alter und BMI

Variable	<i>BDNF</i> -Methylierung PC1	<i>BDNF</i> -Methylierung PC2
Bp89	.735**	.246**
Bp112	.892**	.160*
Bp166	.837**	.292**
Bp209	.272**	.815**
Bp235	.266*	.833**
Bp249	.826**	.476**
Alter	-.186*	-0.054
BMI	-.218**	-.155*

Anmerkungen: *BDNF* = Brain-derived neurotrophic factor, PC1 = Hauptkomponente 1, enthält die CpG-Abschnitte bp89, bp112, bp166 und bp249, PC2 = Hauptkomponente 2, enthält die CpG-Abschnitte bp209 und bp235, BMI = Body Mass Index. * $p < .05$, ** $p < .01$.

3.2. Zusammenhang zwischen *BDNF*-Genotyp und *BDNF*-Methylierung

Die multivariate Varianzanalyse (MANOVA) der *BDNF*-Methylierungskomponenten PC1 und PC2 ergab einen signifikanten Effekt von *BDNF*-Val⁶⁶Met (Pillai-Spur: $V = .06$, $F(2,167) = 5.17$, $p = .007$) und des BMI (Pillai-Spur: $V = .04$, $F(2,167) = 3.37$, $p = .037$), während das Geschlecht und das Alter keinen signifikanten Zusammenhang mit den Komponenten PC1 und PC2 aufwiesen. Die separaten univariaten Varianzanalysen (ANOVAs) zeigten einen signifikanten Mittelwertsunterschied der *BDNF*-Methylierungskomponente PC2 in Abhängigkeit vom *BDNF*-Val⁶⁶Met-Polymorphismus ($F(1,168) = 6.80$, $p = .01$). Dabei zeigten sich höhere *BDNF*-Methylierungsraten in der Gruppe der Met-Allel-Träger (s. Abbildung 4). Des Weiteren wurde ein signifikanter Effekt des BMI auf die *BDNF*-Methylierungskomponente PC1 ($F(1,168) = 5.13$, $p = .025$, $r = .047$) und auf PC2 ($F(1,168) = 3.90$, $p = .05$, $r = .024$) gezeigt. Hier waren höhere BMI-Werte mit niedrigeren *BDNF*-Methylierungsraten assoziiert (s. Abbildung 5).

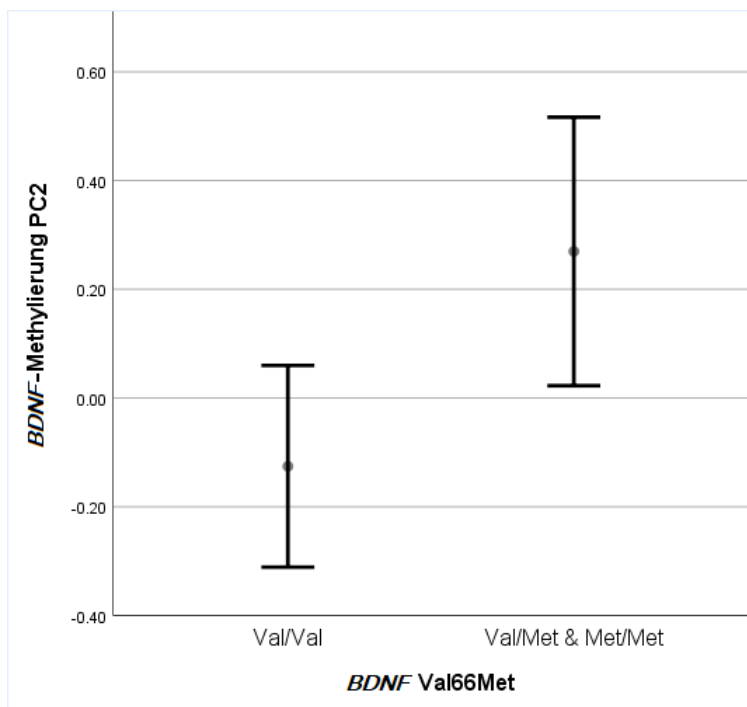


Abbildung 4. Effekt des BDNF Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf BDNF-Methylierung

Die BDNF-Methylierungskomponente PC2 war in der Gruppe der BDNF-Met-Allel-Träger signifikant erhöht ($F(1,168) = 6.80$, $p = .01$). Die Fehlerbalken stellen 95%-Konfidenzintervalle dar. Abkürzungen: BDNF, Brain-derived neurotrophic factor; PC2, principal component factor 2.

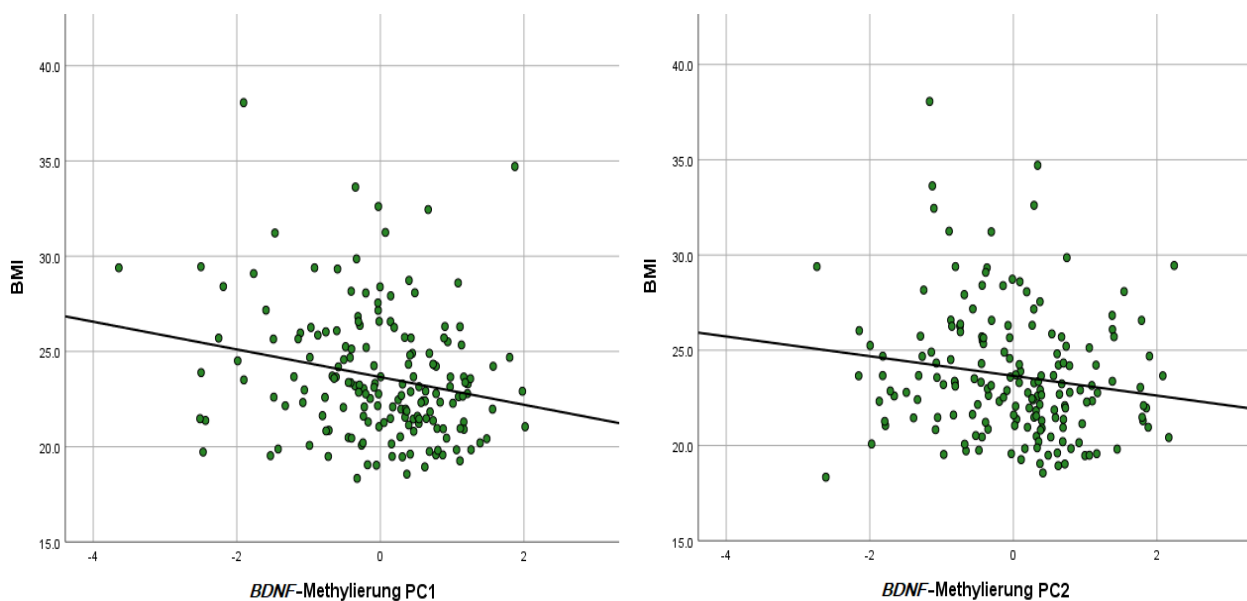


Abbildung 5. Assoziation der BDNF-Methylierung mit BMI

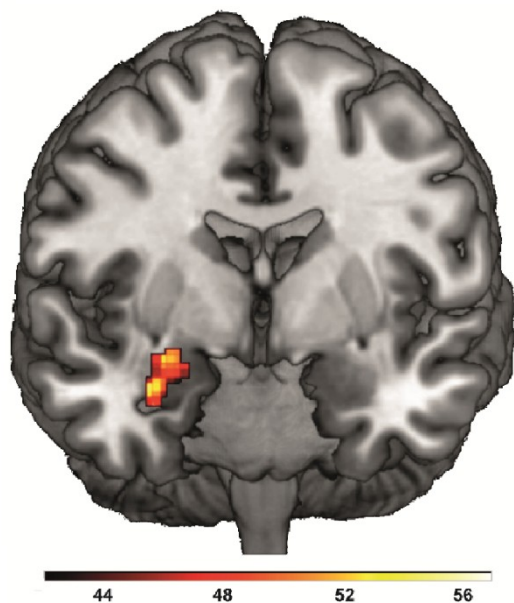
Die Streudiagramme zeigen den Zusammenhang der BDNF-Methylierungskomponenten PC1 (links, $F(1,168) = 5.13$, $p = .025$, $r = .047$) und PC2 (rechts, $F(1,168) = 3.90$, $p = .05$,

$r = .024$) mit dem BMI. Abkürzungen: BDNF, Brain-derived neurotrophic factor; BMI, Body Mass Index; PC, principal component factor.

3.3. Assoziation von Genotyp und Methylierung mit Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter

Die 2 (PC1, PC2) x 2 (Val-Genotyp, Met-Allelträger) Kovarianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt der *BDNF*-Methylierung. Es zeigte sich, dass sowohl die Methylierungskomponente PC1 ($x = 34, y = 0, z = -26, t_{(166)} = 3.00, TFCE = 42.39, p_{(FWE)} = .045, k = 6, r = .064$, s. Abbildung 6) als auch die Komponente PC2 ($x = 30, y = 2, z = -24, t_{(166)} = 2.75, TFCE = 56.95, p_{(FWE)} = .031, k = 76, r = .027$, s. Abbildung 6) positiv mit der Reaktivität der rechten Amygdala auf negative emotionale Gesichter assoziiert war. Weder der Haupteffekt des *BDNF*-Val⁶⁶Met-Polymorphismus ($p = .462$) noch der Interaktionseffekt mit den *BDNF*-Methylierungskomponenten PC1 oder PC2 waren signifikant (PC1: $p = .965$, PC2: $p = .517$).

(A)



(B)

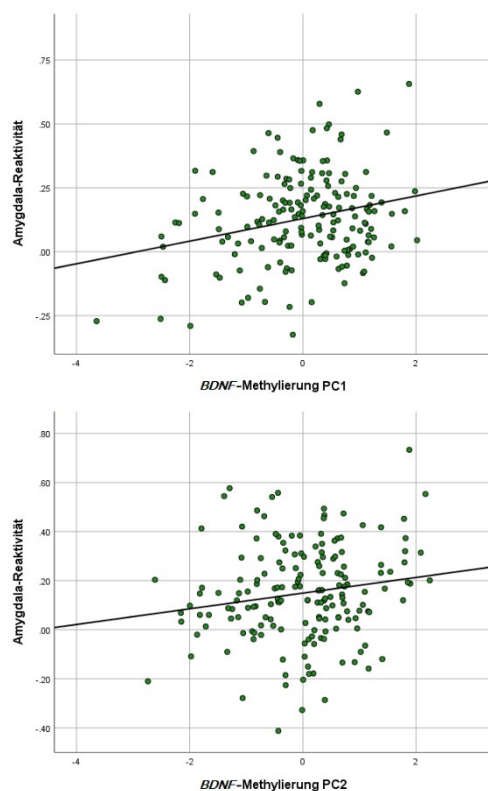


Abbildung 6. Assoziation der *BDNF*-Methylierung mit Amygdala-Reaktivität

A) Die coronale Ansicht ($y = 0$) zeigt die positive Assoziation zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Aktivität in Reaktion auf negative emotionale Stimuli. Der Farb-Balken beinhaltet die Kodierung der TFCE-Werte. B) Die Streudiagramme zeigen beispielhaft die

positive Korrelation der Amygdala-Reaktivität im Peak-Voxel (PC1: $x = 34$, $y = 0$, $z = -26$, PC2: $x = 30$, $y = 2$, $z = -24$) mit den *BDNF*-Methylierungskomponenten PC1 (oben, $r = .25$, $p < .001$) und PC2 (unten, $r = .16$, $p < .016$). Abkürzungen: *BDNF*, Brain-derived neurotrophic factor; PC, principal component factor.

3.4. Zusammenhänge von *BDNF*-Genotyp, *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität mit kognitiver Vermeidung

Der *t*-Test für unabhängige Stichproben ergab keine signifikant unterschiedlichen Mittelwerte der Scores der kognitiven Vermeidung zwischen den Gruppen der homozygoten Val-Träger und der Met-Träger ($p = .442$).

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen *BDNF*-Methylierung und kognitiver Vermeidung ergab eine signifikante positive Korrelation zwischen ABI-KV-Werten mit der *BDNF*-Methylierungskomponente PC2 ($r = 0.18$, $p = .019$, s. Abbildung 7). Die *BDNF*-Methylierungskomponente PC1 wies keinen signifikanten Zusammenhang mit dem ABI-KV-Wert auf ($p = .613$). Der Signifikanzwert für die Korrelation mit PC2 hielt dabei auch der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen mit einem für zwei Tests korrigierten Signifikanzniveau von $p < .025$ stand.

Die Regressionsanalyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen der Amygdala-Reaktivität und dem ABI-KV-Score ($p = .94$).

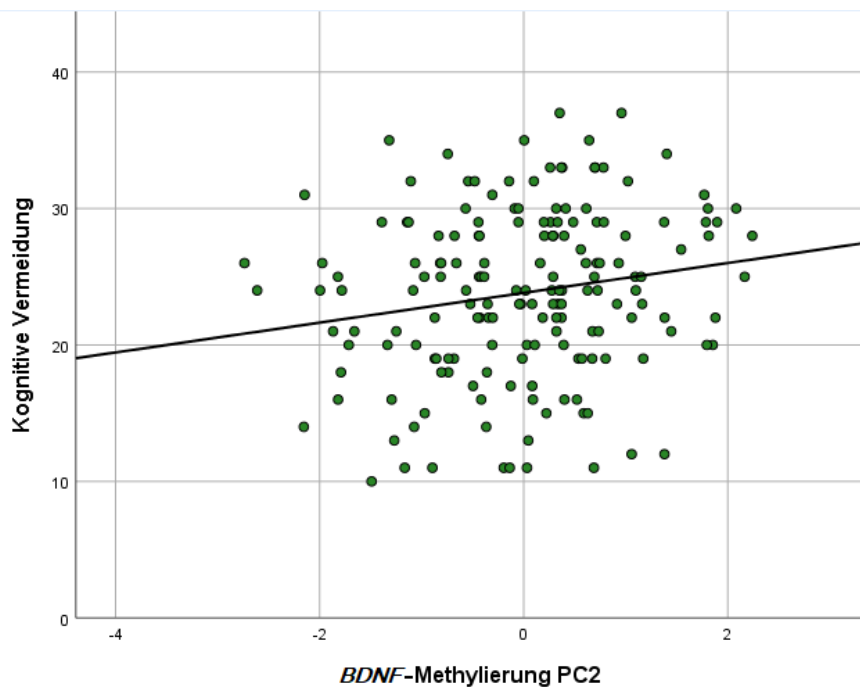


Abbildung 7. Assoziation der *BDNF*-Methylierung mit kognitiver Vermeidung

Das Streudiagramm zeigt die positive Korrelation der *BDNF*-Methylierungskomponente PC2 mit dem Score der kognitiven Vermeidung im Angstbewältigungsinventar ($r = 0.18$, $p = .019$). Abkürzungen: *BDNF*, Brain-derived neurotrophic factor; PC2, principal component factor 2.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die erzielten Ergebnisse sollen im Folgenden kurz zusammengefasst und anschließend in den Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes eingeordnet und diskutiert werden.

Die vorliegende Studie konnte erstmals einen Zusammenhang der *BDNF*-Methylierung mit der Reaktivität der Amygdala auf negative emotionale Stimuli beim Menschen nachweisen. Dabei gingen hohe *BDNF*-Methylierungsraten mit einer hohen Amygdala-Reaktivität auf die beschriebenen Stimuli einher.

Es konnten keine Haupteffekte des Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf die Amygdala-Reaktivität auf negative emotionale Gesichter oder Interaktionseffekte mit der *BDNF*-Methylierung gezeigt werden.

Darüber hinaus wurden eine Beeinflussung der *BDNF*-Methylierung durch den Val⁶⁶Met-Polymorphismus und ein Zusammenhang der *BDNF*-Methylierung mit dem BMI offengelegt. In der Gruppe der Met-Allel-Träger wurden dabei höhere Methylierungswerte festgestellt als bei Probanden, die homozygot für das Val-Allel waren. Der BMI war negativ mit dem *BDNF*-Methylierungsgrad korreliert.

Ferner konnte eine Assoziation des Grads der *BDNF*-Methylierung mit dem Score zur kognitiven Vermeidung nachgewiesen werden. Hier gingen hohe *BDNF*-Methylierungsraten mit hohen Scores in kognitiver Vermeidung einher. Jedoch wurden keine Zusammenhänge zwischen kognitiver Vermeidung und dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus oder der Amygdala-Reaktivität gefunden.

Die gefundenen Ergebnisse sollen im Folgenden besprochen und mit bisherigen Forschungsergebnissen abgeglichen werden. Dabei gilt es, Erklärungsansätze für unterschiedliche Ergebnisse und erstmals gefundene Zusammenhänge zu liefern. Insbesondere abweichende oder in bestimmten Studien nicht aufgetretene Effekte sollen hierbei genauer diskutiert werden. Schließlich sollen Limitationen in Methodik und Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie vorgestellt werden. Dabei werden zudem ein Ausblick auf noch ausstehende Forschung sowie neue Implikationen für weitergehende Studien gegeben, die sich durch die vorliegende Arbeit ergeben.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. *BDNF-System und Amygdala-Reaktivität*

Zunächst sollen die in der Studie untersuchten Zusammenhänge zwischen Komponenten des BDNF-Systems und der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli diskutiert werden. Dabei wird die erstmals gefundene Assoziation der Methylierung des *BDNF*-Gens mit der Amygdala-Reaktivität interpretiert und eingeordnet. Anschließend sollen mögliche Gründe angeführt werden, warum kein Haupteffekt des *BDNF*-Genotyps und auch kein Interaktionseffekt auf die Amygdala-Reaktivität gefunden werden konnte.

Grundsätzlich soll hier erörtert werden, welche Faktoren zu erhöhten Methylierungsleveln des *BDNF*-Gens führen können. Laut Walter und Hümpel (2016) können Ursachen für spezifische epigenetische Muster sowohl in endogenen als auch in exogenen Faktoren liegen. Zu endogenen Faktoren zählen den Autoren folgend Einflüsse, deren Ursachen das Individuum selbst betreffen, wie etwa Altern oder hormonelle Veränderungen. Den exogenen Faktoren werden beispielsweise Umwelt, Metabolismus und Stress zugeordnet (96). Derartige Faktoren führen über bisher nicht detailliert verstandene Mechanismen zu einer Beeinflussung der für die Methylierung relevanten Enzyme.

So zeigten Boersma et al. (2014), dass der exogene Faktor Stress bei Ratten zu einer erhöhten Transkription der Enzyme DNMT1 und DNMT3a führte (70). Diese Enzyme sind, wie unter 1.2.1. beschrieben, essentiell für die de novo Methylierung sowie die Methylierungserhaltung. Es stellt sich die Frage, wie Stress derartige Enzyme aktivieren und damit zu epigenetischen Modifikationen führen kann. Hierzu soll ein von Zannas und Chrousos (2017) postuliertes Modell herangezogen werden. Die Autoren führen an, dass durch den Umweltfaktor Stress Stresshormone wie das Glucocorticoid Cortisol ausgeschüttet werden. Cortisol aktiviert intrazellulär den Glucocorticoid-Rezeptor und führt so zur Induktion von transkriptionellen und epigenetischen Veränderungen (97). Der Glucocorticoid-Rezeptor stellt dabei einen durch Liganden wie Cortisol aktivierbaren Transkriptionsfaktor dar. Dieser erfüllt verschiedene Aufgaben. Zunächst kann die Genexpression von Enzymen wie DNMTs direkt über die Bindung des Glucocorticoid-Rezeptors an Glucocorticoide Response Elements (GRE) reguliert werden. Hierbei handelt es sich um kurze Nukleotidsequenzen im Promotorbereich bestimmter Gene der DNA. Des Weiteren können auch weitere Transkriptionsfaktoren durch den Glucocorticoid-Rezeptor aktiviert oder inhibiert werden, die dann wiederum die Expression von DNMTs regulieren. Darüber hinaus sind laut Zannas und Chrousos aber auch direkte, schnelle Methylierungsänderungen von

CpG-Abschnitten durch Interaktionen mit DNMTs möglich. Insgesamt können über diese und ähnliche biochemischen Abläufe also Umweltfaktoren wie Stress Einfluss auf das individuelle Methylierungsprofil nehmen (s. Abbildung 8).

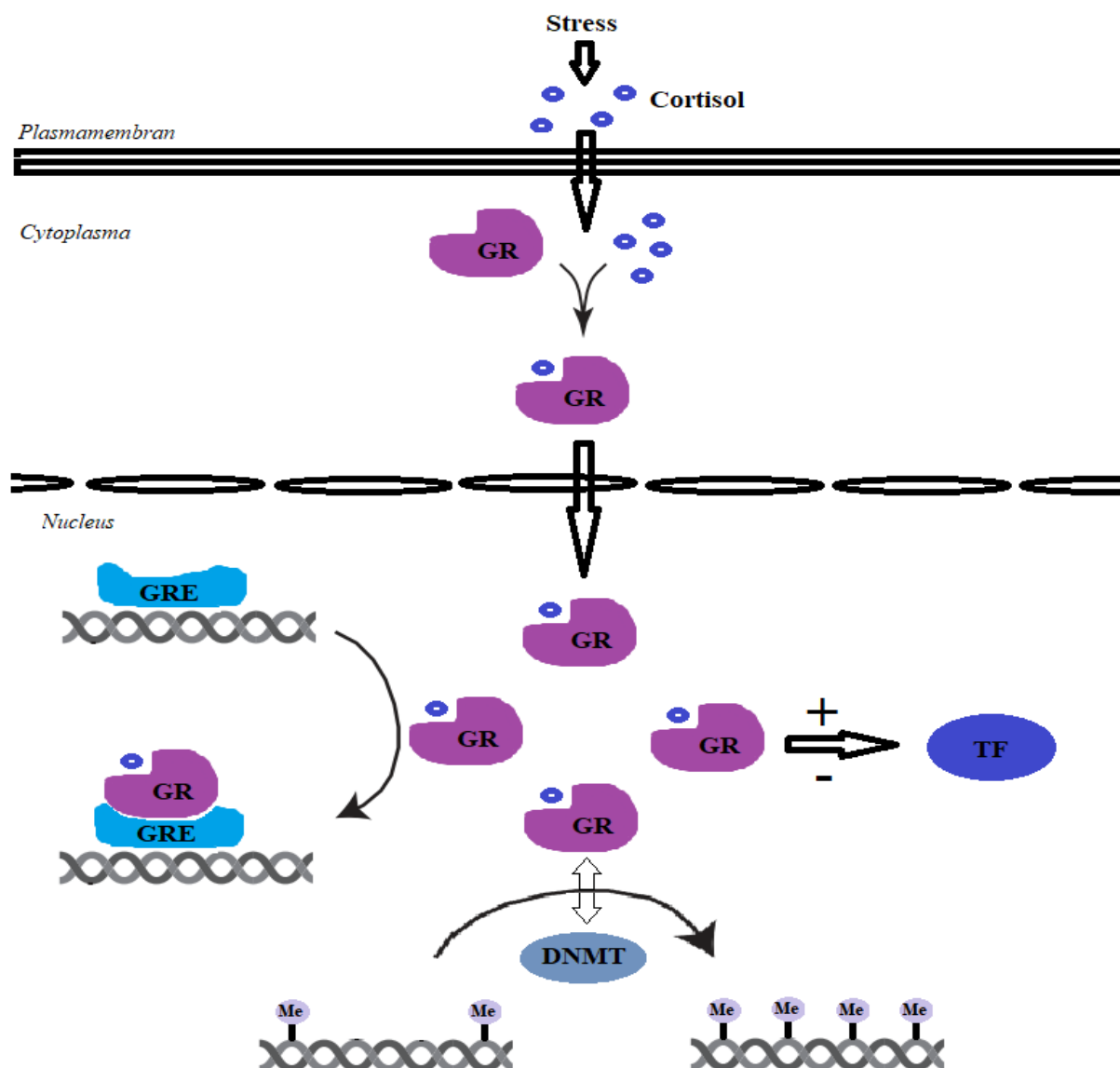


Abbildung 8. Einflüsse von Cortisol auf Transkription und DNA-Methylierung, eigene Darstellung angelehnt an Zannas und Chrousos, 2017

Das Schema zeigt vereinfacht Mechanismen der Beeinflussung des Epigenoms durch Stress und Glucocorticoide. Stress führt zu einer peripheren Sekretion von Glucocorticoiden wie Cortisol, welches in die Zelle eintritt und an einen Glucocorticoidrezeptor bindet. Dieser stellt einen durch Ligandenbindung aktivierbaren Transkriptionsfaktor dar, der in den Nucleus übertritt. Dort beeinflusst er auf verschiedene Weise die Gentranskription und die DNA-Methylierung. Eine Bindung an Glucocorticoid Responsive Elements führt zur direkten

Beeinflussung der Transkription. Ferner kann der Glucocorticoidrezeptor weitere Transkriptionsfaktoren aktivieren oder inhibieren. Schließlich kann über eine Interaktion mit DNA-Methyltransferasen auch eine direkte Änderung der DNA-Methylierung stattfinden. Abkürzungen: GR, Glucocorticoidrezeptor; GRE, Glucocorticoid Responsive Element; TF, Transkriptionsfaktor; DNMT, DNA-Methyltransferase; Me, CpG-Methylierung.

Darüber hinaus wurde bezüglich der ersten Fragestellung dieser Studie auch eine Assoziation des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit dem Grad der *BDNF*-Methylierung festgestellt (s. 3.2.). Hieraus ergibt sich, dass es sich bei dem Genotyp des *BDNF*-Gens nach Walter und Hümpel (2016) um einen endogenen Faktor handeln könnte, der die *BDNF*-Methylierungsmuster zu beeinflussen vermag. Die in dieser Studie gemessenen interindividuell verschiedenen Methylierungslevel des *BDNF*-Gens können also durch verschiedene Einflüsse, sowohl exogener als auch endogener Art, und einer daraus folgenden Aktivitätsänderung der DNA-Methyltransferasen hervorgerufen werden.

4.2.1.1. *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität

Bezüglich der zweiten Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Methylierung des *BDNF*-Exons IX einen Haupteffekt auf die Amygdala-Reaktivität aufweist. Hier ergab sich eine signifikante positive Assoziation beider Hauptkomponenten der *BDNF*-Methylierung mit der rechten Amygdala-Reaktivität auf negative emotionale Gesichter.

Um diese Ergebnisse zu diskutieren, sollen Auswirkungen der erhöhten Methylierungslevel auf *BDNF*-Level — insbesondere in der Amygdala — vorgestellt werden. Es wird dann die Frage untersucht, wie veränderte *BDNF*-Level zu einer veränderten Amygdala-Reaktivität führen könnten und welche Relevanz diese Veränderungen für psychopathogenetische Mechanismen haben könnten.

An die in 4.2.1. gewonnenen Erkenntnisse schließt sich die Frage an, welche Auswirkungen höhere *BDNF*-Methylierungslevel für die *BDNF*-mRNA-Level und damit die *BDNF*-Protein-Level haben. Dazu führten Sagarkar et al. (2017) Untersuchungen an Nagetieren durch und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Hypermethylierung der Exone IV und IX mit erniedrigten *BDNF*-mRNA-Leveln in der Amygdala assoziiert war (51). Auch Keller et al. (2010) stellten fest, dass die Methylierungsrate des Exons IV des *BDNF*-Gens invers mit den *BDNF*-mRNA-Leveln im Wernicke-Areal der hier untersuchten Probanden korrelierte (44). Hierzu wurden postmortal Hirngewebsproben von Patienten analysiert, die

sich suizidiert hatten. Die Autoren fanden höhere Methylierungswerte als in einer Kontrollgruppe von Nichtsuizidierten. Diese Arbeit deutet auf einen Zusammenhang von epigenetischen Mechanismen mit BDNF-Leveln im Gehirn sowie Suizidverhalten hin.

Darüber hinaus wird hier insbesondere eine spezifische Rolle der Methylierung des *BDNF*-Gens deutlich, da die gefundenen Zusammenhänge unabhängig von genomweiten Methylierungsraten waren. Ein höherer Methylierungsgrad war dabei mit dem Auftreten von Suizid assoziiert, was eine Bewertung der höheren *BDNF*-Methylierung als psychopathogenetischen Risikofaktor nahelegt. Ferner unterstützen die Ergebnisse von Keller et al. diejenigen von Sagarkar et al. und bestätigen in Bezug auf das *BDNF*-Gen die in 1.2.1. geschilderten theoretischen Überlegungen zu den Auswirkungen von DNA-Methylierung auf Genexpression: Höhere Methylierungsraten scheinen auch hier über eine verminderte Genexpression erniedrigte BDNF-Level zu bedingen. Bezüglich der vorliegenden Studie könnten also die gemessenen Unterschiede in der *BDNF*-Methylierung zu veränderten BDNF-Leveln, unter anderem in der Amygdala, führen.

Werden die vorliegenden Ergebnisse der zweiten Fragestellung betrachtet, ergibt sich die Frage, auf welche Weise diese veränderten BDNF-Level zu einer veränderten Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter führen können.

Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte darin liegen, dass eine Extinktion von erlernten Furchtreaktionen einer synaptischen Plastizität bedarf (98). Die stärkere Aktivierung der Amygdala als Reaktion auf emotionale Reize könnte also als Folge einer beeinträchtigten Angst-Extinktion von zuvor konditionierten Reaktionen auftreten. Für diese Beeinträchtigung der Angst-Extinktion könnten niedrige BDNF-Level ursächlich sein. Die Rolle von BDNF im Angst-Extinktions-Prozess wird durch bisherige Forschungsergebnisse deutlich. So zeigte eine Studie von Peters et al. (2010), dass in den infralimbischen medialen präfrontalen Kortex injizierter BDNF bei Ratten zu einer Reduktion von konditionierter Angst führt (99). Diese Reduktion trat selbst dann auf, wenn die Ratten keinem Extinktionstraining ausgesetzt waren. BDNF scheint also nicht nur externe Beeinflussungen zu modulieren, sondern auch direkt ohne weitere Einflüsse eine Angst-Extinktion auszulösen. Chhatwal et al. (2006) postulierten darüber hinaus, dass die BDNF-abhängige Aktivierung von TrkB-Rezeptoren in der Amygdala für eine erfolgreiche Konsolidierung eines stabilen Angst-Extinktionsgedächtnisses erforderlich ist. Die Autoren fanden in Ratten, die durch Virusinduktion unfunktionale TrkB-Rezeptoren exprimierten, eine Behinderung des Angst-Extinktionslernens (100). Angst-Extinktionslernen stellt ferner einen der Hauptbestandteile von Expositionstherapien von Angststörungen dar (101), was die

klinische Relevanz der zugrunde liegenden Beziehungen zwischen BDNF und Amygdala-Aktivierung unterstreicht.

Bezüglich der vorliegenden Studienergebnisse, in denen eine höhere *BDNF*-Methylierung mit einer höheren Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli assoziiert war, lässt sich hierzu also folgender Erklärungsansatz aufstellen: Die höhere *BDNF*-Methylierung führt — wie in 1.2.2. beschrieben — vermutlich zu niedrigeren BDNF-Leveln (41). BDNF ist — den angeführten Ergebnissen von Peters et al. (2010) folgend — essentiell für die Extinktion von Furchtreaktionen. In 1.3.1. wurde der Amygdala eine zentrale Rolle in der Furchtkonditionierung zugeordnet, der eine Aktivierung der Amygdala auf emotionale, furchtauslösende externe Reize zugrunde liegt (55). Durch die erhöhte *BDNF*-Methylierung und die damit vermutlich einhergehenden niedrigeren BDNF-Level könnte daher die Angst-Extinktion, die sich in einer Reduktion der Amygdala-Aktivität manifestiert, beeinträchtigt werden. So könnte sich durch die höhere Methylierung auch eine stärkere neuronale Aktivität in der Amygdala auf emotionale Reize ergeben.

Der angeführte Erklärungsansatz sollte jedoch kritisch hinterfragt werden. Zunächst beziehen sich bisherige Forschungsergebnisse auf unterschiedliche Modelle von Angst-Extinktion (102), welche die zugrunde gelegten Annahmen inkonsistent erscheinen lassen. Ferner stehen die angeführten Erkenntnisse zur Rolle der Amygdala in der Angst-Extinktion einer Studie von Moustafa et al. (2013) gegenüber, die keine Aktivierungsänderung in der Amygdala während eines Angst-Extinktionsprozesses feststellen konnten (103). Zudem beschreibt eine Angst-Extinktion eine Reduktion von konditionierten Reaktionen. Daher sollte auch eine mögliche Beeinflussung dieser vorausgegangenen Konditionierung durch erniedrigte BDNF-Level in Betracht gezogen werden. Schließlich bleibt die Richtung der Beeinflussung auch an dieser Stelle unklar und es sollten weitere Untersuchungen dazu angeführt werden, ob differierende BDNF-Level Ursache oder Folge von Angst-Extinktionsprozessen darstellen.

Bezüglich der Auswirkungen des BDNF auf die Aktivierung der Amygdala wurden bisher Mechanismen besprochen, die lediglich die über den TrkB-Rezeptor vermittelten Funktionen des BDNF beschreiben. Es stellt sich die Frage, auf welche indirekten Wege BDNF die Amygdala-Reaktivität zu beeinflussen vermag. Dazu sollen als weiterer Erklärungsansatz im Folgenden Assoziationen des *BDNF* mit anderen neuronalen Transmittersystemen aufgezeigt werden.

Es sind zahlreiche Studien zu den Assoziationen von BDNF mit Neurotransmittersystemen vorhanden (104–106). Es sollen hier beispielhaft einige

Zusammenhänge zwischen dem BDNF und einigen wichtigen Neurotransmittern gegeben werden, zu denen auch Auswirkungen auf die Amygdala-Funktion bekannt sind.

Zunächst zeigten Mamounas et al. 1995, dass der *BDNF* in Verbindung mit dem Serotonin-Transmitter-System steht (104). Die Autoren fanden hier einen BDNF-induzierten Anstieg der serotonergen Axon-Dichte. Zudem untersuchten Marcinkiewicz et al. (2016), dass Serotonin als Neurotransmitter eine zentrale Rolle in der Emotionsregulation einnimmt (107). Dabei wurde bei Mäusen eine Aktivierung von Neuronen in der Amygdala durch Serotonin ebenso festgestellt wie gesteigerte Furcht- und Angstreaktionen. Kombiniert man diese Ergebnisse, lässt sich also die Hypothese generieren, dass BDNF über eigene neurotrophe Effekte hinaus über eine Beeinflussung des Serotonin-Systems Einfluss auf die Amygdala-Reaktivität nehmen könnte.

Ferner wiesen Matsumoto et al. (2006) eine Potenzierung der depolarisationsabhängigen Freisetzung von Glutamat und γ -Aminobuttersäure (GABA) durch BDNF nach (105). Diese Neurotransmitter dienen im gesamten Gehirn für grundlegende exzitatorische und inhibitorische synaptische Übertragungswege. Hier wird die Tragweite der Beeinflussung der Hirnfunktion durch BDNF deutlich. Speziell für die Amygdala wiesen Kirson et al. (2018) nach, dass die glutamaterge Transmission einen grundlegenden Mechanismus für die neuronale Funktion der Amygdala darstellt (108). Herman et al. (2013) fanden Auswirkungen des GABA-Systems auf die Funktion der Neurone in der Amygdala (109). Auch hier ergibt sich in der Zusammenschau ein möglicher indirekter Weg der Beeinflussung der Amygdala-Reaktivität durch BDNF sowohl über einen Effekt des BDNF auf das Glutamat- als auch das GABA-System.

Schließlich ist auch eine Induktion der Expression von Neuropeptid Y durch *BDNF* bekannt (106). Neuropeptid Y wiederum wird unter anderem in der Amygdala exprimiert und beeinflusst dort die synaptische Transmission mittels anderer Neurotransmittersysteme (110). Dieser Neurotransmitter könnte also auch als Mediator für eine Beeinflussung der Amygdala-Reaktivität durch veränderte BDNF-Level in Betracht gezogen werden.

Die aufgezeigten Verbindungen zwischen den verschiedenen Neurotransmittern, die für die Amygdala-Funktion essentiell sind, werden also durch *BDNF* auf vielfältige Weise moduliert. Zusammengefasst könnte hier eine Erklärung dafür liegen, dass erniedrigte *BDNF*-Level die Amygdala-Funktion einerseits direkt und andererseits indirekt — unter anderem über die genannten Neurotransmittersysteme — beeinflussen, sodass sich eine erhöhte Amygdala-Reaktivität auf emotionale Reize ergibt. Wie oben beschrieben, könnte eine Methylierung des *BDNF*-Gens ebensolche erniedrigten *BDNF*-Level bedingen und sich über

die angeführten Wege auf die Amygdala-Reaktivität auswirken. Die Amygdala-Reaktivität wiederum wurde, wie in 1.3.2. beschrieben, als wichtiger Faktor in der Pathogenese von psychiatrischen Störungen eingeschätzt (8,60).

Die Ergebnisse dieser Studie tragen also zu einem vertieften Verständnis der Funktion und der Auswirkungen von epigenetischen Modulationen des *BDNF*-Gens bei. Die bisher diskutierte Rolle von BDNF für die neuronalen Korrelate psychiatrischer Störungen wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Wird das Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin und Spring (1977) herangezogen, welches als psychopathologischer Erklärungsansatz für verschiedene psychische Störungen angewandt werden kann, lassen sich die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse entsprechend einordnen: Wenngleich mit der Genetik eine individuelle Vulnerabilität für das Auftreten einer psychischen Störung besteht, wird diese Ausgangslage durch externe Faktoren wie Belastungen oder Stress moduliert (111). Erst durch das Zusammenspiel und die individuelle Interaktion von Umwelt und genetischen Faktoren lässt sich somit die Entstehung einer psychischen Störung erklären. Dies könnte eine Grundlage dafür darstellen, dass in der vorliegenden Studie keine signifikante Assoziation zwischen *BDNF*-Genotyp und Amygdala-Reaktivität gefunden wurde (s. 4.2.1.2.). Die Epigenetik stellt per definitionem eine Modulation von genetischen Einflüssen durch Umweltfaktoren dar und scheint so eine Scharnierfunktion im Vulnerabilitäts-Stress-Modell einzunehmen. Eine dichotome Einteilung von Einflüssen aus Genetik und Umwelt wird in den Hintergrund gestellt und die Bedeutung von Interaktionseffekten hervorgehoben. Die vorliegenden Studienergebnisse liefern dabei wertvolle Erkenntnisse über Zusammenhänge an genau dieser Schnittstelle von Umwelt und Genetik. Gerade die gefundenen Assoziationen von DNA-Methylierung mit hirnfunktionellen Aspekten unterstreichen die Bedeutung der Epigenetik in der Pathogenese psychiatrischer Störungen. Die genauen Mechanismen der Beeinflussung der Amygdala-Funktion durch BDNF bleiben jedoch bisher spekulativ und bedürfen genauerer Untersuchung.

Die gefundenen Ergebnisse werden durch verschiedene Studien mit psychiatrischen Patientengruppen unterstützt. So fanden Lau et al. (2010) in einer Gruppe von Patienten mit einer Angststörung oder einer Depression eine Modifikation der Amygdala-Aktivierung durch den *BDNF*-Genotyp (69). Dabei war das Met-Allel, welches bei Egan et al. (2003) mit niedrigeren BDNF-Leveln einherging, mit einer stärkeren neuronalen Aktivierung assoziiert (25). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten in Bezug auf die BDNF-Level in dieselbe Richtung. Ebenso wird deutlich, dass die gefundenen Ergebnisse

psychopathogenetisch relevant sein könnten, da bei Lau et al. psychiatrische Patienten untersucht wurden.

Auch indirekt lassen sich aus bisherigen Forschungen Zusammenhänge zwischen *BDNF*-Leveln, Amygdala-Reaktivität und psychiatrisch relevanten Faktoren herstellen. Dazu sollen im Folgenden verschiedene Studienergebnisse genannt und kombiniert werden, die die in der vorliegenden Studie gefundenen Assoziationen unterstützen.

Der erste Faktor, der sowohl mit *BDNF*-Methylierung als auch mit Amygdala-Reaktivität assoziiert wurde, ist das Auftreten sowie der Schweregrad einer Major Depression Disorder. Kang et al. (2013) fanden, dass bei depressiven Patienten die *BDNF*-Methylierungslevel signifikant mit Depressionsscores korreliert waren (112). Dabei waren höhere Methylierungslevel mit höheren Depressionswerten assoziiert. Zusätzlich konnte auch ein Zusammenhang zwischen Amygdala-Reaktivität auf negative Gesichter und Depressionsscores festgestellt werden (9,60). Diese Ergebnisse unterstützen damit die gefundene Richtung des Zusammenhangs zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität, wenngleich ein direkter Zusammenhang zwischen diesen Komponenten bei Kang et al. noch nicht nachgewiesen werden konnte. Sowohl höhere *BDNF*-Methylierungslevel als auch eine stärkere Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli wiesen also eine Assoziation mit pathogenetischen Faktoren in psychiatrischen Störungen auf.

Einen weiteren Faktor, der in die Überlegungen mit einbezogen werden sollte, stellt die Auswirkung von Medikamenten auf die *BDNF*-Expression sowie auf die Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli dar. Hier wird insbesondere die klinische Relevanz der Thematik deutlich, da therapeutische Maßnahmen hier in einen unmittelbaren Zusammenhang mit den beschriebenen genetischen, epigenetischen und hirnfunktionellen Aspekten gebracht werden. So wurden in verschiedenen Studien Zusammenhänge von höheren *BDNF*-mRNA-Leveln oder niedrigeren *BDNF*-Methylierungsraten mit der Einnahme von Antidepressiva wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) aufgezeigt (45,50,113). Auch wurde eine signifikant reduzierte Amygdala-Reaktivität auf negative emotionale Gesichter nach Einnahme einer Einzeldosis eines SSRI gefunden (61). Die Einnahme von Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI war insgesamt also sowohl mit niedrigeren *BDNF*-Methylierungsraten, bzw. höheren *BDNF*-Leveln, als auch mit einer Reduktion der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli assoziiert. Auch diese Beziehung unterstützt die Richtung der gefundenen Zusammenhänge in der vorliegenden Studie. Künftige Forschungen sollten sich zum Ziel setzen zu untersuchen, inwiefern die veränderten *BDNF*-Level einen relevanten Wirkfaktor für erfolgreiche Therapie darstellen.

Schließlich soll die beschriebene Studienlage zu den Einflüssen von medikamentösen Therapien um Studien zu den Auswirkungen von Psychotherapie auf *BDNF*-Methylierungslevel und Amygdala-Reaktivität ergänzt werden. Perroud et al. (2013) untersuchten die Veränderung der Methylierung des *BDNF*-Gens bei Patienten mit einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ, die eine Dialektisch Behaviorale Therapie, also eine Psychotherapie, erhielten (114). Dabei wurde bei den Patienten, die auf die Therapie ansprachen, eine Abnahme der *BDNF*-Methylierungsraten gemessen. Zudem wurde bei Straub et al. (2015) eine Abnahme der Amygdala-Reaktivität von Patienten mit einer Major Depression Disorder nach erfolgreicher Psychotherapie festgestellt (115). Auch hierdurch werden die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse bezüglich einer positiven Korrelation der *BDNF*-Methylierung mit der Amygdala-Reaktivität unterstützt. Ebenso werden hier die neurobiologische Ebene und damit die Relevanz der Notwendigkeit der Erforschung der Auswirkungen von Psychotherapie deutlich.

Bezüglich des Zusammenhangs von Therapiemöglichkeiten und *BDNF*-Methylierung ergibt sich darüber hinaus eine weitere Perspektive: In dieser Studie wurde ein Zusammenhang der *BDNF*-Methylierung mit der Amygdala-Reaktivität auf negative Gesichter gefunden. Wenn also *BDNF*-Methylierung als Korrelat und möglicher Risikofaktor für psychiatrische Störungen diskutiert wird, stellt sich die Frage nach Medikamenten, die die Epigenetik direkt verändern und so Risikofaktoren für psychiatrische Störungen minimieren können. Dazu diskutierten Fuchikami et al. (2016) den möglichen Nutzen von Histondeacetylase-Inhibitoren für die Therapie von Depressionen. Histonacetylierung und –deacetylierung stellen neben DNA-Methylierung epigenetische Mechanismen dar, die über Veränderung der Chromatinkondensierung Auswirkungen auf die Genexpression nehmen können (12). Histondeacetylase-Inhibitoren nehmen somit inhibierenden Einfluss auf Histondeacetylasen, führen zu einer erhöhten Acetylierung der Histone und damit zu einer erhöhten Transkription der entsprechenden Gene. Fuchikami et al. zeigten 2016, dass in einigen Studien im Nagetiermodell ein augmentiver Effekt von Histondeacetylase-Inhibitoren auf Antidepressiva nachgewiesen wurde (116). Die Autoren legen hier die Überlegung nahe, dass epigenetische Änderungen dazu führen könnten, dass transkriptionelle Effekte durch Antidepressiva erleichtert werden. Genaue Mechanismen der Wirkung dieser Therapeutika sind allerdings bisher noch nicht verstanden. Werden die vorliegenden Studienergebnisse betrachtet, ergibt sich die Notwendigkeit der Erforschung und Erprobung von weiteren die Epigenetik modulierenden Medikamenten. Es stellt sich hier die Frage, ob die Beeinflussung der *BDNF*-Methylierung durch Medikamente zu Veränderungen auf hirnfunktioneller oder

psychopathologischer Ebene führen kann. Da in dieser Studie zugrunde liegende Richtungen von Zusammenhängen nicht eindeutig bestimmt werden konnten, könnten derartige Forschungen entsprechende Effekte aufdecken und darüber hinaus eine Einschätzung für den klinischen therapeutischen Nutzen neuartiger Medikamente liefern.

Daneben weisen die gefundenen Ergebnisse in die gleiche Richtung wie Studien, die die *BDNF*-Methylierung als Mediator von Umwelteinflüssen auf Hirnfunktion identifizieren. Dazu zählt eine Studie von Doherty et al. (2016), in der Misshandlungen im frühen Lebensabschnitt bei Ratten zu erhöhten *BDNF*-Methylierungsleveln in der Amygdala führen (117). Diese Änderungen werden als neurobiologisches Korrelat der Auswirkungen von Misshandlungen auf die Funktion dieses Hirngebiets interpretiert.

Insgesamt ergibt sich, dass die Rolle der *BDNF*-Methylierung als möglicher Risikofaktor für psychiatrische Störungen unterstützt wird. Die Ergebnisse stehen in einer Reihe mit einer Vielzahl an Studien, die *BDNF*-Methylierung oder Amygdala-Funktion mit psychopathogenetischen Risiken assoziieren. Ferner liegen neurobiologische Studien vor, die auf Ebene der synaptischen Übertragung eine Auswirkung des *BDNF* auf die neuronale Aktivität in der Amygdala erklären können und so die Rolle des *BDNF* in insbesondere angstbezogenen Lernprozessen in der Amygdala verdeutlichen.

Zusammengefasst legen die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse eine psychopathogenetisch relevante Assoziation der *BDNF*-Methylierungsraten mit der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli nahe, die in ihrer Ausprägung in einer Reihe mit bisherigen Studien steht, die in die gleiche Richtung deuten. Dabei untersuchte diese Studie zum ersten Mal Beziehungen zwischen Epigenetik des *BDNF*-Gens und Amygdala-Funktion beim Menschen. Die Ursachen für die oben aufgeführten Beziehungen zwischen den einzelnen Komponenten, also der *BDNF*-Methylierung, den *BDNF*-mRNA- und *BDNF*-Protein-Leveln, der Amygdala-Reaktivität und dem Auftreten von psychiatrischen Störungen, bleiben zum jetzigen Zeitpunkt jedoch spekulativ. Daher sind weitere Forschungen nötig, die vor allem weitere beeinflussende Faktoren, beispielsweise aus dem Signaltransduktionssystem des *BDNF*, miteinbeziehen und direkte Zusammenhänge und vor allem Kausalitäten unter diesen Komponenten herstellen. Ebenso sind für die Untersuchung von psychopathogenetischen Faktoren Studien mit psychiatrisch erkrankten Probanden nötig, in welchen eine Abklärung eines methylierungsabhängig erhöhten Risikos für psychiatrische Störungen erfolgt.

Einen weiteren Faktor, der die biologische Funktion des *BDNF*-Systems zu modulieren vermag, stellt der Val⁶⁶Met-Polymorphismus dar. In dieser Studie wurden daher

Haupteffekte des *BDNF*-Genotyps sowie Interaktionseffekte mit der *BDNF*-Methylierung auf die Amygdala untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.2.1.2. *BDNF*-Genotyp und Amygdala-Reaktivität

Die Untersuchung der zweiten Fragestellung dieser Studie ergab keinen signifikanten Haupteffekt des Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf die Amygdala-Reaktivität auf negative emotionale Gesichter.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen in Kontrast zu den Ergebnissen von zwei Studien, die zuvor einen Zusammenhang des *BDNF*-Genotyps mit der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli zeigten (68,69). Im Folgenden sollen Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Ergebnisse gegeben werden.

Zunächst untersuchten Lau et al. (2010) eine Stichprobe von 27 Patienten mit der Diagnose einer Angststörung oder einer Depression. Die Autoren fanden in der Gruppe der Patienten eine stärkere Amygdala-Aktivierung auf emotionale Reize als in einer gesunden Kontrollgruppe, wobei in der Patientengruppe wiederum die Met-Allel-Träger eine stärkere Amygdala-Reaktivität zeigten als die Patienten, die homozygot für das Val-Allel waren (69). Bei Lau et al. konnte der Zusammenhang zwischen Val⁶⁶Met-Polymorphismus und Amygdala-Reaktivität also nur bei erkrankten Personen festgestellt werden, während bei Gesunden kein Effekt nachgewiesen wurde. Dies könnte dafür sprechen, dass ein entsprechender Einfluss des *BDNF*-Genotyps auf die Amygdala-Reaktivität bei Gesunden nicht existiert.

Ferner fanden Montag et al. (2008) in einer Untersuchung an 37 gesunden Frauen eine stärkere Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli in der Gruppe der Met-Allel-Träger (68). Ein Unterschied zu der vorliegenden Studie liegt also darin begründet, dass bei Montag eine Gruppe von ausschließlich weiblichen Probanden eingeschlossen wurde. Außerdem waren die untersuchten Stichproben bei Lau et al. mit 27 Probanden sowie bei Montag et al. mit 37 Probanden wesentlich kleiner als in der vorliegenden Studie mit 173 Probanden. Insgesamt liegen den verschiedenen Studien also derartig unterschiedliche Stichproben zugrunde, dass eine einheitliche Interpretation der Ergebnisse nicht sinnvoll erscheint.

Der in der vorliegenden Studie nicht nachweisbare Effekt des Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf die Amygdala-Reaktivität könnte unter anderem auch darin begründet liegen, dass nur eine geringe Zahl der Probanden, in der vorliegenden Studie $n = 8$, homozygot für das Met-Allel waren. Dies hatte zur Folge, dass diese Probanden mit den

heterozygoten Probanden (Val/Met) zur Gruppe der Met-Allel-Träger zusammengefasst wurden. Die gleiche Einteilung in zwei Gruppen lag jedoch auch dem gefundenen Zusammenhang des Genotyps mit der Methylierung des *BDNF*-Gens zugrunde. Dies spricht dafür, dass die Anwesenheit nur eines Met-Allels relevante Auswirkungen bewirken kann. Insgesamt ergibt sich die Notwendigkeit von weiteren Untersuchungen, die eine größere Gruppe von homozygoten Met-Allel-Trägern einschließen.

Auch ein Interaktionseffekt des Val⁶⁶Met-Polymorphismus und der Methylierungsrate des *BDNF*-Gens auf die Amygdala-Reaktivität konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Bezüglich einer Interaktion zwischen Val⁶⁶Met-Polymorphismus und *BDNF*-Methylierung wurden von Ursini et al. (2016) Ergebnisse veröffentlicht. Die Autoren schlossen, dass die Methylierung des *BDNF*-Gens je nach Genotyp des *BDNF*-Gens auf unterschiedliche Weise mit dem Risiko, an einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis zu erkranken, assoziiert ist (118). *BDNF*-Genotyp und *BDNF*-Methylierung scheinen daher nicht nur untereinander assoziiert zu sein, sondern in ihrer Funktion auch miteinander zu interagieren. Bei Ursini et al. wurden jedoch nur psychopathogenetisch relevante Faktoren untersucht. Bei Gesunden wird ein Interaktionseffekt des Val⁶⁶Met-Polymorphismus und der *BDNF*-Methylierung auf die Hirnfunktion, oder spezieller die Amygdala-Reaktivität, in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht beschrieben. Diese Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass sich die Interaktion zwischen Genotyp und Epigenetik nicht direkt in der Hirnaktivität von Gesunden zeigt. Andererseits könnten auch an dieser Stelle nicht untersuchte beeinflussende Faktoren auch einen vorhandenen Interaktionseffekt maskieren.

Als ein Faktor, der in dieser Studie nicht untersucht wurde, könnte hierzu der in den letzten Jahren vermehrt untersuchte Einfluss von Misshandlung im Kindesalter gelten. Dazu sei eine Studie von Frodl et al. (2014) genannt. Hier fanden die Autoren einen Interaktionseffekt des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit traumatischen Kindheitserfahrungen auf das Volumen von Unterabschnitten des Hippocampus (119). Es erscheint also naheliegend, dass Folgestudien auch einprägsame Erfahrungen aus der Kindheit der Probanden mit in Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen des Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf Struktur und Funktion von psychopathogenetisch relevanten Hirngebieten einbeziehen sollten. An dieser Stelle sollten dann insbesondere epigenetische Faktoren — wie DNA-Methylierungsraten — untersucht werden, da so die Beziehung zwischen Umwelt und Genetik durch diese biologischen Mechanismen genauer beschrieben und analysiert werden könnte.

Um zugrunde liegende Zusammenhänge zwischen dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus, der Methylierung des *BDNF*-Gens und der Funktion bestimmter Hirngebiete genauer verstehen zu können, sind daher weitere Studien mit erweiterter Stichprobengröße und erweiterter Methodik, die insbesondere weitere genetische, epigenetische und Umwelteinflüsse sowie neurobiologische funktionelle Untersuchungen umfasst, erforderlich.

Dass dabei Genotyp, Epigenetik und weitere biologisch relevante Faktoren nicht als getrennt zu verstehende Systeme betrachtet werden sollten, ergibt sich unter anderem in der Betrachtung der in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen Val⁶⁶Met-Polymorphismus und BMI mit dem Grad der *BDNF*-Methylierung. Diese Ergebnisse sollen im Folgenden genauer vorgestellt und analysiert werden.

4.2.2. Auswirkungen von biologischen Einflüssen auf *BDNF*-Methylierung

*4.2.2.1. Val⁶⁶Met und *BDNF*-Methylierung*

Die erste Fragestellung dieser Studie formulierte die Hypothese, dass die *BDNF*-Methylierung des Exons IX in Zusammenhang mit dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus steht. Diese Hypothese kann durch die Studie bestätigt werden. Es ergab sich eine signifikante Assoziation des *BDNF*-Genotyps mit der Methylierung des *BDNF*-Exons IX, wobei höhere Methylierungswerte in der Gruppe der Met-Allel-Träger festgestellt wurden. Diese Ergebnisse sollen hier in den Hintergrund früherer Forschungsergebnisse eingeordnet und diskutiert werden.

Zunächst ergänzt die untersuchte Assoziation die oben genannte Studie von Mill et al. (2008). Auch hier kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Methylierung des *BDNF*-Exons IX mit dem Val⁶⁶Met-Polymorphismus assoziiert ist. Allerdings wurden hier höhere Methylierungswerte von zwei CpG-Abschnitten bei Probanden gefunden, die homozygot für das Val-Allel waren. Die entsprechenden CpG-Abschnitte lagen bei bp172 und bp112 (42). Dagegen ergaben sich bei der vorliegenden Studie höhere Methylierungswerte von zwei CpG-Abschnitten bei Probanden, die homozygot für das Met-Allel waren, nämlich bei bp166 und bei bp209. Es stellt sich die Frage, wie die unterschiedlichen Methylierungswerte an den unterschiedlichen CpG-Abschnitten zustande kommen.

Dazu ist festzuhalten, dass einer der bei Mill et al. untersuchten CpG-Abschnitte im Met-Allel nicht vorkommt, da hier die Base Guanin durch die Base Adenin ersetzt ist und somit der CpG-Abschnitt an bp172 fehlt. Dies trägt zur geringeren Methylierung des Met-Allels verglichen mit dem Val-Allel in der Studie von Mill et al. bei. Darüber hinaus analysierten Mill et al. Gewebe aus dem Frontalkortex der Probanden, während diese Studie

peripheres Blut der Probanden untersuchte. Auch wenn BDNF laut Pan et al. (1998) über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wird, könnten den unterschiedlichen Ergebnissen gewebsspezifische Methylierungsraten zugrunde liegen (20). Ferner untersuchte die vorliegende Studie eine Stichprobe, die nur gesunde Probanden einschloss, während die Studie von Mill et al. zu einem Drittel Patienten mit einer psychiatrischen Diagnose, nämlich einer Schizophrenie oder einer bipolaren Störung, einschloss. Auch hier könnten Einflüsse der psychiatrischen Störungen auf die Methylierung des *BDNF*-Gens den unterschiedlichen Resultaten zugrunde liegen.

Insgesamt lässt sich jedoch schlussfolgern, dass der Val⁶⁶Met-Polymorphismus komplexe — wenn auch durch andere Faktoren beeinflussbare — Auswirkungen auf die *BDNF*-Methylierung hat. Die vorliegende Studie ergab dabei eine höhere Methylierung bei Gesunden, wenn das Met-Allel zugrunde liegt. Da, wie unter 1.2.1. beschrieben, eine höhere Methylierung zu einer geringeren Transkriptionsrate des *BDNF*-Gens führt, ergänzen die vorliegenden Ergebnisse Studien, die eine geringere aktivitätsabhängige BDNF-Sekretion bei Met-Allel-Trägern fanden (25,27).

Auch darüber hinaus könnten nicht eindeutige Ergebnisse zum Val⁶⁶Met-Polymorphismus und psychiatrischen Pathologien zumindest teilweise in einer Interaktion mit der *BDNF*-Methylierung begründet sein. Diese These unterstützen Studien, die eine Interaktion zwischen Genotyp und Epigenetik fanden. Dazu zählt eine Studie von Chen et al. (2015), die eine Beeinflussung des Zusammenhangs zwischen pränataler Angst bei Müttern mit der postnatalen DNA-Methylierung der Kinder durch den Val⁶⁶Met-Polymorphismus fanden (71). Diese bemerkenswerten Ergebnisse zeigen, dass epigenetische Mechanismen auch als generationenübergreifende Prozesse zu verstehen sind. Ebenso zeigt sich hier ein Zusammenspiel aus genetischen, epigenetischen und behavioralen Komponenten, die die Grundannahme einer Interaktion dieser Faktoren in der Pathogenese von psychiatrischen Störungen unterstützen.

Die unter 1.1.2. genannte Meta-Analyse von Frustaci et al. (2008) schlug vor, größere Studien bezüglich der Assoziation des Val⁶⁶Met-Polymorphismus und ängstlichen Phänotypen anzulegen (32). Die Autoren legten hier nahe, mögliche Interaktionen mit anderen Genen und Umwelteinflüssen zu betrachten. Dementsprechend konnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Methylierung des *BDNF*-Gens als relevanten Faktor identifizieren, der als epigenetischer Mechanismus genetische Einflüsse moduliert. Unter Einbeziehung dieser Mechanismen könnten bisher uneindeutige Ergebnisse zum Val⁶⁶Met-Polymorphismus genauer eingeordnet werden. Ein weiterer relevanter biologischer Faktor

scheint der BMI zu sein, dessen Zusammenhang mit der *BDNF*-Methylierung im nächsten Abschnitt genauer diskutiert werden soll.

4.2.2.2. *BDNF*-Methylierung und BMI

In dieser Studie wurde nebenbefundlich eine negative Assoziation zwischen BMI und der *BDNF*-Methylierung gefunden. Bereits in früheren Studien konnten Zusammenhänge zwischen *BDNF* und BMI nachgewiesen werden. So zeigten Chen et al. (2006), dass Mäuse mit homozygotem Met-Allel ein signifikant höheres Körpergewicht aufwiesen als Mäuse, die mindestens ein Val-Allel trugen (27). Huang et al. fanden eine Hypomethylierung des *BDNF*-Gens bei aktuell übergewichtigen Menschen im Vergleich zu Personen, die erfolgreich Gewicht abgenommen hatten, und normalgewichtigen Individuen (120). Insgesamt wurde also in mehreren Arbeiten eine Assoziation des Körpergewichts mit *BDNF* nachgewiesen. Während aber Chen et al. Übergewicht mit dem Met-Allel des *BDNF*-Gens und damit assoziierten niedrigeren *BDNF*-Leveln in Zusammenhang brachten, fanden sowohl Huang et al. als auch die vorliegende Studie eine Assoziation von höherem Körpergewicht mit Hypomethylierung und damit assoziierten höheren *BDNF*-Leveln. Die unterschiedlichen Ergebnisse sprechen für weitergehende, bisher nicht untersuchte Einflüsse und zugrunde liegende biologische Mechanismen, die genauerer Untersuchung bedürfen.

Ebenso könnten die unterschiedlichen Methylierungslevel eine epigenetische Adaption der *BDNF*-Level auf den Ernährungsstatus darstellen. Andererseits könnten auch die Ernährungsgewohnheiten durch epigenetische Mechanismen beeinflusst werden. Welche Faktoren in diesen Modellen Einfluss auf andere nehmen, lässt sich durch reine Korrelationen also nicht darstellen. Da in der vorliegenden Studie kein detaillierter Ernährungsstatus der Probanden erhoben wurde, bleiben die Einschätzungen der Assoziationen zwischen *BDNF* und Körpergewicht spekulativ. Um die Beziehungen zwischen epigenetischer *BDNF*-Regulation und Energiebalance im Detail zu verstehen, ist weitere Forschung, die entsprechende Variablen berücksichtigt, von Nöten.

4.2.3. *BDNF*-Genotyp, *BDNF*-Methylierung, Amygdala-Reaktivität und kognitive Vermeidung

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der dritten Fragestellung diskutiert werden. Hierbei werden mögliche Theorien vorgestellt, die erklären könnten, warum kein Zusammenhang zwischen dem *BDNF*-Genotyp oder der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter und kognitiver Vermeidung festgestellt werden konnte. Zudem wird der

gefundene Zusammenhang zwischen der *BDNF*-Methylierung und kognitiver Vermeidung interpretiert und in den Hintergrund aktueller Forschungen eingeordnet.

4.2.3.1. *BDNF*-Genotyp und kognitive Vermeidung

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen *BDNF*-Genotyp und kognitiver Vermeidung gezeigt werden. Diesbezüglich gibt es bisher noch keine Studien, jedoch liegen Studien zu Auswirkungen des Val⁶⁶Met-Polymorphismus auf diverse Coping-Strategien vor. Beispielsweise fanden Ambrus et al. (2014) einen Zusammenhang zwischen dem *BDNF*-Genotyp und vermeidungsfokussierten Coping-Strategien (75). Diese Ergebnisse deuten also in Richtung einer Auswirkung des *BDNF*-Genotyps auf behavioraler Ebene.

Ebenso untersuchten Koh et al. (2014) die Coping-Stile von Patienten, die kürzlich die Diagnose eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms erhalten hatten (121). Hierbei ergab sich eine signifikante Assoziation des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit Coping-Stilen, wobei in der Gruppe der Met-Allel-Träger ängstlichere Coping-Stile auftraten. Auch diese Ergebnisse veranschaulichen eine Auswirkung der Genetik auf Phänotypen auf Verhaltensebene.

In der vorliegenden Studie wurde ein solcher Zusammenhang nicht gefunden. Dementsprechend gilt es, Unterschiede zwischen den vorherigen Studien und der vorliegenden Studie zu betrachten und diese zu interpretieren. Zunächst wurden in den Studien von Ambrus und Koh sowie in der vorliegenden Studie unterschiedliche Fragebögen zur Erfassung des Coping-Stils angewandt. Bei Ambrus zielte die Untersuchung vornehmlich auf Vermeidungsstrategien, während Koh et al. ängstliche Verhaltensweisen erfassten. Studien zu den Auswirkungen des *BDNF*-Genotyps auf Angstbewältigungsstrategien im Sinne der kognitiven Vermeidung nach Krohne lagen also nicht vor und könnten den fehlenden Zusammenhang erklären, da durch Anwendung des Angstbewältigungsinventars ein anderes Konzept zu Vermeidungsstrategien zugrunde gelegt wurde. Darüber hinaus beruht das Angstbewältigungsinventar auf einer Selbstauskunft der Probanden. Diese Selbsteinschätzung muss nicht unbedingt mit tatsächlichen kognitiven Vermeidungsstilen zusammenhängen. Hierzu wäre eine Verhaltensbeobachtung oder ein psychologisches Experiment als valideres Instrument heranzuziehen. Zudem untersuchte die vorliegende Studie erstmals die Auswirkungen des *BDNF*-Genotyps auf die Angstbewältigung bei Gesunden. Bei Ambrus et al. setzte sich die Stichprobe aus Patienten zusammen, die einen Suizidversuch in der Vorgeschichte hatten, während Koh et al. Patienten mit Magenkrebs einschlossen. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten also auch aus den unterschiedlichen Stichprobencharakteristika für die jeweiligen Studien resultieren.

In verschiedenen Tierexperimenten wurde, wie unter 1.4.1. beschrieben, ein Zusammenhang von Vermeidungsverhalten mit dem *BDNF*-Genotyp beobachtet (27,77). Hier stellt sich grundlegend die Frage, ob Tierexperimente bezüglich der untersuchten behavioralen Ebene zum Vergleich mit menschlichen Studien geeignet sind. Es lässt sich festhalten, dass auch bei Tieren veränderte Verhaltensweisen durch alterierte *BDNF*-Genotypen bedingt sind. Während bei Chen et al. (2015) die Ergebnisse in die gleiche Richtung deuten wie die oben angeführte Studie von Ambrus et al., die ebenfalls verstärkte Vermeidungstendenzen bei zugrunde liegendem Met-Allel beschrieben, fanden Govindarajan et al. (2006) verstärkte ängstliche Verhaltensweisen bei einer Überexpression von *BDNF*. Diese Ergebnisse kontrastieren damit die bisher vorgestellten Studien. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten sich durch die geringe Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Tierstudie auf menschliche Zusammenhänge ergeben. Von Interesse für die weiteren Fragestellungen ist jedoch, dass Govindarajan et al. auch einen Zusammenhang der Überexpression von *BDNF* mit der Spinogenese in der Amygdala feststellten. Diesbezüglich erscheint es sinnvoll, auch funktionelle Änderungen der Amygdala zu betrachten, um bisherige Assoziationen des *BDNF*-Systems mit Verhaltensweisen um zentralneurologische Befunde zu ergänzen.

Eine weitere mögliche Ursache für die uneinheitlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass auch noch andere Faktoren die Transkription des *BDNF*-Exons beeinflussen. Eine naheliegende Modulierung der *BDNF*-Expression ist in epigenetischen Mechanismen zu sehen. Die in dieser Studie ebenfalls untersuchte Rolle der *BDNF*-Methylierung soll im folgenden Abschnitt 4.2.3.2. genauer eingeordnet werden. Der fehlende Zusammenhang zwischen *BDNF*-Genotyp und kognitiver Vermeidung könnte sich durch epigenetische Beeinflussungen erklären, was der Epigenetik eine existenzielle Rolle in der behavioralen Ausprägung auf Ebene der Angstbewältigung zuschriebe. Doch auch weitere Faktoren treten mit dem *BDNF*-Genotyp in Interaktion. So führten Nair und Wong-Riley (2016) Untersuchungen an Ratten durch und fanden, dass eine Überexpression des Nuclear Respiratory Factor 2 zu einer gesteigerten Expression des *BDNF*-Exons IX führt (122). Die Theorie, dass das Met-Allel des Val⁶⁶Met-Polymorphismus grundsätzlich mit erniedrigter *BDNF*-Sekretion assoziiert ist (25), sollte also in folgenden Studien um Überlegungen zu Interaktionen mit weiteren relevanten Faktoren ergänzt werden.

Zusammengefasst legen die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien nahe, dass der *BDNF*-Genotyp Einflüsse auf das Verhalten von Individuen haben kann. Diese Zusammenhänge scheinen aber durch weitere Faktoren beeinflusst zu werden und mit Umwelteinflüssen in Interaktion zu treten. Daher konnten zuvor formulierte Vermutungen

eines direkten Zusammenhangs des Val⁶⁶Met-Polymorphismus mit der Ausprägung der Angstbewältigungsstrategie der kognitiven Vermeidung in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Um ein genaueres Verständnis der zugrunde liegenden Zusammenhänge zu erzielen, gilt es in Zukunft, weitere Studien unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten und weiteren molekularbiologischen Untersuchungen zum BDNF-System durchzuführen.

4.2.3.2. *BDNF-Methylierung und kognitive Vermeidung*

In der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der zweiten Hauptkomponente der *BDNF*-Methylierung und den Scores der kognitiven Vermeidung im Angstbewältigungsinventar gefunden. Diese Assoziation spricht für eine Beziehung von messbaren behavioralen Stilen zu der Epigenetik des *BDNF*-Gens. Diese Beziehung soll nun in den Hintergrund der aktuellen Studienlage eingeordnet und mittels weiterer Forschungsergebnisse diskutiert werden.

Zunächst können die unter 4.2.3.1. angeführten Studien von Chen et al. sowie von Govindajaran et al. auch in die Überlegungen zum Zusammenhang von *BDNF*-Methylierung und kognitiver Vermeidung miteinbezogen werden. Legt man zugrunde, dass sich behaviorale Änderungen durch die unterschiedlichen verfügbaren BDNF-Level ergeben, erscheint es sinnvoll, bisherige Studien, die verringerte BDNF-Level untersuchten, mit der vorliegenden Studie zu vergleichen. So fanden Chen et al. (2015), dass bei Mäusen der Met/Met-Genotyp des *BDNF*-Gens mit vermehrt angsthäufigen Verhaltensweisen assoziiert war, die sich insbesondere durch verstärktes Vermeidungsverhalten auszeichneten (71). Mit dem Auftreten des Met-Allels des Val⁶⁶Met-Polymorphismus sind erniedrigte BDNF-Sekretionsraten assoziiert (25). Auch die Methylierung des *BDNF*-Gens steht mit einer Beeinträchtigung der *BDNF*-mRNA-Expression in Zusammenhang (41). Die vorliegende Studie wiederum zeigte also auch eine Assoziation von Vermeidungsverhalten mit einem Faktor, der mit niedrigeren BDNF-Leveln assoziiert war. Dennoch bleibt zu berücksichtigen, dass mit Mäusen und Menschen zwei unterschiedliche Spezies untersucht wurden und somit nicht abschätzbare weitere Faktoren Einfluss genommen haben könnten. Ferner wurde bei Chen et al. das Vermeidungsverhalten von Mäusen gemessen. Es stellt sich die Frage, ob sich menschliche Tendenzen zu kognitiver Vermeidung mit diesen Messergebnissen vergleichen lassen.

Bei Govindarajan et al. dagegen waren höhere BDNF-Level bei Mäusen mit ängstlichen Verhaltensweisen assoziiert (77). Diese Ergebnisse stehen wiederum in Kontrast zu den vorliegenden. Hier ergibt sich ebenfalls das Problem, ob Fragestellungen bezüglich Menschen und kognitiver Vermeidung durch Tiermodelle abgebildet werden können. Um die

gefundenen Zusammenhänge genauer einordnen zu können, sollten also weitere Studien mit menschlichen Stichproben und erweiterter Einbeziehung von die Epigenetik beeinflussenden Faktoren erfolgen.

Zudem bleibt bei Betrachtungen von epigenetischen Faktoren auch an dieser Stelle die Richtung der Beeinflussung ungeklärt. Eine mögliche Theorie wäre eine Beeinflussung des Verhaltens durch die Epigenetik über Veränderungen von Hirnaktivität — wie in 3.3. als Zusammenhang festgestellt. Durch die *BDNF*-Methylierung könnten sich also erniedrigte *BDNF*-Level ergeben, die wie in 4.2.1.1. beschrieben eine Verstärkung der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Reize bedingen könnte. Da die Amygdala-Funktion sowohl mit der unmittelbaren Reaktion auf furchtauslösende Reize als auch mit der Verarbeitung ebendieser und der Ausbildung eines Angstgedächtnisses in Verbindung gebracht wurde (54,55), erscheint eine Beeinflussung der Angstverarbeitung und –bewältigung durch die Amygdala-Funktion ebenfalls naheliegend. Folgt man dieser Theorie, ergibt sich jedoch die Frage, warum die Amygdala-Reaktivität in der vorliegenden Studie keine signifikante Assoziation mit der Ausprägung in kognitiver Vermeidung aufwies (s. 3.4.). Vor dem Hintergrund der Korrelation von kognitiver Vermeidung mit psychopathologischen Befunden (74) erscheint es sinnvoll, in Folgestudien weitere Untersuchungen zur Beziehung zwischen Angstbewältigung und Hirnfunktion durchzuführen.

Ebenso könnten Angstbewältigungsstile sich jedoch unter dem Einfluss von externen Faktoren wie Erziehung und auf andere Weise erlernten Verhaltensweisen entwickeln. Diese Umwelteinflüsse könnten dann über eine Aktivierung von spezifischen Enzymen, den DNMTs, die für eine *de novo* Methylierung sowie die Methylierungserhaltung zuständig sind (33), zu einer veränderten Methylierung des *BDNF*-Gens führen. Weitere Umwelteinflüsse, die die Epigenetik beeinflussen, könnten erklären, dass zwar eine Assoziation zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli nachweisbar war, eine direkte Korrelation der Amygdala-Reaktivität mit kognitiver Vermeidung jedoch nicht gefunden werden konnte.

Das Modell der Bewältigungsmodi nach Krohne sieht in emotionaler Erregung einen Auslöser von kognitiver Vermeidung (73). Dieser Theorie folgend, soll durch kognitive Vermeidung eine Abwendung der Aufmerksamkeit vom angstauslösenden Reiz zu einer verstärkten Kontrolle der Angst führen. Wenn emotionale Erregung also als Ursache von kognitiver Vermeidung angesehen wird, stellt sich die Frage nach der Beziehung zwischen emotionaler Erregung und der *BDNF*-Methylierung. Hier könnte die *BDNF*-Methylierung wiederum als Ursache für emotionale Erregung gesehen werden, sodass letztere eine

Mediatorposition zwischen *BDNF*-Methylierung und kognitiver Vermeidung einnehmen könnte. Andererseits könnte die emotionale Erregung auch sowohl direkte Ursache von verstärkter *BDNF*-Methylierung als auch von kognitiver Vermeidung sein. Um diese Zusammenhänge genauer aufklären zu können, sollte in weiteren Studien das Ziel verfolgt werden, emotionale Erregung messbar zu induzieren und abzubilden und mit epigenetischen Faktoren und kognitiver Vermeidung in Beziehung zu setzen.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, weshalb nur bezüglich der zweiten Hauptkomponente PC2 der *BDNF*-Methylierung eine Assoziation mit der Angstbewältigungsstrategie der kognitiven Vermeidung nachgewiesen werden konnte. Während diese Hauptkomponente die Methylierung von zwei CpG-Abschnitten umfasst, konnte für die erste Hauptkomponente PC1, welche die Methylierung von vier CpG-Abschnitten abbildet, kein signifikanter Zusammenhang mit der Ausprägung in kognitiver Vermeidung gezeigt werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sterische und funktionelle Eigenschaften der einzelnen CpG-Abschnitte zu einer unterschiedlichen Auswirkung auf behavioraler Ebene führen. Dementsprechend wäre für ein tiefergehendes Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen eine Analyse der Funktion von einzelnen methylierten CpG-Abschnitten erforderlich.

Insgesamt ergibt die Betrachtung des gefundenen Zusammenhangs zwischen *BDNF*-Methylierung und kognitiver Vermeidung, dass hier eine Verbindung von epigenetischen Merkmalen als Schnittstelle von Umwelt und Genetik mit behavioralen Tendenzen in Form von kognitiver Vermeidung gezeigt wurde. Um diese Verbindungen genauer bewerten zu können, sollte in Zukunft die Analyse von diesbezüglichen Ursache-Wirkungs-Beziehungen angestrebt und so die Richtung des Zusammenhangs zwischen *BDNF*-Methylierung und kognitiver Vermeidung entschlüsselt werden.

4.2.3.3. Amygdala-Reaktivität und kognitive Vermeidung

Nach der bisherigen Studienlage wurde ein Zusammenhang zwischen kognitiver Vermeidung und der Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichter vermutet. In der vorliegenden Studie konnte diese Assoziation nicht nachgewiesen werden. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen hierfür diskutiert werden und Indikationen für weitere Forschungsarbeiten bezüglich der Schnittstelle von Amygdala-Aktivität und Angstbewältigung aufgezeigt werden.

Bisherige Studien, die einen Zusammenhang von Angstbewältigungsstrategien und Hirnfunktion untersuchten — wie die in 1.4.2. geschilderten von Paul und Rauch — legten

ein Gruppendesign zugrunde, bei dem eine Einteilung in Gruppen anhand von individuellen Scores im Angstbewältigungsinventar vorgenommen wurde. Dementsprechend wurden Personen mit hohen Scores in kognitiver Vermeidung und niedrigen Scores in Vigilanz als Repressors klassifiziert, während Personen mit niedrigen Scores in kognitiver Vermeidung und hohen Scores in Vigilanz als Sensitizer bezeichnet wurden. Die Studien von Paul und Rauch fanden signifikante Unterschiede der neuronalen Aktivierung zwischen diesen Gruppen (78,79). Dabei sind jedoch auch die Vigilanz-Scores des Angstbewältigungsinventars in die Berechnungen mit eingeflossen, während bei der vorliegenden Studie lediglich die Scores der kognitiven Vermeidung als Grundlage der Berechnungen vorlagen. Dies könnte dafür sprechen, dass die individuelle Kombination der Ausprägungen von kognitiver Vermeidung und Vigilanz mit der Hirnfunktion in Verbindung steht, während kognitive Vermeidung per se keine Assoziation mit neuronaler Aktivierung aufweist.

Zudem wurde in den beschriebenen Studien bisher nicht explizit die Amygdala-Funktion untersucht. Des Weiteren bedienten sich diese Studien einer wesentlich kleineren Stichprobe. So untersuchten Paul et al. lediglich 40 weibliche Studentinnen und fanden bei Repressors eine stärkere Reaktivität im frontalen, parietalen und temporalen Kortex sowie im Gyrus cinguli, Basalganglien und der Insula (78). Dies spricht für eine zentralneuronale Grundlage verschiedener Angstbewältigungsstile, jedoch wurden auch hier keine Alterationen speziell der Amygdala-Reaktivität festgestellt. Rauch et al. untersuchten 20 gesunde Studierende, davon 10 Männer und 10 Frauen, und wiesen bei Sensitizern stärkere neuronale Aktivierungen in der Amygdala als Antwort auf ängstliche Gesichter nach, während Repressors stärkere kortikale Aktivierungen bei der Betrachtung von ängstlichen und fröhlichen Gesichtern zeigten (79). Es ist auch denkbar, dass für erhöhte Vigilanz bei negativen Gesichtsausdrücken eher limbische Areale relevant sind, während die kognitive Vermeidung aufgrund der kognitiven Kontrolle und emotionsregulierender Aktivität eher mit frontalen und kortikalen Arealen assoziiert ist.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, weshalb zwar ein Zusammenhang zwischen kognitiver Vermeidung und *BDNF*-Methylierung feststellbar war, jedoch eine Assoziation zwischen kognitiver Vermeidung und Amygdala-Reaktivität nicht beobachtet werden konnte, obschon wiederum eine Korrelation zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität auftrat. Eine mögliche Erklärung für diese Zusammenhänge könnte darin liegen, dass zusätzlich zur *BDNF*-Methylierung noch viele weitere Faktoren die *BDNF*-Transkription beeinflussen. Dazu zählt, wie oben angeführt, unter anderem der *BDNF*-Genotyp und der

Nuclear respiratory factor 2 (25,122). Ebenso wurde zuletzt in verschiedenen Studien gezeigt, dass der Serotonintransporter, der ebenfalls mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen assoziiert ist, mit BDNF auf einer behavioralen, transkriptionalen und epigenetischen Ebene interagiert (123). Schließlich beschrieben Binder und Scharfmann (2004) weitere externe Umstände, die die *BDNF*-Gen-Regulation beeinflussen (14). Dazu zählten Lichtstimulation, osmotische Stimulation, elektrische Stimulation, körperliche Betätigung und der Sexualzyklus. Die Beeinflussung umfasste dabei nicht nur die Transkriptionsraten des BDNF als Ganzes, vielmehr konnten auch unterschiedliche Transkriptionsraten einzelner Exons nachgewiesen werden.

All diese Ergebnisse sprechen für multifaktorielle Auswirkungen aus Genetik und Umwelt auf das BDNF-System. Insgesamt ist es möglich, dass die Menge der Einflüsse dazu führt, dass ein Zusammenhang zwischen kognitiver Vermeidung und *BDNF*-Methylierung in der vorliegenden Studie maskiert oder beeinflusst wurde und daher nicht messbar war, wengleich in vorherigen Studien eine Assoziation zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli feststellbar war.

Interessant für weitere Studien, die ein tiefergehendes Verständnis dieser Zusammenhänge ermöglichen könnten, wäre dann eine Untersuchung von Gruppen, die tatsächlich an einer psychiatrischen Störung wie einer Depression oder Angststörung erkrankt sind. In der gesunden Stichprobe der vorliegenden Studie scheinen die beobachteten Angstbewältigungsstile insofern funktional zu sein, als dass bei den eingeschlossenen Probanden keine psychiatrische Störung aufgetreten ist. Die Rolle von kognitiver Vermeidung in psychiatrischen Störungen wurde bisher hauptsächlich bezüglich Depressionen untersucht. Dabei wurden höhere Scores in kognitiver Vermeidung mit der Depressionsschwere assoziiert (74). Grundsätzlich können aber sowohl kognitive Vermeidung als auch Vigilanz kurzfristig funktionale Angstbewältigungsstrategien darstellen. So zeigte Krohne, dass das Angsterleben vor einer Operation durch kognitive Vermeidung effizienter reduziert werden konnte als durch vigilante Stile (124).

Insgesamt deuten die gefundenen Ergebnisse also auf einen Zusammenhang zwischen kognitiver Vermeidung als Angstbewältigungsstil und epigenetischen Mechanismen hin, die das BDNF-System regulieren. Diese Befunde sprechen in Zusammenschau mit bisherigen Forschungsergebnissen dafür, dass diese Assoziation psychopathogenetisch relevant sein könnte. Daher sollten in Zukunft weitere Forschungen zur Angstbewältigung und dem BDNF-System bei Patienten mit psychiatrischen Störungen durchgeführt werden, um die Rolle der diskutierten Faktoren in der Entstehung von psychiatrischen Störungen erfassen zu können.

4.3. Limitationen und Schlussfolgerung

Einige Limitationen sollten bei der Diskussion der in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge in Betracht gezogen werden.

Zunächst erfolgte die Bestimmung der DNA-Methylierung in EDTA-Blut. Eine interindividuelle Heterogenität der Blutzelltypproportionen könnte daher die gemessenen Methylierungslevel in der vorliegenden Studie beeinflusst haben (125). Außerdem konnte eine direkte Korrelation zwischen *BDNF*-Methylierungsleveln im Blut und in Hirnregionen nicht sichergestellt werden, obgleich *BDNF* die Blut-Hirn-Schranke passieren kann (20). Bei lebenden Probanden ist eine Bestimmung von *BDNF*-Methylierungsleveln in Hirngewebe nicht möglich, sodass auf die beschriebenen Methoden zurückgegriffen werden musste. Es wurden jedoch auch positive Korrelationen zwischen Blut-*BDNF*-Leveln und hippocampalem *BDNF* bei Ratten und Schweinen gefunden ($r^2 = 0.44$), sodass periphere *BDNF*-Messungen als Prädiktor für das Vorkommen von neuronalem *BDNF* dienen können (126).

Ferner könnten nicht gefundene Effekte des Genotyps durch die geringe Anzahl an Met-homozygoten Probanden ($n = 8$) zustande kommen. Daher wurden Met-homozygote Probanden und Val/Met-Träger zu der Gruppe der Met-Allel-Träger zusammengefasst. Es erscheint sinnvoll, dass das Vorkommen von zwei Met-Allelen stärkere Auswirkungen auf biologische Funktionen hat als das Auftreten lediglich eines Met-Allels. So sollten in Folgestudien größere Stichproben mit mehr Met-homozygoten Probanden herangezogen werden.

Die Stichprobe ist auch in Bezug auf weitere Faktoren kritisch zu betrachten. Die Altersverteilung zeigt, dass es sich bei den Probanden eher um junge Menschen handelte (s. Tabelle 1). Um einen einheitlichen genetischen Hintergrund für die genetischen und epigenetischen Untersuchungen zu garantieren, wurden lediglich Probanden europäisch-kaukasischer Abstammung eingeschlossen. Daher können die gefundenen Ergebnisse nur bedingt auf andere Altersgruppen oder andere ethnische Gruppen angewandt werden. Auch das Angstbewältigungsinventar ist nicht uneingeschränkt für unterschiedliche soziokulturelle Hintergründe anwendbar, da die beschriebenen Szenarien typische Situationen für physische Bedrohungen oder Selbstwertgefährdungen in westlichen Industrienationen darstellen. Da die Probanden hauptsächlich aus Münster und dem umgebenden Münsterland rekrutiert wurden, könnte auch ein diesbezüglicher Selektionsbias die Ergebnisse beeinflusst haben. Dennoch stellt die Größe der Stichprobe und die gleichmäßige Geschlechterverteilung eine Stärke der Studie dar.

Darüber hinaus wurden mithilfe der angewandten Methoden lediglich Korrelationen beschrieben. Da Korrelationen keine Kausalitäten darstellen, konnten zugrunde liegende Richtungen der gefundenen Zusammenhänge auf diese Weise nicht untersucht werden. Gerade auf dem Feld der Epigenetik, in dem epigenetische Veränderungen sowohl Ursache als auch Folge von Umwelteinflüssen sein können (33), können Aussagen über kausale Beziehungen nur aufgrund von weiteren Studien getroffen werden, in denen Ursache-Wirkung-Beziehungen anderweitig untersucht werden.

Bisher wurde lediglich eine Erklärung des Zusammenhangs zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität durch eine Auswirkung der resultierenden erniedrigten *BDNF*-Level beschrieben. Wenngleich dieser Ansatz vor dem Hintergrund der biologischen Funktionen von *BDNF* sinnvoll erscheint, wäre auch eine umgekehrte Beeinflussung denkbar. So sind nach Walter und Hümpel (2016) Beeinflussungen der Epigenetik durch endogene Faktoren vielfältig. Eine stärkere Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli könnte also direkt oder indirekt ebenfalls zu einer Aktivierung der DNMTs führen und so die *BDNF*-Methylierung verändern (96).

Die Untersuchungen bezüglich Genetik und Epigenetik des *BDNF* bezogen sich lediglich auf den Val⁶⁶Met-Polymorphismus und die Methylierung von 6 umgebenden CpG-Abschnitten des Exons IX des *BDNF*-Gens. In den Ausführungen zu möglichen Ursachen für die gefundenen Zusammenhänge zwischen *BDNF*-Methylierung und Amygdala-Reaktivität in 4.2.1.1. klingt an, dass die neurobiologischen Grundlagen dieser Beeinflussungen komplex sind. Sie schließen beispielsweise weitere Neurotransmittersysteme, andere *BDNF*-Exone, weitere epigenetische Mechanismen wie Histonmodifikationen, weitere funktionelle Polymorphismen und Mutationen sowie in dieser Studie nicht betrachtete Umwelteinflüsse wie Rauchstatus, frühkindliche Misshandlungen, körperliche Betätigungen und Stress mit ein. Es gilt, in weiteren Studien weitere Assoziationen zwischen diesen Systemen aufzudecken und insbesondere auch Kausalbeziehungen herzustellen, um so die Rolle der betrachteten Phänomene in der Pathogenese von psychiatrischen Störungen besser einordnen zu können (14,127).

Zudem untersucht die vorliegende Studie lediglich Veränderungen im *BDNF*-System, die das *BDNF*-Gen und Modifikationen dieses Gens betreffen. Mithilfe von Studien, die auch den TrkB-Rezeptor und sich funktionell anschließende Signalkaskaden betrachten, könnte das Verständnis der *BDNF*-Funktion erweitert werden. Eine solche Studie wurde von Weisskopf et al. 1999 vorgelegt. Hier wurde gefunden, dass eine Aktivierung des Rezeptors durch Angstkonditionierung erfolgte (128). Durch Interventionen innerhalb entsprechender Studien

können ferner weitere Erkenntnisse über Ursache-Wirkung-Beziehungen gewonnen werden. So wurde bei Weisskopf et al. die Neurotrophin-Signalkaskade durch einen TrkB-Rezeptor-Antagonisten unterbrochen. Dies führte zu einer Unterbrechung des Prozesses der Angstkonditionierung (128). Hier wird deutlich, dass den Auswirkungen von BDNF ein komplexes neurobiologisches System zugrunde liegt. Dabei wirken sich nicht nur Änderungen der BDNF-Level funktionell aus, sondern auch Manipulationen an Signalkaskaden, die in das System eingebunden sind.

Ebenso wird bei Betrachtung von funktionellen Aspekten der Amygdala deutlich, dass insbesondere Lernprozesse im Zentrum der Forschung stehen. Lernprozesse stellen einen dynamischen Prozess dar, sodass sich hier Studien anbieten, die longitudinal intraindividuelle Veränderungen erfassen. In der vorliegenden Studie wurden die Assoziationen lediglich für einen einzelnen Zeitpunkt bestimmt. Bezüglich der Habituation der Amygdala auf unangenehme Reize sind bereits Effekte des *BDNF*-Genotyps bekannt (129). Hier fanden die Autoren ein Defizit im zeitlichen Verlauf der Amygdala-Habituation, wenn das Met-Allel zugrunde lag. Derartige Studien, die Veränderungen der Amygdala-Aktivität im zeitlichen Verlauf oder in Abhängigkeit von mehrfach präsentierten Reizen untersuchen, sollten in Zukunft auch die Methylierung des *BDNF*-Gens einschließen.

Das Design, das in der vorliegenden Studie angewandt wurde, unterscheidet nicht zwischen verschiedenen Emotionen der betrachteten Gesichter, sondern untersucht nur die Aktivierung bei der Betrachtung von wütenden und ängstlichen Gesichtsausdrücken im Vergleich zu geometrischen Formen. Eine differenziertere Analyse der Reaktionen auf unterschiedliche Gesichtsausdrücke erlaubt hier eine genauere Abbildung der Hirnaktivität auf die externen Reize als in der vorliegenden Studie. Da die Ergebnisse der Studien, wie unter 4.2.3.3. beschrieben, insgesamt inkonsistent sind, wird hier der Bedarf an weiterer Forschung deutlich, die insbesondere Amygdala-Reaktionen in differenzierter Weise in Bezug auf unterschiedliche emotionale Reize untersucht.

Schließlich bleibt die Übertragbarkeit der gefundenen Ergebnisse auf die Pathogenese von psychiatrischen Störungen fraglich, da in der Studie lediglich gesunde Probanden untersucht wurden. Um ein tiefergehendes Verständnis von grundlegenden Prozessen in der Entstehung von Depressionen und Angststörungen erlangen zu können, sollten die Ergebnisse dieser Studie in Zukunft also auf psychiatrisch erkrankte Patienten übertragen und durch derartige Untersuchungen, die darüber hinaus weitere bekannte Risikofaktoren dieser Störungen einschließen, erweitert werden.

Zusammengefasst konnte die vorliegende Studie zum ersten Mal eine Schlüsselrolle der *BDNF*-Methylierung für die Amygdala-Reaktivität auf emotionale Stimuli und Angstbewältigungsstrategien beim Menschen zeigen und so die multidimensionalen Beziehungen zwischen Genetik, Epigenetik und neuronalen Funktionen näher beleuchten. Insbesondere die Größe der Stichprobe sowie die Kombination der angewandten Methoden leisten eine auf dem Forschungsgebiet bisher einzigartige Einsicht in ebenjene Beziehungen. Die gefundenen Ergebnisse bestärken die Hypothese, dass epigenetische Modifikationen des *BDNF*-Gens in einem Phänotyp resultieren können, der mit speziellen Tendenzen in Angstbewältigungsstrategien und spezifischen neuronalen Aktivierungen der Amygdala einhergeht. In der Zukunft sollten umfassendere epigenetische Analysen durchgeführt werden, um weitere Umweltfaktoren sowie genetische und epigenetische Einflüsse detaillierter zu untersuchen, die in die Zusammenhänge von *BDNF*-Methylierung, Amygdala-Reaktivität und Angstbewältigung involviert sind. In Zusammenschau mit den vorliegenden Studienergebnissen kann so ein wertvoller Beitrag zur Erforschung dieser Zusammenhänge als essentieller Faktor in der Genese und Prognose psychischer Störungen geleistet werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt*. 2014;85(1):77–87.
2. Wankerl M, Miller R, Kirschbaum C, Hennig J, Stalder T, Alexander N. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Transl Psychiatry*. 2014;4(6):e402–e402.
3. Ikegame T, Bundo M, Murata Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders. *J Hum Genet*. 2013;58(7):434–438.
4. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P, Uher R. Interaction between stress and the BDNFVal66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):7.
5. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238–258.
6. Zhu G, Sun X, Yang Y, Du Y, Lin Y, Xiang J, et al. Reduction of BDNF results in GABAergic neuroplasticity dysfunction and contributes to late-life anxiety disorder. *Behav Neurosci*. 2019;133(2):212–224.
7. Grotegerd D, Stuhrmann A, Kugel H, Schmidt S, Redlich R, Zwanzger P, et al. Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: An fMRI and pattern classification study. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(7):2995–3007.
8. Peluso MAM, Glahn DC, Matsuo K, Monkul ES, Najt P, Zamarripa F, et al. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2009;173(2):158–161.
9. Redlich R, Opel N, Bürger C, Dohm K, Grotegerd D, Förster K, et al. The limbic system in youth depression: Brain structural and functional alterations in adolescent in-patients with severe depression. *Neuropsychopharmacol*. 2018;43(3):546–554.
10. Machado CJ, Kazama AM, Bachevalier J. Impact of amygdala, orbital frontal, or hippocampal lesions on threat avoidance and emotional reactivity in nonhuman primates. *Emotion*. 2009;9(2):147–163.
11. Neugebauer V. Amygdala Pain Mechanisms. In: Schaible, HG, editor. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin, New York: Springer; 2015. p. 261–284.

12. Hing B, Sathyaputri L, Potash JB. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate *BDNF* expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):143–167.
13. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 2001;294(5548):1945–1948.
14. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004;22(3):123–131.
15. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42(2):81–89.
16. McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*. 1995;15(4):791–803.
17. Kellner Y, Gödecke N, Dierkes T, Thieme N, Zagrebelsky M, Korte M. The BDNF effects on dendritic spines of mature hippocampal neurons depend on neuronal activity. *Front Synaptic Neurosci*. 2014;6:5.
18. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*. 1990;9(8):2459–2464.
19. Anthes E. Depression: A change of mind. *Nature*. 2014;515(7526):185–187.
20. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553–1561.
21. Kreinin A, Lisson S, Neshet E, Schneider J, Bergman J, Farhat K, et al. Blood BDNF level is gender specific in severe depression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127643.
22. Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels predict the clinical outcome of depression treatment in a naturalistic study. *PLoS One*. 2012;7(6):e39212.
23. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143–148.
24. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007;90(3):397–406.

25. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257–269.
26. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: The possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet*. 2004;126B(1):122–123.
27. Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 2006;314(5796):140–143.
28. Chen ZY, Ieraci A, Teng H, Dall H, Meng CX, Herrera DG, et al. Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *J Neurosci*. 2005;25(26):6156–6166.
29. Sun MM, Yang LM, Wang Y, Feng X, Cui KY, Liu LF, et al. BDNF Val66Met polymorphism and anxiety/depression symptoms in schizophrenia in a Chinese Han population. *Psychiatr Genet*. 2013;23(3):124–129.
30. Hashimoto K. BDNF variant linked to anxiety-related behaviors. *BioEssays*. 2007;29(2):116–119.
31. Lang UE, Hellweg R, Kalus P, Bajbouj M, Lenzen KP, Sander T, et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology*. 2005;180(1):95–99.
32. Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, Manzoli L, Boccia S. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3–4):163–170.
33. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003;33(3s):245–254.
34. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 1983;301(5895):89–92.
35. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacol*. 2013;38(1):23–38.
36. Jeltsch A. Molecular enzymology of mammalian DNA methyltransferases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;301:203–225.

37. Li E, Bird A. DNA methylation in mammals. In: Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D, editors. *Epigenetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory; 2007. p. 341–357.
38. Choy JS, Wei S, Lee JY, Tan S, Chu S, Lee TH. DNA methylation increases nucleosome compaction and rigidity. *J Am Chem Soc*. 2010;132(6):1782–1783.
39. Zheleznyakova GY, Cao H, Schiöth HB. BDNF DNA methylation changes as a biomarker of psychiatric disorders: literature review and open access database analysis. *Behav Brain Funct*. 2016;12(1):17.
40. Ptak C, Petronis A. Epigenetic approaches to psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(1):25–35.
41. Sui L, Wang Y, Ju LH, Chen M. Epigenetic regulation of reelin and brain-derived neurotrophic factor genes in long-term potentiation in rat medial prefrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem*. 2012;97(4):425–440.
42. Mill J, Tang T, Kaminsky Z, Khare T, Yazdanpanah S, Bouchard L, et al. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet*. 2008;82(3):696–711.
43. Kang HJ, Kim JM, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, et al. Longitudinal associations between BDNF promoter methylation and late-life depression. *Neurobiol Aging*. 2015;36(4):1764.e1–1764.e7.
44. Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Videtic A, Ferraro A, Carli V, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):258–267.
45. D’Addario C, Dell’Osso B, Palazzo MC, Benatti B, Lietti L, Cattaneo E, et al. Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: differences among patients with BDI and BDII. *Neuropsychopharmacol*. 2012;37(7):1647–1655.
46. Boulle F, van den Hove DLA, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2012;17(6):584–596.
47. Mitchelmore C, Gede L. Brain derived neurotrophic factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res*. 2014;1586:162–172.
48. Kim JM, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, et al. Association of BDNF promoter methylation and genotype with suicidal ideation in elderly Koreans. *Am J Geriatr Psychiatry*.

- 2014;22(10):989–996.
49. Kang HJ, Kim JM, Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim SW, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord.* 2013;151(2):679–685.
 50. Dell’Osso B, D’Addario C, Carlotta Palazzo M, Benatti B, Camuri G, Galimberti D, et al. Epigenetic modulation of BDNF gene: differences in DNA methylation between unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord.* 2014;166:330–333.
 51. Sagarkar S, Bhamburkar T, Shelkar G, Choudhary A, Kokare DM, Sakharkar AJ. Minimal traumatic brain injury causes persistent changes in DNA methylation at BDNF gene promoters in rat amygdala: A possible role in anxiety-like behaviors. *Neurobiol Dis.* 2017;106:101–109.
 52. Amaral DG, Bassett JL. Cholinergic innervation of the monkey amygdala: An immunohistochemical analysis with antisera to choline acetyltransferase. *J Comp Neurol.* 1989;281(3):337–361.
 53. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol.* 2007;17(20):R868–874.
 54. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci.* 1992;106(2):274–285.
 55. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron.* 1998;20(5):937–945.
 56. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33(1):88–109.
 57. Korn CW, Vunder J, Miró J, Fuentemilla L, Hurlemann R, Bach DR. Amygdala lesions reduce anxiety-like behavior in a human benzodiazepine-sensitive approach–avoidance conflict test. *Biol Psychiatry.* 2017;82(7):522–531.
 58. Tajima-Pozo K, Ruiz-Manrique G, Yus M, Arrazola J, Montañes-Rada F. Correlation between amygdala volume and impulsivity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27(6):362–367.
 59. Greening SG, Mitchell DG V. A network of amygdala connections predict individual differences in trait anxiety. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(12):4819–4830.
 60. Stuhrmann A, Dohm K, Kugel H, Zwanzger P, Redlich R, Grotegerd D, et al. Mood-congruent amygdala responses to subliminally presented facial expressions in major depression:

- associations with anhedonia. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(4):249–258.
61. Murphy SE, Norbury R, O’Sullivan U, Cowen PJ, Harmer CJ. Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces. *Br J Psychiatry*. 2009;194(6):535–540.
 62. Redlich R, Bürger C, Dohm K, Grotegerd D, Opel N, Zaremba D, et al. Effects of electroconvulsive therapy on amygdala function in major depression – a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*. 2017;47(12):2166–2176.
 63. Yu H, Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(1):3–11.
 64. Faria RS, Sartori CR, Canova F, Ferrari EAM. Classical aversive conditioning induces increased expression of mature-BDNF in the hippocampus and amygdala of pigeons. *Neuroscience*. 2013;255:122–133.
 65. Chou D, Huang CC, Hsu KS. Brain-derived neurotrophic factor in the amygdala mediates susceptibility to fear conditioning. *Exp Neurol*. 2014;255:19–29.
 66. Meis S, Endres T, Lessmann V. Postsynaptic BDNF signalling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. *J Physiol*. 2012;590(1):193–208.
 67. Montag C, Weber B, Fliessbach K, Elger C, Reuter M. The BDNF Val66Met polymorphism impacts parahippocampal and amygdala volume in healthy humans: incremental support for a genetic risk factor for depression. *Psychol Med*. 2009;39(11):1831–1839.
 68. Montag C, Reuter M, Newport B, Elger C, Weber B. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*. 2008;42(4):1554–1559.
 69. Lau JYF, Goldman D, Buzas B, Hodgkinson C, Leibenluft E, Nelson E, et al. BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents. *Neuroimage*. 2010;53(3):952–961.
 70. Boersma GJ, Lee RS, Cordner ZA, Ewald ER, Purcell RH, Moghadam AA, et al. Prenatal stress decreases BDNF expression and increases methylation of BDNF exon IV in rats. *Epigenetics*. 2014;9(3):437–447.
 71. Chen L, Pan H, Tuan TA, Teh AL, MacIsaac JL, Mah SM, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism influences the association of the methylome with maternal anxiety and neonatal brain volumes. *Dev Psychopathol*. 2015;27(1):137–150.

72. Krohne HW. Vigilance and cognitive avoidance as concepts in coping research. In: Krohne HW, editor. *Attention and avoidance strategies in coping with aversiveness*. Toronto: Hogrefe & Huber; 1993. p. 19–50.
73. Hofmann SG, Heinrichs N. Verhaltenstests für Angst und Vermeidung. In: Hoyer J, Margraf J, editors. *Angstdiagnostik*. Heidelberg: Springer; 2003, p. 45–54.
74. Moulds ML, Kandris E, Starr S, Wong ACM. The relationship between rumination, avoidance and depression in a non-clinical sample. *Behav Res Ther*. 2007;45(2):251–261.
75. Ambrus L, Träskman-Bendz L, Westrin Å, Sunnqvist C, Ekman A, Suchankova P. Associations between avoidant focused coping strategies and polymorphisms in genes coding for brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in suicide attempters: a preliminary study. *Psychiatry Res*. 2014;220(1–2):732–733.
76. Koh MJ, Jeung HC, Namkoong K, Chung HC, Kang JI. Influence of the BDNF Val66Met polymorphism on coping response to stress in patients with advanced gastric cancer. *J Psychosom Res*. 2014;77(1):76–80.
77. Govindarajan A, Rao BSS, Nair D, Trinh M, Mawjee N, Tonegawa S, et al. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(35):13208–13213.
78. Paul VG, Rauch AV, Kugel H, Ter Horst L, Bauer J, Dannlowski U, et al. High responsivity to threat during the initial stage of perception in repression: a 3 T fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012;7(8):980–990.
79. Rauch AV, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Engelien A, Arolt V, et al. Cognitive coping style modulates neural responses to emotional faces in healthy humans: A 3-T fMRI study. *Cereb Cortex*. 2007; 17(11):2526–2535.
80. Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschitz S, Zaudig M. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I (SKID-I)*. Göttingen: Hogrefe. 1997.
81. Depression H, Scale R. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56–62.
82. Arányi T, Váradi A, Simon I, Tusnády GE. The BiSearch web server. *BMC Bioinformatics*. 2006;7:431.
83. Tusnády GE, Simon I, Váradi A, Arányi T. BiSearch: primer-design and search tool for PCR on bisulfite-treated genomes. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(1):e9.

84. Lewin J, Schmitt AO, Adorjan P, Hildmann T, Piepenbrock C. Quantitative DNA methylation analysis based on four-dye trace data from direct sequencing of PCR amplicates. *Bioinformatics*. 2004;20(17):3005–3012.
85. Domschke K, Tidow N, Kuithan H, Schwarte K, Klauke B, Ambrée O, et al. Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation – a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(9):1217–1228.
86. Tadić A, Müller-Engling L, Schlicht KF, Kotsiari A, Dreimüller N, Kleimann A, et al. Methylation of the promoter of brain-derived neurotrophic factor exon IV and antidepressant response in major depression. *Mol Psychiatry*. 2014;19(3):281–283.
87. Ziegler C, Wolf C, Schiele MA, Feric Bojic E, Kucukalic S, Sabic Džananovic E, et al. Monoamine oxidase A gene methylation and its role in posttraumatic stress disorder: First evidence from the South Eastern Europe (SEE)-PTSD study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(5):423–432.
88. Schartner C, Ziegler C, Schiele MA, Kollert L, Weber H, Zwanzger P, et al. CRHR1 promoter hypomethylation: An epigenetic readout of panic disorder? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(4):360–371.
89. Dannlowski U, Kugel H, Grotegerd D, Redlich R, Opel N, Dohm K, et al. Disadvantage of social sensitivity: Interaction of oxytocin receptor genotype and child maltreatment on brain structure. *Biol Psychiatry*. 2016;80(5):398–405.
90. Nikolova YS, Koenen KC, Galea S, Wang C-M, Seney ML, Sibille E, et al. Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1153–1155.
91. Redlich R, Stacey D, Opel N, Grotegerd D, Dohm K, Kugel H, et al. Evidence of an IFN- γ by early life stress interaction in the regulation of amygdala reactivity to emotional stimuli. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:166–173.
92. Ekman P, Friesen W V. Measuring facial movement. *Environ Psychol Nonverbal Behav*. 1976;1(1):56–75.
93. Alasaari JS, Lagus M, Ollila HM, Toivola A, Kivimäki M, Vahtera J, et al. Environmental stress affects DNA methylation of a CpG rich promoter region of serotonin transporter gene in a nurse cohort. *PLoS One*. 2012;7(9):e45813.
94. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al.

- Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273–289.
95. 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(3):1233–1239.
 96. Walter J, Hümpel A. Einführung in die Epigenetik. In: Walter J, Hümpel A, editors. *Epigenetik*. Wiesbaden: Springer Fachmedien; 2016. p. 15–33.
 97. Zannas AS, Chrousos GP. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry*. 2017;22(5):640–646.
 98. Rosas-Vidal LE, Do-Monte FH, Sotres-Bayon F, Quirk GJ. Hippocampal-prefrontal BDNF and memory for fear extinction. *Neuropsychopharmacol*. 2014;39(9):2161–2169.
 99. Peters J, Dieppa-Perea LM, Melendez LM, Quirk GJ. Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science*. 2010;328(5983):1288–1290.
 100. Chhatwal JP, Stanek-Rattiner L, Davis M, Ressler KJ. Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction. *Nat Neurosci*. 2006;9(7):870–872.
 101. Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*. 2002 ;36(4):567–584.
 102. Furini C, Myskiw J, Izquierdo I. The learning of fear extinction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:670–683.
 103. Moustafa AA, Gilbertson MW, Orr SP, Herzallah MM, Servatius RJ, Myers CE. A model of amygdala-hippocampal-prefrontal interaction in fear conditioning and extinction in animals. *Brain Cogn*. 2013;81(1):29–43.
 104. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*. 1995;15(12):7929–7939.
 105. Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, Adachi N, Yamagishi S, Numakawa Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: Different dependency on signaling pathways and neuronal activity. *Mol Cell Neurosci*. 2006;31(1):70–84.
 106. Barnea A, Roberts J. Induction of functional and morphological expression of neuropeptide Y

- (NPY) in cortical cultures by brain-derived neurotrophic factor (BDNF): evidence for a requirement for extracellular-regulated kinase (ERK)-dependent and ERK-independent mechanisms. *Brain Res.* 2001;919(1):57–69.
107. Marcinkiewicz CA, Mazzone CM, D'Agostino G, Halladay LR, Hardaway JA, Diberto JF, et al. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature.* 2016;537(7618):97–101.
 108. Kirson D, Oleata CS, Parsons LH, Ciccocioppo R, Roberto M. CB₁ and ethanol effects on glutamatergic transmission in the central amygdala of male and female msP and Wistar rats. *Addict Biol.* 2018;23(2):676–688.
 109. Herman MA, Contet C, Justice NJ, Vale W, Roberto M. Novel subunit-specific tonic GABA currents and differential effects of ethanol in the central amygdala of CRF receptor-1 reporter mice. *J Neurosci.* 2013;33(8):3284–3298.
 110. Wood J, Verma D, Lach G, Bonaventure P, Herzog H, Sperk G, et al. Structure and function of the amygdaloid NPY system: NPY Y2 receptors regulate excitatory and inhibitory synaptic transmission in the centromedial amygdala. *Brain Struct Funct.* 2016;221(7):3373–3391.
 111. Zubin J, Spring B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1977;86(2):103–126.
 112. Kang HJ, Kim JM, Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim SW, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord.* 2013;151(2):679–685.
 113. Lopez JP, Mamdani F, Labonte B, Beaulieu MM, Yang JP, Berlim MT, et al. Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):398–399.
 114. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastrò R, Hoeppli ME, Furrer S, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry.* 2013;3(1):e207.
 115. Straub J, Plener PL, Sproeber N, Sprenger L, Koelch MG, Groen G, et al. Neural correlates of successful psychotherapy of depression in adolescents. *J Affect Disord.* 2015;183:239–246.
 116. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Okada S, Yamawaki Y, Yamawaki S. The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;64:320–324.
 117. Doherty TS, Forster A, Roth TL. Global and gene-specific DNA methylation alterations in the

- adolescent amygdala and hippocampus in an animal model of caregiver maltreatment. *Behav Brain Res.* 2016;298(Pt A):55–61.
118. Ursini G, Cavalleri T, Fazio L, Angrisano T, Iacovelli L, Porcelli A, et al. BDNF rs6265 methylation and genotype interact on risk for schizophrenia. *Epigenetics.* 2016;11(1):11–23.
119. Frodl T, Skokauskas N, Frey EM, Morris D, Gill M, Carballedo A. BDNF Val66Met genotype interacts with childhood adversity and influences the formation of hippocampal subfields. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(12):5776–5783.
120. Huang YT, Maccani JZJ, Hawley NL, Wing RR, Kelsey KT, McCaffery JM. Epigenetic patterns in successful weight loss maintainers: a pilot study. *Int J Obes.* 2015;39(5):865–868.
121. Koh MJ, Jeung HC, Namkoong K, Chung HC, Kang JI. Influence of the BDNF Val66Met polymorphism on coping response to stress in patients with advanced gastric cancer. *J Psychosom Res.* 2014;77(1):76–80.
122. Nair B, Wong-Riley MTT. Transcriptional regulation of Brain-derived neurotrophic factor coding exon IX. *J Biol Chem.* 2016;291(43):22583–22593.
123. Ignácio ZM, Réus GZ, Abelaira HM, Quevedo J. Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: Insights in depression. *Neuroscience.* 2014;275:455–468.
124. Krohne HW. The concept of coping modes: Relating cognitive person variables to actual coping behavior. *Adv Behav Res Ther.* 1989;11(4):235–248.
125. Jaffe AE, Irizarry RA. Accounting for cellular heterogeneity is critical in epigenome-wide association studies. *Genome Biol.* 2014;15(2):R31.
126. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(3):347–353.
127. Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(22):6807–6813.
128. Weisskopf MG, Bauer EP, LeDoux JE, Ressler KJ. L-type voltage-gated calcium channels mediate NMDA-independent associative long-term potentiation at thalamic input synapses to the amygdala. *J Neurosci.* 1999;19(23):10512–10519.

129. Perez-Rodriguez MM, New AS, Goldstein KE, Rosell D, Yuan Q, Zhou Z, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met genotype modulates amygdala habituation. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017;263:85–92.

6. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. Dipl. Psych. Udo Dannlowski. Die Aufnahme und Betreuung in der Arbeitsgruppe „Translationale Psychiatrie“ ermöglichte es mir, in einem über alle Maßen angenehmen Arbeitsklima wissenschaftliches Arbeiten zu lernen. Die Unterstützung durch Prof. Dannlowski war mir dabei durchweg eine große Hilfe.

Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Team der Arbeitsgruppe „Translationale Psychiatrie“ bedanken. Die Hilfsbereitschaft, Unterstützung, Lösungsorientierung und Stimmung unter den studentischen und wissenschaftlichen Kollegen während meiner Zeit in der Arbeitsgruppe haben zu einem nicht unerheblichen Teil zur Motivation der Erstellung dieser Dissertation beigetragen.

Insbesondere hervorzuheben ist an dieser Stelle Dr. Ilona Schneider, die mir gerade am Anfang meiner Arbeit unersetzliche Einführungen in die Thematik ermöglichte und am Ende wertvolle Korrekturvorschläge lieferte. Darüber hinaus danke ich M. Sc. Verena Enneking für ihre unermüdlich ansteckende Motivation, Stimmung, Betreuung und Korrektur. Auch bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Ronny Redlich, der mir bei jeder schwierigen Aufgabe, jedem Verständnisproblem und jeder bürokratischen Frage sofort mit Rat und Tat zur Seite stand und Korrekturen in Rekordzeit durchführte.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich auf meinem Lebensweg stets unterstützt haben und ohne deren besonderen Einsatz diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

8.2. Screeningfragebogen

Persönliche Daten

1. Probanden-ID (NACH Eignung vergeben):
2. Testdatum (Nachtragen):
3. Datum des Interviews:
4. Name des Interviewers:
5. Name des Interviewten:
6. Alter:

<18 und >59

→ Ausschlusskriterium

geb. am:

Klinik / Station / Raum:

Festnetz:

Mobil:

7. Geschlecht: m f
8. (Soz 1) Aktueller Familienstand:
 - ledig
 - Partnerschaft
 - verheiratet
 - in eheähnlichem Verhältnis
 - geschieden
 - verwitwet
 - getrennt lebend

9. Händigkeit: rechts links → Ausschlusskriterium
Bei Unklarheit HQ austeilen

10. Fließend deutsch?: ja nein → Ausschlusskriterium

11. (Soz 2) Höchster erreichter Schulabschluss: keiner

Hauptschulabschluss

(Soz 3) Schulbildungsjahre: _____

(Soz 3.1) davon Wiederholung: _____

Realschulabschluss

Fachabitur

Abitur

12. (Soz 6) Berufsbezeichnung: _____

13. (Soz 4) Höchster erreichter Berufsabschluss: keiner

Lehre

(Soz 5) Berufsbildungsjahre/ Regelstudienzeit: _____ Fach-/Meisterschule

Fach-/Hochschule

14. (Soz 8) Derzeitige wohnliche Situation: mit Familie

bei Eltern

alleine

Wohngemeinschaft

Sonstiges: _____

15. Genetik:

Nationalität: _____ NICHT Europäer / Kaukasier → Ausschlusskriterium

Herkunftsland Proband: _____

Herkunftsland Vater: _____

Herkunftsland Großvater väterlicherseits: _____

Herkunftsland Großmutter väterlicherseits: _____

Herkunftsland Mutter: _____

Herkunftsland Großvater mütterlicherseits: _____

Herkunftsland Großmutter mütterlicherseits: _____

Ausschlusskriterium für Genetik? nein Ja →

Ausschlusskriterium

Körperliche / Neurologische Anamnese

1. Schädelhirntrauma: Nein Ja →

Ausschlusskriterium

2. Bewusstseinsverlust? Nein Ja → Ausschlusskriterium

3. Epileptische Anfälle: Nein Ja → Ausschlusskriterium

4. Tinnitus: Nein Ja → Ausschlusskriterium

5. Hörschwierigkeiten: Nein Ja → Ausschlusskriterium

6. Sehschwierigkeiten trotz Sehhilfe: Nein Ja →

Ausschlusskriterium

7. Lern- oder Leseschwäche: Nein Ja →

Ausschlusskriterium

8. Farbblindheit/ Rot-Grün-Schwäche: Nein Ja →

Ausschlusskriterium

9. aktuelle oder frühere neurologische Beschwerden (Erkrankungen, die mit dem Nervensystem zu tun haben, z.B. Schlaganfälle, Gehirnentzündungen/ Enzephalitis, Multiple Sklerose, Lähmungen):

Nein Ja → Ausschlusskriterium

10. schwere körperliche Erkrankungen (instabiler Diabetes, KHK/ Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen, Krebserkrankungen)

Nein Ja → Ausschlusskriterium

(Bei Unsicherheit → Udo fragen)

11. Besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Schwangerschaft (z.B. bei aktuell keiner wirksamen Empfängnisverhütung)?

Nein Ja →

Ausschlusskriterium

Psychiatrische Anamnese

→ SKID- Interview.

Ausschlusskriterium sind alle aktuellen oder früheren psychischen Störungen; Bitte besonders auf Zeichen von illegalen Drogen achten (Gelegentlicher THC-Konsum sei ausgenommen)

1. SKID Diagnosen:

2. Aktuelle psychiatrische Medikation des Patienten?

 Ja → Ausschlusskriterium

4. Aktuelle nicht-psychiatrische Medikamente:

Substanz	Tagesdosis	Seit wann gegeben?	Indikation?

Zentral wirksame Medikamente können Ausschlussgrund sein, ggf. Udo kontaktieren

5. Frühere psychiatrische Medikamente (einfach auflisten, was in etwa bis wann gegeben wurde):

- Fall Angaben hier gemacht werden: Erneut nachhaken, warum sie gegeben wurden!
Jede frühere psychiatrische Erkrankung ist Ausschluss!

6. Wurde bereits bei Ihnen Elektrokrampftherapie durchgeführt?

 Nein Ja → Ausschlusskriterium

7. (Soz 7) Psychiatrische Erkrankung b. Blutsverwandten:

Wenn ja, welche? _____

Mutter

Wenn ja, welche? _____

Vater

Wenn ja, welche? _____

Schwester

Wenn ja, welche? _____

Bruder

Wenn ja, welche? _____

Tochter

Wenn ja, welche? _____

Sohn

Wenn ja, welche? _____

Großeltern

8. Schwere Belastung des Probanden

Belastet Sie momentan ein akutes Ereignis oder ein andauernder Lebensumstand, z.B. Tod eines nahen Verwandten, Verlust des Arbeitsplatzes, Scheidung oder Geburt des ersten Kindes?

Nein Ja

8a. Belastungen d. Probanden: Akute Ereignisse (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (Auseinanderbrechen der Freundschaft mit Freund oder Freundin; Schulbeginn oder -abschluss, Kind verlässt Elternhaus)
- Mittel (Heirat; Trennung der Ehepartner; Arbeitsplatzverlust; Pensionierung; Misserfolge)
- Schwer (Scheidung; Geburt des ersten Kindes)
- Sehr schwer/extrem (Tod eines nahen Verwandten; Diagnose einer schweren körperlichen Erkrankung; Opfer einer Vergewaltigung)
- Katastrophal (Tod eines Kindes; Suizid eines nahen Angehörigen; verheerende Naturkatastrophe)
- Ungenügende Information

8b. Belastungen d. Probanden: Länger dauernde Lebensumstände (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (familiäre Streitigkeiten; Unzufriedenheit mit der Arbeit; Leben in einer Wohngegend mit hoher Kriminalität)
- Mittel (Eheprobleme; schwerwiegende finanzielle Probleme; Ärger mit den Vorgesetzten; allein erziehender Elternteil)
- Schwer (Arbeitslosigkeit; Armut)
- Sehr schwer/extrem (eigene schwere chronische Erkrankung oder des Kindes; fortwährende körperliche Misshandlungen oder sexueller Missbrauch)
- Katastrophal (Gefangennahme als Geisel; Erfahrungen im Konzentrationslager)
- Ungenügende Information

Fragebogen MRT-Tauglichkeit

1. *Liegt eine Klaustrophobie vor?*

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

2. *Liegen ferromagnetische Implantate vor?*

also Herzschrittmacher, Hörhilfen, Neurostimulator, Diaphragma, Insulinpumpe, Gefäßclip, Gelenkprothese, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercings, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplinter, Permanent Make-up, Tätowierungen (wo befindet sich die Tätowierung und wie groß ist sie?), Verletzungen durch Metallteile am Auge

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

Vielen Dank für das Gespräch!

GESAMTBEURTEILUNG

Kommentar:

Gesamtbeurteilung:

Einschluss möglich

oder

Ausschlusskriterium erfüllt

8.3. Fragebogen zur MRT-Tauglichkeit

Beantworten Sie bitte folgende Fragen (Zutreffendes ankreuzen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Geräte wie Hörhilfen, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen?

Ja Nein

Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert worden?

Ja Nein

Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (beispielsweise Gefäßclips, Gelenkprothesen, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercing, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplitter)? Tragen Sie eine Tätowierung oder ein 'Permanent Make-up'?

Ja Nein

Wenn ja, bitte angeben: _____

Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen, oder besteht die Möglichkeit, dass Sie einmal von Metallsplitttern im Auge getroffen worden sind?

Sind Sie schon einmal durch Metallteile am Auge verletzt worden (auch geringfügige Verletzungen)?

Ja Nein

Leiden Sie unter Platzangst?

Ja Nein

Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?

Ja Nein

Sie müssen alle metallenen und magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ablegen. Sie werden in einem Fach für Sie aufbewahrt.

8.4. Aufklärungsbogen und Einverständniserklärungen



Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
und Institut für Klinische Radiologie • 48149 Münster



Institut für Klinische Radiologie und Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Projektleiter: Prof. Dr. U. Dannlowski (Psychiatrie)

Information zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung über die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung „Verarbeitungsmuster des Gehirns beim Betrachten von Bildern“

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, bei der mit der funktionellen Magnetresonanztomographie die Gehirnaktivität bei der Wahrnehmung von Gesichtern und Bildern untersucht wird. Während der Untersuchung werden Ihnen verschiedene Aufgaben gestellt, bei denen Sie Gesichter oder Bilder sehen werden, auf die Sie mit Knopfdruck reagieren sollen. Diese Aufgaben im Tomographen dauern zusammen etwa 50 Minuten.

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an einer Untersuchung teil, bei der Sie in einem Magnetresonanztomographen (MRT) des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster bei einer Magnetfeldstärke von 3 T untersucht werden. Vor Beginn einer Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die geplante Untersuchung informiert. Die für diese Studie durchgeführte Bildgebung stellt keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Sollten sich Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen des Gehirns ergeben, besteht die Möglichkeit, diese Befunde mit einem Arzt zu besprechen und sich bezüglich weiterer Untersuchungen beraten zu lassen. Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abzulehnen oder abzubrechen. Die ärztliche Schweigepflicht wird gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Für die MRT-Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen, der Kopf wird in eine Spule gelegt. Mit der Liege werden Sie langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben. Dort befinden Sie sich während der gesamten MR-Messung, die insgesamt etwa 50 Minuten dauert. Während der Messung können Sie über eine Lautsprecheranlage jederzeit gehört werden. Die Untersuchung erfolgt mit einem starken Magnetfeld; während der Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder und Magnetfeldgradienten eingeschaltet. Dies bemerken Sie an einem klopfenden Geräusch. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders wenn Sie dann im Rahmen der funktionellen Magnetresonanztomographie Aufgaben gestellt bekommen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern fixiert.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht es, über die Messung der Durchblutungsveränderung in aktivierten Hirnarealen bei bestimmten Aufgaben (z. B. dem Betrachten von Gesichtern), Aussagen über die Aktivität von Nervenzellen zu machen.

Nach der Magnetresonanztomographie erfolgt eine psychologische Testsitzung, in der Sie in einem Interview nach Ihrem Umgang mit Gefühlen befragt werden. Es werden Ihnen auch einige Fragebogen zu Befindlichkeit und Persönlichkeitseigenschaften vorgegeben. Durch die Kontrolle von Persönlichkeits- und Fähigkeitsmerkmalen sollen mögliche interindividuelle Unterschiede erkannt und kontrolliert werden, was der Interpretation der Daten aus dem Bereich der Bildgebung zugute kommt.

Vor der tomographischen Untersuchung wird ein psychiatrisch-diagnostisches Interview durchgeführt. Darüber hinaus werden Ihnen einige Fragebogen zur Befindlichkeit vorgegeben.

Bei der MR-Tomographie werden Bilder nicht mit ionisierende Strahlen sondern mit Magnetfeldern erzeugt. Schädliche Wirkungen der verwendeten Magnetfelder auf Körpergewebe sind normalerweise ausgeschlossen. Die Wirkung dieser Felder auf andere Materialien - vor allem aus Metall - können aber erhebliche Gefahren hervorrufen. Daher müssen Sie vor dem Betreten des Messraumes alle Metallgegenstände ablegen und den Mitarbeitern, die die Messung durchführen, vollständig Auskunft geben über mögliche Einschränkungen der Untersuchungsfähigkeit (z.B. wenn Implantate vorhanden sind). Sie werden nach möglichen Untersuchungshindernissen gefragt werden. Insbesondere im Messraum müssen Sie den Anweisungen der Mitarbeiter genau folgen.

Bei Fragen oder Unklarheiten fragen Sie bitte nach!

Folgende Punkte müssen hinsichtlich der Magnetresonanztomographie beachtet werden:

- Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher dürfen Sie den Messraum nicht mit derartigen Geräten betreten.
- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Messraum gebracht werden.
- Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Über bekannte oder mögliche Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.
- Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sind von daher nicht in den Untersuchungsraum zu bringen.
- Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.
- In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte) können durch die Hochfrequenz hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.
- Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder Schall absorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz-Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Raum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder elektronisch gesteuerter Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplitter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch wenn sie nicht angeschlossen sind)

Einverständniserklärung

Frau/Herr Dr. _____ hat mich, _____, persönlich über die oben beschriebene wissenschaftliche Untersuchung und deren Bedeutung aufgeklärt, ich hatte die Gelegenheit Fragen zu stellen und habe ein Exemplar dieses Merkblattes erhalten.

Ich bin mit der Durchführung der Blutentnahme und den anschließenden Laboruntersuchungen einverstanden. *Ich willige ein, dass Herr Prof. Dr. Arolt und Frau Priv.-Doz. Dr. Domschke sowie Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und des Labors für Molekulare Psychiatrie personenbezogene Daten (wie meinen Namen in verschlüsselter Form, mein Geburtsdatum sowie das Datum der Blutentnahme) für wissenschaftliche Zwecke einschließlich der Entwicklung neuer diagnostischer oder therapeutischer Verfahren erheben, verarbeiten und nutzen können.* Ich bin auch damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Untersuchungen erhobenen Befunde gegebenenfalls mit im Rahmen klinischer oder anderer wissenschaftlicher Untersuchungen erhobenen Befunden (z.B. MRT) korreliert werden.

Die Studie ist primär eine rein wissenschaftliche Studie. Sollte sich jedoch unerwarteterweise aus ihr ein wirtschaftlicher oder finanzieller Nutzen ergeben, verzichte ich auf etwaige Ansprüche zugunsten der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Frau/Herr Dr. _____ hat mich darauf hingewiesen, dass ich jederzeit von dieser Untersuchung zurücktreten kann, ohne dass mir dadurch ein Nachteil entsteht.

_____, den _____

(Ort)

(Datum)

(Unterschrift)



Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
und Institut für Klinische Radiologie • 48129 Münster

Einwilligungserklärung

Name der Patientin / des Patienten: _____

Ich bin über die geplante magnetresonanztomographische und psychologische Untersuchung „*Verarbeitungsmuster des Gehirns beim Betrachten von Bildern*“ eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsbogens erhalten. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe alle Fragen des MRT-Fragebogens wahrheitsgemäß beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Untersuchung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne jedwede Nachteile für mich widerrufen kann. Ich weiß, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Hiermit bin ich einverstanden, wenn dies in einer Form erfolgt (pseudonymisiert), die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit widerrufen.

Die Messungen im Rahmen dieser Studie stellen keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Falls sich während der MR-Untersuchung bei mir Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen im untersuchten Hirngebiet ergeben, möchte ich darüber von einem Arzt informiert und beraten werden.

Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße sowie der Untersuchungsergebnisse aufgezeichnet und pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt) werden.

Ich erhalte für die Teilnahme an der Untersuchung ein Entgelt (28-32€), wenn alle Aufgaben der Untersuchung vollständig bearbeitet worden sind. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung der Untersuchungsteilnahme oder einer unvollständigen Aufgabenbearbeitung besteht kein Anspruch auf ein Entgelt. Das Entgelt wird mittels Banküberweisung zugestellt.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin / Patient

Ich habe die Probandin/ den Probanden über Wesen, Bedeutung und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Ort, Datum

Unterschrift Klinikmitarbeiterin / Klinikmitarbeiter

8.5. Hamilton Depression Rating Scale

HAMD
Hamilton Depression
Scale

Anleitung	
Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!	
1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)	7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten
Keine <input type="checkbox"/> 0	Keine Beeinträchtigung <input type="checkbox"/> 0
Nur auf Befragen geäußert <input type="checkbox"/> 1	Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend. <input type="checkbox"/> 1
Vom Patienten spontan geäußert <input type="checkbox"/> 2	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen. <input type="checkbox"/> 2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) <input type="checkbox"/> 3	Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. <input type="checkbox"/> 3
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus <input type="checkbox"/> 4	Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. <input type="checkbox"/> 4
2. Schuldgefühle	8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)
Keine <input type="checkbox"/> 0	Sprache und Denken normal <input type="checkbox"/> 0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben <input type="checkbox"/> 1	Geringe Verlangsamung bei der Exploration <input type="checkbox"/> 1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“ <input type="checkbox"/> 2	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration <input type="checkbox"/> 2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn <input type="checkbox"/> 3	Exploration schwierig <input type="checkbox"/> 3
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen <input type="checkbox"/> 4	Ausgeprägter Stupor <input type="checkbox"/> 4
3. Suizid	9. Erregung
Keiner <input type="checkbox"/> 0	Keine <input type="checkbox"/> 0
Lebensüberdruß <input type="checkbox"/> 1	Zappeligkeit <input type="checkbox"/> 1
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod <input type="checkbox"/> 2	Spielen mit den Fingern, Haaren usw. <input type="checkbox"/> 2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten <input type="checkbox"/> 3	Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können <input type="checkbox"/> 3
Suizidversuche (jeder ernste Versuch $\hat{=}$ 4) <input type="checkbox"/> 4	Händeringen, Nägelbeißen, Haarerufen, Lippenbeißen usw. <input type="checkbox"/> 4
4. Einschlafstörung	10. Angst – psychisch
Keine <input type="checkbox"/> 0	Keine Schwierigkeit <input type="checkbox"/> 0
Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) <input type="checkbox"/> 1	Subjektive Spannung und Reizbarkeit <input type="checkbox"/> 1
Regelmäßige Einschlafstörung <input type="checkbox"/> 2	Sorgt sich um Nichtigkeiten <input type="checkbox"/> 2
5. Durchschlafstörung	Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert <input type="checkbox"/> 3
Keine <input type="checkbox"/> 0	Ängste werden spontan vorgebracht <input type="checkbox"/> 4
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf <input type="checkbox"/> 1	11. Angst – somatisch
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlientleerung) <input type="checkbox"/> 2	Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen
6. Schlafstörungen am Morgen	Keine <input type="checkbox"/> 0
Keine <input type="checkbox"/> 0	Geringe <input type="checkbox"/> 1
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen <input type="checkbox"/> 1	Mäßige <input type="checkbox"/> 2
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen <input type="checkbox"/> 2	Starke <input type="checkbox"/> 3
	Extreme (Patient ist handlungsunfähig) <input type="checkbox"/> 4

HAMD
Hamilton Depression
Scale
Seite 2

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale		17. Krankheitseinsicht	
keine <input type="checkbox"/> 0		Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist <input type="checkbox"/> 0	
Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen <input type="checkbox"/> 1		Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück <input type="checkbox"/> 1	
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate <input type="checkbox"/> 2		Leugnet Krankheit ab <input type="checkbox"/> 2	
13. Körperliche Symptome – allgemeine		18. Tagesschwankungen	
Keine <input type="checkbox"/> 0		a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≙ keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.	
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit <input type="checkbox"/> 1		Keine Tagesschwankungen <input type="checkbox"/> 0	
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen <input type="checkbox"/> 2		Symptome schlimmer am Morgen <input type="checkbox"/> 1	
		Symptome schlimmer am Abend <input type="checkbox"/> 2	
14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.		b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (≙ keine) an.	
Keine <input type="checkbox"/> 0		Keine <input type="checkbox"/> 0	
Geringe <input type="checkbox"/> 1		Gering <input type="checkbox"/> 1	
Starke <input type="checkbox"/> 2		Stark <input type="checkbox"/> 2	
15. Hypochondrie		19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen	
Keine <input type="checkbox"/> 0		Keine <input type="checkbox"/> 0	
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen) <input type="checkbox"/> 1		Gering <input type="checkbox"/> 1	
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit <input type="checkbox"/> 2		Mäßig <input type="checkbox"/> 2	
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. <input type="checkbox"/> 3		Stark <input type="checkbox"/> 3	
Hypochondrische Wahnvorstellungen <input type="checkbox"/> 4		Extrem (Patient ist handlungsunfähig) <input type="checkbox"/> 4	
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)		20. Paranoide Symptome	
a. Aus Anamnese		Keine <input type="checkbox"/> 0	
Kein Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> 0		Mißtrauisch <input type="checkbox"/> 1	
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit <input type="checkbox"/> 1		Beziehungsideen <input type="checkbox"/> 2	
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient <input type="checkbox"/> 2		Beziehungs- und Verfolgungswahn <input type="checkbox"/> 3	
b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust		<input type="checkbox"/>	
weniger als 0,5 kg/Woche <input type="checkbox"/> 0		21. Zwangssymptome	
mehr als 0,5 kg/Woche <input type="checkbox"/> 1		Keine <input type="checkbox"/> 0	
mehr als 1 kg/Woche <input type="checkbox"/> 2		Gering <input type="checkbox"/> 1	
		Stark <input type="checkbox"/> 2	
		<input type="checkbox"/>	
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!			
Score 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			

8.6. Angstbewältigungsinventar

ABI-R

Nr.: _____ Geschlecht: _____ Alter: _____ Datum: _____

Auf den folgenden Seiten sind einige Situationen aufgeführt, die Sie entweder in der einen oder anderen Form schon einmal selbst erlebt haben oder sich in Gedanken ausmalen können.

Zu jeder Situation finden Sie eine Anzahl von Sätzen. Diese enthalten Gedanken, Gefühle oder Vorstellungen, die in derartigen Situationen auftreten können. Hinter jedem Satz stehen zwei Antwortmöglichkeiten, nämlich "trifft zu" und "trifft nicht zu".

Versuchen Sie nun bitte, sich in diese Situation zu versetzen. Kreuzen Sie dann bitte in dem jeweiligen Kreis an, ob die aufgeführten Gedanken, Gefühle oder Vorstellungen gewöhnlich eher auf sie zutreffen oder nicht.

Bitte beantworten Sie jeden Satz. Im übrigen gibt es keine richtigen und falschen Antworten.

1. Stellen Sie sich vor, daß Sie in Kürze (d.h. in etwa einer Stunde) einen Bericht vor einer Gruppe von Personen (z.B. anderen Teilnehmern eines Seminars oder Lehrgangs, Eltern auf einer Versammlung in der Schule) vortragen sollen.

In dieser Situation...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... gehe ich vorher noch einmal die einzelnen Punkte durch, die ich vortragen will. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... sage ich mir: "Es wird schon alles gut laufen." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... befasse ich mich nicht mehr mit dem bevorstehenden Vortrag. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... überlege ich mir, was ich tun kann, wenn ich beim Vortrag aus dem Konzept kommen sollte. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... bin ich wesentlich angespannter als viele meiner Bekannten. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... unterhalte ich mich lieber noch etwas mit guten Bekannten über andere Dinge als über den Vortrag. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... überlege ich mir, welche Fragen nach dem Vortrag vielleicht noch gestellt werden. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... bleibe ich ganz ruhig. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... rufe ich mir ins Gedächtnis, welche Tips mir Freunde oder Bekannte gaben, die schon mal einen ähnlichen Bericht vorgetragen haben. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... sage ich mir: "Ich bin schon mit ganz anderen Situationen fertig geworden." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

2. Stellen Sie sich vor, daß Sie längere Zeit nicht beim Zahnarzt waren und jetzt in seinem Wartezimmer sitzen, weil Sie Beschwerden mit den Zähnen haben.

In dieser Situation ...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... stelle ich mir vor, daß es ziemlich unangenehm werden kann. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... sage ich mir, daß der Zahnarzt die Ursache für die Zahnschmerzen wahrscheinlich gut und schnell behandeln kann. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... bleibe ich ganz entspannt. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... lese ich mir im Wartezimmer aufmerksam die Informationsblätter über Zahnerkrankungen und Behandlungen durch. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... überlege ich, ob bei der Zahnbehandlung (z.B. beim Bohren) vielleicht was schiefgehen kann. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... erinnere ich mich an frühere Zahnbehandlungen. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... sage ich mir: "Bislang waren meine Zähne eigentlich immer ganz in Ordnung, also wird's wohl auch dieses Mal nichts Ernstes sein." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... denke ich möglichst wenig an die bevorstehende Behandlung. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... bin ich nicht so leicht aus der Ruhe zu bringen wie viele meiner Bekannten. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... überlege ich, ob wohl eine Behandlung ausreichen wird, oder ob noch eine Reihe von Behandlungen folgt. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

3. Stellen Sie sich vor, daß Sie am nächsten Morgen eine wichtige Prüfung haben.
--

In dieser Situation...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... stelle ich mir vor, daß ich durch unerwartete Fragen überrascht werden könnte. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... beschäftige ich mich nicht mehr mit der Prüfung, sondern mache etwas anderes (gehe z.B. ins Kino). | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... erinnere ich mich an frühere Prüfungen. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... bleibe ich ruhiger als viele meiner Bekannten. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... sage ich mir, daß die Prüfung wohl einen fairen Verlauf nehmen wird. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... gehe ich den Fragenkatalog, den ich mir besorgt habe, noch einmal durch. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... sage ich mir: "Die Prüfung werde ich auf jeden Fall bestehen." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... frage ich noch einmal meine Freunde, die die Prüfung schon hinter sich haben, welche Fragen gestellt wurden. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... sage ich mir: "Ich bin schon mit schwierigeren Situationen fertig geworden." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... überlege ich, was ich tun kann, falls ich mit einigen Fragen nicht so gut zurechtkomme. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

4. Stellen Sie sich vor, Sie gehen spätabends allein durch die Stadt. Aus einer Seitengasse nähert sich eine Gruppe von Leuten, die Ihnen irgendwie nicht ganz geheuer vorkommen.

In dieser Situation ...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... bleibe ich ganz ruhig. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... überlege ich, was sie vorhaben könnten. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... überlege ich, wie ich bei Gefahr Hilfe herbeiholen könnte. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... sage ich mir: "Die waren sicher vorher in der Kneipe und gehen jetzt nach Hause." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... betrachte ich mir ein Schaufenster. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... beobachte ich die Leute genau. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... sage ich mir: "Hier hätte ich auch wirklich nicht langgehen sollen." | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... tue ich so, als gingen mich die Leute nichts an. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... fallen mir ähnliche Situationen ein. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... sage ich mir, die Leute sind vermutlich ganz harmlos. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

5. Stellen Sie sich vor, Sie haben sich um eine Stelle beworben und in wenigen Minuten beginnt Ihr Bewerbungsgespräch.

In dieser Situation...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... fallen mir Dinge ein, die ich zur besseren Vorbereitung auf das Gespräch noch hätte machen können. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... überlege ich mir, wie ich mich verhalten kann, wenn das Gespräch eine kritische Wendung nimmt. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... bleibe ich ganz entspannt. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... wende ich mich anderen Dingen zu (betrachte mir z.B. die Bilder, die auf dem Gang anhängen, lese ausliegende Zeitschriften u.ä.). | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... sage ich mir: "Es wird schon nicht so schlimm werden". | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... lese ich mir noch einmal genau den Text der Stellenanzeige durch. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... erinnere ich mich an ähnliche Situationen, in denen es für mich um viel ging. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... stelle ich mir vor, was es für mich für Folgen hat, wenn ich die Stelle nicht bekomme. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... bleibe ich ruhiger als viele meiner Bekannten in einer ähnlichen Lage. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... beschließe ich, nicht mehr an das bevorstehende Gespräch zu denken. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

6. Stellen Sie sich vor, Sie fahren als Beifahrer mit einem offensichtlich ungeübten Autofahrer. Es herrschen durch Schnee und Glätte ungünstige Straßenverhältnisse.

In dieser Situation ...

	trifft zu	trifft nicht zu
1. ... sage ich mir: "Solche Fahrten mache ich in Zukunft nur noch, wenn ich mich vorher genauer über die Straßenverhältnisse informiert habe."	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ... sage ich mir, wir werden schon gut ankommen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ... sage ich mir: "Wenn man angeschnallt ist und außerdem so langsam fährt, kann eigentlich nicht viel passieren."	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ... beobachte ich Fahrer und Straße genau.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ... bleibe ich ganz ruhig.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ... sage ich mir: "Als Beifahrer empfindet man die Fahrweise des Fahrers leicht als unsicher, obwohl er in Wirklichkeit ganz gut fährt."	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ... schaue ich nicht auf die Fahrbahn, sondern entspanne mich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ... versuche ich im voraus zu erkennen, ob der Fahrer einen Fehler macht.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. ... stelle ich mir vor, was alles passieren kann.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. ... fallen mir ähnliche Situationen ein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Stellen Sie sich vor, daß Sie einen Fehler bei der Arbeit gemacht haben, der eigentlich nicht passieren sollte, und nun eine Aussprache mit Ihrem Chef oder Ihrer Chefin vor sich haben.

In dieser Situation...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... bleibe ich gelassener als viele meiner Kollegen.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... fallen mir ähnlich unangenehme Situationen ein.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... informiere ich mich bei Arbeitskollegen, mit was ich in dieser Situation wohl rechnen muß.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... überlege ich mir, was ich antworten kann, wenn er oder sie mir Vorwürfe macht.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... sage ich mir: "Bisher habe ich gut gearbeitet, also wird es wohl nicht so schlimm kommen."O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... sage ich mir, daß ich schon mit ganz anderen Situationen fertig geworden bin.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... erledige ich zunächst mal in Ruhe die übrigen anliegenden Arbeiten.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... stelle ich mir vor, wie unangenehm es werden kann.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... entspanne ich mich erstmal und denke nicht weiter an die bevorstehende Aussprache.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... denke ich darüber nach, wie der Fehler entstanden sein kann und wie ich eine Wiederholung des Fehlers vermeiden kann.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

8. Stellen Sie sich vor, Sie sitzen im Flugzeug. Seit einiger Zeit ist der Flug sehr unruhig, die Lampen 'Nicht Rauchen' und 'Bitte Anschnallen' sind an.

In dieser Situation ...

- | | trifft zu | trifft nicht zu |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1. ... achte ich darauf, wie die anderen Passagiere sich verhalten.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. ... sage ich mir: "Die Lampen 'Nicht Rauchen' und 'Bitte Anschnallen' leuchten schon bei den kleinsten Anlässen auf, das hat in Wirklichkeit nichts zu bedeuten."O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. ... überlege ich, wie ich mich verhalten soll, wenn ein Notfall eintritt.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. ... setze ich den Kopfhörer auf und höre Musik.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. ... lese ich die Sicherheitsinstruktionen für den Notfall durch und schaue, wo der nächste Notausstieg ist.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. ... lese ich in meiner Zeitung oder einem Buch.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. ... achte ich auf die Geräusche der Triebwerke.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. ... sage ich mir: "Das sind ganz normale Luftturbulenzen, die gibt's bei jedem Flug."O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. ... frage ich das Bordpersonal und achte auf Durchsagen.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. ... bleibe ich ganz ruhig und gelassen.O | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

8.7. Ethikvotum



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Str. 62 • 48149 Münster

Herin Dr. med. Dipl.-Psych. Udo Dannowski
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
 Psychotherapie
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Str. 11
 48149 Münster

ETHIK-KOMMISSION
 der Ärztekammer Westfalen-Lippe
 und der Medizinischen Fakultät der
 Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62
 D-48149 Münster

Bearbeiter: bue

Telefon: +49 (0)251 83-5 52 90
 Telefax: +49 (0)251 83-5 70 97
 E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de
 Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

gedruckt 13. November 2009

Unser Aktenzeichen: 2007-307-f-S (bitte immer angeben!)

Titel des Forschungsvorhabens:

„Neurogenetik emotionaler und kognitiver Prozesse bei affektiven Störungen im Krankheitsverlauf.“

vorher: Die Rolle neuronaler Netzwerkaktivierung und genetischer Polymorphismen monoaminerger Neurotransmittersysteme bei der automatischen Emotionsverarbeitung hinsichtlich Pathophysiologie und Verlauf der Major Depression“

Erweiterungsantrag vom 06.08.2009

Sehr geehrter Herr Doktor Dannowski,

für die oben genannte klinische Prüfung haben Sie die zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 18.09.2009 ausführlich über Ihren Erweiterungsantrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Auf Ihren Antrag gewährt Ihnen die Ethik-Kommission in Übereinstimmung mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 50 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Mitglieder: D. Schober (Vorsitzender), H.-W. Bothe (Stellv. Vorsitzender)
 A. Autiero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hucklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H. D. Steinmeyer, D. Voß, I. Wolf
 Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing