

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Translationale Psychiatrie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

Assoziationen zwischen polygenem Risiko für
Angsterkrankungen, Ängstlichkeit und neuronaler
Emotionsverarbeitung

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Mersmann, Antonia

aus Bielefeld

2022

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. rer. nat. Carsten Wolters

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2022

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Translationale Psychiatrie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Carsten Wolters

ZUSAMMENFASSUNG

Assoziationen zwischen polygenem Risiko für Angsterkrankungen,
Ängstlichkeit und neuronaler Emotionsverarbeitung
Mersmann, Antonia

Hintergrund: Es wird angenommen, dass die Vererbung von Angsterkrankungen polygenetisch erfolgt. Polygene Risikoscores (PGRS) stellen das aufsummierte Risiko in Form des kumulativen Effekts vieler einzelner Risikogene dar. Zu PGRS für AD gibt es bisher erst wenige Erkenntnisse.

Angsterkrankungen und Depression treten häufig komorbid auf. Sowohl genetische als auch neurobiologische Forschung können dazu beitragen, Gemeinsamkeiten der zugrunde liegenden Prozesse zu verstehen. Um einen Beitrag in diese Richtung zu leisten, wurden Zusammenhänge von PGRS für AD mit Trait-Ängstlichkeit sowie hirnfunktionellen Veränderungen während der Emotionsverarbeitung im fMRT bei gesunden Kontrollen und depressiven Patient*innen untersucht.

Methode: Die Stichprobe (n = 470) umfasste Patient*innen mit MDD und gesunde Kontrollen. Als Maß für Trait-Ängstlichkeit wurde der STAI-T herangezogen, zur Beurteilung der Emotionsverarbeitung wurde ein fMRT-Paradigma mit emotionalen Gesichtern gewählt. Es wurden Haupteffekte der Gruppe und des PGRS und Interaktionseffekte untersucht, sowie posthoc der Einfluss des Remissionsgrads in der Gruppe der MDD. Das Studienvorhaben wurde am 07.02.2014 von der zuständigen Ethik-Kommission in Marburg (Az. Studie 07/2014) sowie am 01.08.2014 von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigt (Az. 2014-422-b-S).

Ergebnisse: Es konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem PGRS für AD und Trait-Ängstlichkeit nachgewiesen werden. Zudem gab es einen signifikanten Interaktionseffekt der Gruppe und des PGRS auf die Insula-Aktivierung. In einer Subgruppenanalyse ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt des Remissionsgrads und des PGRS auf die mPFC-Aktivierung.

Diskussion: Die Befunde untermauern die Aussagekraft der PGRS in Bezug auf Ängstlichkeit sowie die Relevanz der Insula für Angst(-erkrankungen). Außerdem können die Ergebnisse implizieren, dass höhere PGRS für AD mit einer Vulnerabilität für stärkere Symptomlast einer Depression einhergehen. Zum anderen geben sie Anhalt dafür, dass die kategorische Trennung der Diagnosen Depression und Angststörung überdacht werden muss, da sie genetische und neurobiologische Gemeinsamkeiten und Interaktionen aufweisen.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2022

Erklärung:

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

Assoziationen zwischen polygenem Risiko für Angsterkrankungen,
Ängstlichkeit und neuronaler Emotionsverarbeitung

im:

Institut für Translationale Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

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.

Münster, den 2.6.22

Antonia Mersmann

Inhaltsverzeichnis

1.	Hintergrund	1
1.1.	Angst und Ängstlichkeit	1
1.2.	Angsterkrankungen	2
1.3.	Ätiologie von Angsterkrankungen	3
1.3.1.	<i>Psychosoziale Faktoren</i>	3
1.3.2.	<i>Genetische Faktoren</i>	4
1.4.	Polygener Risikoscore für Angsterkrankungen	5
1.4.1.	<i>Polygene Risikoscores (PGRS)</i>	5
1.4.2.	<i>PGRS für Angsterkrankungen</i>	7
1.5.	Neuronale Emotionsverarbeitung bei Ängstlichkeit und Angsterkrankungen	8
1.5.1.	<i>Amygdala</i>	9
1.5.2.	<i>Inselrinde (Insula)</i>	10
1.5.3.	<i>Mediopräfrontaler Kortex (mPFC)</i>	11
1.6.	Depression und Angsterkrankung	13
1.7.	Zusammenfassung und Fragestellung	14
2.	Methoden	16
2.1.	Studiendesign	16
2.2.	Stichprobe	16
2.3.	Verwendete Instrumente	17
2.3.1.	<i>Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV (SKID I)</i>	17
2.3.2.	<i>State-Trait-Angstinventar (STAI)</i>	17
2.3.3.	<i>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)</i>	17
2.3.4.	<i>Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ)</i>	18
2.3.5.	<i>Beck-Depressions-Inventar (BDI)</i>	18
2.3.6.	<i>Medikationsindex</i>	18
2.4.	Studienablauf	19
2.5.	Genetische Methoden	19
2.5.1.	<i>Probengewinnung und -aufbereitung</i>	19
2.5.2.	<i>Berechnung der PGRS</i>	20
2.6.	Funktionelle MRT-Bildgebung	20
2.6.1.	<i>Emotionales Gesichts-Matching</i>	20
2.6.2.	<i>MRT-Daten</i>	21
2.7.	Statistische Analysen	22
2.7.1.	<i>Stichprobencharakteristika</i>	22
2.7.2.	<i>Auswahl des PGRS</i>	23
2.7.3.	<i>PGRS – STAI-T</i>	23
2.7.4.	<i>Assoziationen zwischen PGRS und Gehirnfunktion</i>	23

3.	Ergebnisse	25
3.1.	Charakteristika der finalen Stichprobe	25
3.2.	Auswahl des PGRS	26
3.3.	Assoziationen zwischen PGRS und Ängstlichkeit	27
3.4.	Assoziationen zwischen PGRS und neuronaler Emotionsverarbeitung	29
3.4.1.	<i>HC vs. MDD</i>	29
3.4.2.	<i>Einfluss des Remissionsgrads</i>	31
3.4.3.	<i>Einfluss einer komorbiden Angsterkrankung</i>	34
4.	Diskussion	34
4.1.	Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse	34
4.1.1.	<i>Assoziationen zwischen PGRS und Ängstlichkeit</i>	34
4.1.2.	<i>Hauptanalyse: MDD vs. HC</i>	35
4.1.3.	<i>Subgruppenanalysen</i>	39
4.2.	Beurteilung der Methoden	42
4.2.1.	<i>Fragestellung</i>	42
4.2.2.	<i>Stichprobe</i>	42
4.2.3.	<i>Verwendete Instrumente</i>	43
4.2.4.	<i>PGRS</i>	44
4.2.5.	<i>MRT-Daten</i>	45
4.3.	Fazit und Ausblick	46
4.3.1.	<i>PGRS für AD</i>	46
4.3.2.	<i>Depression und Angsterkrankungen</i>	47
5.	Literaturverzeichnis	49
6.	Danksagung	62
7.	Curriculum Vitae	63
8.	Anhang	I
8.1.	Einwilligungserklärungen	I
8.2.	Ethikvotum	VII

Abkürzungsverzeichnis

AD	Angsterkrankung
ANGST	Anxiety Neurogenetics Study Consortium
AOO	Erkrankungsalter (Age Of Onset)
BDI	Becks-Depressions-Inventar
BOLD-Effekt	Blood-oxygen-level-dependent effect
CTQ	Childhood-Trauma-Questionnaire
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FWE	Family-wise error
GAD	Generalisierte Angststörung
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HC	Gesunde Kontrollprobanden
HRC	Haplotype Reference Consortium
IBD	identical by descent
MAF	Minor Allel Frequency
MDD	Major Depression Disorder
aMDD	Major Depression Disorder (akut)
rMDD	Major Depression Disorder (in Vollremission)
MDS	Multidimensional scaling
mPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MWT-B	Mehrfachwahl – Wortschatz - Intelligenztest
NPY	Neuropeptid Y
PGRS	Polygener Risikoscore
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROI	Region of Interest

SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM IV
SNP	Einzelnukeotid Polymorphismus
STAI-T	State-Trait anxiety inventory
TFCE	threshold-free cluster enhancement

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Finale Stichprobe	25
Tabelle 2: Subgruppencharakteristik	26
Tabelle 3: Regressionsanalyse PGRS - STAI-T	27
Tabelle 4: Whole-brain-Ergebnisse der Subgruppenanalyse	31
Tabelle 5: ROI-Ergebnisse der Subgruppenanalyse (mPFC).....	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen PGRS für AD und STAI-T	28
Abbildung 2: Insula-Aktivierung in Abhängigkeit von PGRS und Gruppe	30
Abbildung 3: mPFC-Aktivierung in Abhängigkeit von PGRS und Remissionsgrad	33

1. Hintergrund

1.1. Angst und Ängstlichkeit

Angst ist die natürliche Empfindung eines Menschen in Situationen, die als gefährlich oder bedrohlich empfunden werden. Sie stellt eine überlebenswichtige Verhaltensreaktion dar und ist geprägt durch eine diffuse emotionale sowie körperliche Erregung.(40)

In der Emotionspsychologie wird Angst zu den sieben Basisemotionen gezählt.(39) Diese fußt zum heutigen Zeitpunkt maßgeblich auf den Annahmen von unter anderen Paul Ekman, der als einer der Hauptvertreter im amerikanischen „Facial Expression Program“ in den 1970er Jahren Gesichtsausdrücke erforschte. Demnach setzen sich alle Emotionen aus den Basisemotionen Freude, Trauer, Angst, Wut, Ekel, Überraschung und Verachtung zusammen, die als Grundgefühle kulturunabhängig entschlüsselt werden können.(39) Die universelle Gültigkeit dieser Theorie wurde im Laufe der Jahre vielfach in Frage gestellt. Dennoch zeigt sie die grundlegende Bedeutung der Angst in der menschlichen Kommunikation.

Ängstlichkeit beschreibt ein Persönlichkeitsmerkmal und wird im englischen Sprachraum als „trait anxiety“ von der „state anxiety“ abgegrenzt, die Angst als vorübergehende emotionale Reaktion auf eine Bedrohung beschreibt.(126)

Im Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) wird Ängstlichkeit als Antizipation von Bedrohungen und Antizipation der Angst selbst definiert.(3)

Ängstliche Menschen neigen zu häufigerer und intensiverer Empfindung der Angst. Durch eine verzerrte negative Wahrnehmung von mehrdeutigen Reizen werden Situationen häufiger als bedrohlich interpretiert.(130)

Zur Messung der Ängstlichkeit wird heute am häufigsten das State-Trait Anxiety Inventory (STAI) von Spielberger herangezogen.(126)

Sowohl Angst als auch Ängstlichkeit repräsentieren zunächst einen evolutionären Vorteil, Gefahren zu antizipieren und zu vermeiden, und sind somit per se kein pathologisches Merkmal.(33)

1.2. Angsterkrankungen

Wann sind Ängste pathologisch? Dafür müssen sie folgende Kriterien erfüllen: Sie stehen in keiner realistischen Relation zur Ausprägung der Bedrohung, sind persistierend, und schränken das Individuum in seiner Funktionalität ein.(29)

Die Gruppe der Angsterkrankungen (AD) umfasst eine Reihe von heterogenen angstassoziierten Störungen. Zu den klassischen Angsterkrankungen gehören nach dem DSM-5 die soziale Phobie, spezifische Phobien, Panikstörungen, Agoraphobie, generalisierte Angststörung, selektiver Mutismus, Störung mit Trennungsangst und substanz- oder medikamenteninduzierte Angststörungen.(3) In der vierten Version (DSM-IV) gehörte außerdem noch die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und die Zwangsstörungen dazu.(4)

Allen Krankheitsbildern ist eine übersteigerte Angstreaktion, sowie eine übersteigerte Antizipation von Bedrohung und Angst gemein.(3) Sie äußert sich auf verschiedene Weise: Während die Panikstörung durch wiederkehrende, nicht vorhersehbare Angstattacken gekennzeichnet ist, ist die Angst bei der generalisierten Angststörung „frei flottierend“.(149) Bei phobischen Störungen wie Agoraphobien und spezifischen Phobien wird die Angst durch eindeutig definierte Situationen ausgelöst, die eigentlich ungefährlich sind.(149)

Meist gehen die Ängste mit einer körperlichen Symptomatik einher, darunter fallen zum Beispiel Atemnot, Schweißausbrüche, Palpitationen und auch gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen und Schmerzen.(149)

Sowohl die körperliche Komponente als auch Unterdrückung und Vermeidungsverhalten führen bei Patienten mit diesen Erkrankungen zu starken Einschränkungen im Alltag und großem Leidensdruck.(28)

Angststörungen sind neben Depressionen mit einer Prävalenz von 7.3%(10) die häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. Darunter sind die überwiegenden Störungen spezifische Phobien und Panikstörungen.(67)

In Metaanalysen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht (doppelt so hoch wie für das männliche), sowie für die westliche Welt (West-Europa, Nordamerika, Australasien): Für alle nicht-westlichen Kulturen ist das Risiko im Vergleich 20-50% niedriger.(10)

Mögliche Erklärungsansätze für die stark variierenden Prävalenzen beinhalten, dass die diagnostischen Kriterien den kulturabhängigen Phänotypen der Angsterkrankungen nicht gerecht werden,(82) sowie die unterschiedlichen gesellschaftlichen Einstellungen zu psychischen Erkrankungen.(6)

Unabhängig von den Prävalenzunterschieden deutet die Ergebnisse der World Mental Health Surveys (WMHS), einer weltweiten Studie zur Epidemiologie von psychischen Störungen, darauf hin, dass es bei Angsterkrankungen universelle Merkmale gibt. Zum einen beginnen sie oft schon im frühen Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter („age of onset“, AOO) liegt gemäß aktueller Studienlage bei 21.3 Jahren. Während spezifische Phobien, soziale Phobien und Störungen mit Trennungsangst ein mittleres AOO von unter 15 Jahren aufweisen, treten Agoraphobie, Panikstörungen und die generalisierte Angststörung durchschnittlich zuerst zwischen 21.1 und 34.9 Jahren auf.(84)

Des Weiteren nehmen Angsterkrankungen häufig einen chronischen Verlauf und weisen hohe Komorbiditäten untereinander sowie mit anderen psychischen Erkrankungen auf.(67) Besonders prominent ist die Komorbidität mit affektiven Störungen, vornehmlich der Major Depressive Disorder (MDD). In aktuellen Studien wird angegeben, dass um die 20% der depressiven Patient*innen (22.5%(8); 21.2%(36)) gleichzeitig von einer Angststörung betroffen sind. Zu Lebzeiten erfüllen bis zu 90% der angsterkrankten Patienten irgendwann die Kriterien für eine affektive Störung, während bis zu 70% der Patienten mit einer affektiven Störung irgendwann Symptome einer Angsterkrankung zeigen.(62)

1.3.Ätiologie von Angsterkrankungen

Das aktuelle Konzept zur Ätiologie von Angsterkrankungen schlägt ein Zusammenspiel aus psychosozialen Faktoren und genetischer Vulnerabilität vor.(29)

1.3.1. Psychosoziale Faktoren

Auf der Seite der Umwelteinflüsse sind beispielsweise Misshandlung in der Kindheit(140), geringer sozioökonomischer Status(95) und ein strenger oder überfürsorglicher Erziehungsstil(11) unspezifische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Angsterkrankung.

Umweltfaktoren, die als Stressor agieren, können die individuelle menschliche Biologie beeinflussen. Wie Stress und Ängstlichkeit bzw. Angsterkrankungen auf sowohl

psychologischer als auch neurobiologischer Ebenen zusammenhängen, ist eine bereits seit Jahrzehnten erforschte, jedoch weiterhin offene Diskussion.

Stress aktiviert viele neuronale Strukturen, um eine koordinierte physiologische und psychologische Reaktion auf eine Herausforderung zu generieren, die unsere körperliche Homöostase angreift.(23) Unter anderem induziert die Ausschüttung von Noradrenalin durch den Locus coeruleus in akuten Stresssituationen eine Angstreaktion, um ein hohes Aufmerksamkeitslevel und kognitive Flexibilität zu gewährleisten.(118)

Andersherum ist der Einfluss von Stress auf ein Individuum abhängig von seiner Ängstlichkeit. In Situationen von sozialer Konkurrenz reagieren beispielsweise ängstliche Individuen sehr selbstunsicher, während die weniger Ängstlichen mit großem Selbstbewusstsein auftreten.(48) Somit scheinen Angst und Stress in einer wechselseitigen Beziehung zu stehen, was einen Einfluss auf die Entstehung von Angsterkrankungen vermuten lässt.

1.3.2. Genetische Faktoren

Seit den letzten Jahrzehnten wird in Klinik und Forschung der Genetik in der Entstehung von Angst- und anderen psychischen Erkrankungen eine immer größere Bedeutung zugesprochen. Durch den Zuwachs von Wissen über die Zusammenhänge von genetischen Variationen und Krankheitsbildern wird für die Zukunft ein Fortschritt in personalisierter Medizin erhofft, der bessere Risikoeinschätzungen, frühere Diagnosen und individuelle Präventions- und Therapiekonzepte umfassen könnte.(125)

Die Erblichkeitsrate von Angsterkrankungen wird auf 30-50% geschätzt.(121)

Zur Identifizierung von angstassoziierten Suszeptibilitätsgenen und Genvarianten wurden Versuche mit Linkage-Studien unternommen. Anhand von Stammbäumen verwandter Individuen kann nach Zusammenhängen zwischen Allelen und dominanten Phänotypen gesucht werden. Für Panikstörungen gibt es Hinweise auf Anfälligkeit auf den Chromosomen 4q, 7p, 9q, 13q, 14q und 22q(121), in einer Metaanalyse zu Angsterkrankungen allgemein werden Regionen auf Chromosomen 1, 2, 5, 9, 11, 15, 16 und 22 genannt.(144)

In Assoziationsstudien, die a priori Kenntnis von möglichen Genen voraussetzen, wurden vor allem Gene mit Beteiligung am Neurotransmittersystem und an Stressverarbeitung betrachtet, wie beispielsweise catechol-O-methyltransferase (COMT), ein Serotonintransporter (5-HTT) oder brain-derived neurotrophic factor (BDNF).(121)

Auch Genvarianten des Neuropeptid Y (NPY) wurden untersucht, zum Beispiel am hiesigen Institut im Zusammenhang mit ängstlicher Depression.(37) Hier ergab sich der Hinweis auf eine potentielle Rolle eines funktionellen -399C/T-Polymorphismus bezüglich des Ansprechens auf Antidepressiva.(37) Das NPY ist ein Peptidhormon aus der Familie der pankreatischen Polypeptide(12), dem als funktioneller Antagonist des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH) eine anxiolytische, stressmildernde Wirkung zugeschrieben wird. (57)(116)

Ein weiterer Marker ist das im Hypothalamus produzierte Neuropeptid Oxytocin, welches eine zentrale Rolle für Sozialverhalten, Stimmung und Ängste von Menschen spielt.(49)

Der Großteil der bisherigen Studien fokussiert hierzu vor allem Auffälligkeiten bei Patient*innen mit sozialer Phobie.(49) Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im Oxytocin-Rezeptor-Gen konnten mit einer Modulation des Sozialverhaltens, jedoch nicht direkt mit der Diagnose soziale Phobie in Zusammenhang gebracht werden.(100) Bedeutsamer scheint hier eine Gen-Umwelt-Interaktion zu sein: So wurde ein Interaktionseffekt von Polymorphismen im Oxytocin-System und Erziehungsstil auf Symptome sozialer Angst gefunden.(98) Auf epigenetischer Ebene ist zu beobachten, dass das Oxytocin-Rezeptor-Gen bei Individuen mit dieser Diagnose weniger methyliert ist als bei gesunden Kontrollen.(153)

Bezüglich einer Erklärung des Auftretens von Angsterkrankungen waren die Untersuchungen einzelner Risikogene alle bisher wenig aussagekräftig.(101) Es ist davon auszugehen, dass Angsterkrankungen aufgrund ihrer Komplexität ein polygenetisches Muster haben und viele Genvariationen und deren Interaktion mit jeweils relativ geringem Effekt auf den Phänotypen eine Rolle spielen.(121)

1.4.Polygener Risikoscore für Angsterkrankungen

1.4.1. Polygene Risikoscores (PGRS)

Eine Möglichkeit, dies zu untersuchen, ist die Berechnung polygener Risikoscores (PGRS). Das menschliche Genom besteht aus einer Abfolge von sechs Milliarden Basenpaaren, die sich zwischen zwei Individuen mit einem Anteil von ca. 0,1% voneinander unterscheidet. Diese Variation zeigt sich hauptsächlich in Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, engl. single-nucleotide polymorphism). Geschätzt zehn Millionen bekannte SNPs machen 90% der Genomvariation unserer Population aus.(134) Um häufige Variationsmuster lokalisieren und

mit Krankheitsbildern in Verbindung bringen zu können, wurde mit dem „Internationalen HapMap Projekt“ eine Haplotypen Kartographie des menschlichen Genoms erstellt. In Phase I (Veröffentlichung 2005) wurden ca. 1,3 Millionen SNPs, in Phase II (2007) weitere 2,1 Millionen SNPs genotypisiert.(135)

Was sind nun PGRS? Die zugrundeliegende Annahme ist, dass für jegliche Erkrankung, somit auch für Angsterkrankungen, eine Kumulation von tausenden bis zehntausenden SNPs als genetische Vulnerabilität zugrunde liegt. Dabei zeigt ein einzelner SNP eine geringe Assoziation mit der Erkrankung, in Kombination jedoch können sie einen signifikanten Teil der Variation der Krankheitsinzidenz erklären.(45)

Der Berechnung dieser PGRS werden Genomweite Assoziationsstudien („genome-wide association studies“, GWAS) zugrunde gelegt. In einer GWAS werden Genomsequenzen von Fällen und Kontrollen miteinander verglichen, um SNPs zu identifizieren, die statistisch in Korrelation mit dem zu untersuchenden Phänotyp auftreten. Die ausgewählten SNPs (basierend auf der Signifikanz unter Verwendung einer nominalen p-Wert Schwelle) können dann zur Quantifizierung des genetischen Risikos in einem unabhängigen Sample genutzt werden.

Zur Berechnung der PGRS werden im ersten Schritt die zu berücksichtigenden SNPs, und im zweiten Schritt dessen unterschiedliche Gewichtung gemäß der geschätzten Regressionskoeffizienten festgelegt.(22)

Ein PGRS stellt somit das aufsummierte genetische Risiko für eine Erkrankung auf verschiedenen Signifikanzniveaus dar.

Durch Etablierung der GWAS ist es im letzten Jahrzehnt gelungen, PGRS für verschiedene komplexe Erkrankungen und Merkmale zu identifizieren. Dazu gehören somatische Leiden wie koronare Herzkrankheit, Diabetes Typ 2 oder Lipidstoffwechselstörungen sowie psychiatrische Krankheitsbilder wie Schizophrenie, bipolare Störung, depressive Störung und Angststörungen. Für psychiatrische Merkmale stellte sich darunter die Vorhersagekraft des PGRS, vor allem für höhere Signifikanzniveaus, als am höchsten heraus.(125)

1.4.2. PGRS für Angsterkrankungen

Bisher gibt es bezüglich Angsterkrankungen im Vergleich zu anderen psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder MDD wenig Erkenntnisse zu PGRS.

Es wurden einige GWAS zu Angsterkrankungen durchgeführt. Die bisher größte Studie ist mit insgesamt 18.186 Teilnehmern die Metaanalyse von Otowa(101), die auch für unser Sample Grundlage der PGRS Berechnung ist. Sie schließt neun Samples aus sieben unabhängigen GWAS für AD ein.(101)

Im Jahr 2017 wurde die erste GWAS zu sozialer Angst realisiert. Bei Untersuchung der genetischen Korrelation zur oben genannten Metanalyse von Otowa(101) konnte kein signifikanter Zusammenhang zu den berechneten PGRS hergestellt werden.(127) Eine andere Herangehensweise bestand darin, PGRS allein für Oxytocin-assoziierte SNPs zu berechnen und wies auf einen signifikanten Zusammenhang mit Symptomen sozialer Angst in der Jugend hin.(98)

Es gibt erst einzelne Studien, die Zusammenhänge von PGRS für AD mit nicht nur manifesten Angsterkrankungen, sondern auch behavioralen und neurobiologischen Korrelaten herstellen. PGRS für AD (auch hier berechnet auf Grundlage der oben genannten Metaanalyse von Otowa(101)) zeigten bei Kindern keine Assoziation mit verzerrter Emotionserkennung.(24) Beim Vergleich von PGRS für AD und genetischem Risiko für verändertes Volumen von subkortikalen Strukturen wurde eine signifikante Übereinstimmung von PGRS für AD und genetischen Varianten, die mit verringertem Amygdala Volumen assoziiert sind, entdeckt.(92) In einer Studie zu bipolaren Störungen konnte gezeigt werden, dass das polygenetische Risiko für Angsterkrankungen mit einer komorbiden Angststörung und Suizidalität bei bipolaren Patient*innen assoziiert war.(86)

Mit dem bisher größten therapiegenetischen Ansatz mit PGRS für AD wurde 2019 keine genetische Übereinstimmung von Angsterkrankungen und Therapieerfolg gefunden.(111)

Zusammenfassend gibt es zum jetzigen Zeitpunkt erst punktuelle Erkenntnisse zur Aussagekraft von PGRS für AD.

1.5. Neuronale Emotionsverarbeitung bei Ängstlichkeit und Angsterkrankungen

Im Zusammenhang mit angstassoziierten Störungen werden charakteristische Veränderungen in der Emotionsverarbeitung beschrieben.

Emotionale Verarbeitung, im Besonderen von emotionalen Gesichtsausdrücken, ist ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Kommunikation.

Verzerrungen in der Emotionsverarbeitung sind nicht nur Symptom von Angst- und anderen psychischen Erkrankungen, sondern tragen auch zur Krankheitserhaltung bei, da sie mit einer Abweichung der sozialen sowie emotionalen Kompetenz assoziiert sind und eine unangemessen negative Reaktion hervorrufen.(20)

Zum einen finden sich bei Individuen mit Angsterkrankungen Aufmerksamkeitsverzerrungen (Englisch „attention bias“). Bedrohliche Stimuli werden schneller und intensiver wahrgenommen.(9)

Zum anderen werden Verzerrungen in der Interpretation von emotionalen Stimuli beschrieben. Ängstliche Menschen tendieren dazu, Situationen eher als bedrohlich und negativ einzustufen und sind sensibler für soziale Signale.(53) Aktuelle Publikationen zeigen zum Beispiel, dass Individuen mit hoher Ängstlichkeit überraschte Gesichter eher negativ interpretieren.(102)

In der Literatur wird außerdem vorgeschlagen, dass Defizite in kognitiver Kontrolle und exekutiven Funktionen, die vom präfrontalen Kortex (PFC) abhängen, eine Rolle bei Angsterkrankungen spielen.(61)

In Studien mit bildgebenden Verfahren („neuroimaging studies“) wird derzeit nach hirntopographischen und hirnfunktionellen Korrelaten der veränderten Emotionsverarbeitung gesucht. Dazu werden Angsterkrankte mit gesunden Kontrollen verglichen und in der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) verschiedenen Stimuli, überwiegend mit emotionalen Gesichtsausdrücken, ausgesetzt.

Unter anderem ist das Motiv der gegenwärtig wachsenden MRT-Forschung, die Lücke zwischen der aktuell auf Symptomclustern basierenden Klassifikation von psychischen Erkrankungen, und einem System basierend auf Neurobiologie und Verhaltensforschung zu schließen.(44)

Unklar ist bisher auch, ob die neurobiologischen Veränderungen ursächlich die Angsterkrankung bedingen, oder ein Symptom der Angsterkrankung darstellen.

An der Entstehung von Angst sind verschiedene Regionen des Gehirns beteiligt. Die entsprechenden Mechanismen wurden vom Neurowissenschaftler Joseph LeDoux als ‚Schaltkreis der Angst‘ zusammengefasst.(76) Es werden zwei Systeme differenziert, zum einen die schnelle Angstreaktion („fear“), zum anderen die Reaktion auf eine unklare Bedrohung („anxiety“).(76)

Ein plötzlich auftretender Angstreiz aktiviert über den Thalamus die Amygdala und es werden defensive Verhaltensreaktionen hervorgerufen, die mit physiologischen Prozessen wie „freezing“ einhergehen.(76) Obwohl diese Verschaltung hauptsächlich subkortikal und somit unbewusst abläuft, kann sie von kortikalen Arealen wie dem medialen präfrontalen Kortex (mPFC) moduliert werden.(91)

In einer Situation, die fraglich bedrohlich ist, ist zusätzlich der Nucleus striae terminalis, auch ‚extended amygdala‘ genannt, aktiv. Hier entsteht ein bewusstes Gefühlserleben der Angst.(76) Bezüglich Bedrohungen, die das physiologische Gleichgewicht des Menschen stören, scheint die Inselrinde von besonderer Relevanz zu sein. Sie ist involviert in die bewusste Wahrnehmung von somatischen und vor allem interozeptiven Empfindungen.(138)

Im Einklang mit diesem Wissen über die Neurobiologie der Angst gibt es bei Individuen mit Angsterkrankungen konsistente Hinweise auf eine aberrante Reaktion von limbischen Strukturen wie der Amygdala und der Inselrinde auf emotionale Stimuli, oft auch in Verbindung mit Auffälligkeiten in präfrontalen Kortexarealen(16), die im fMRT beobachtet werden können. Im Folgenden sollen diese drei Strukturen und bisherige Erkenntnisse zu Assoziationen mit Angsterkrankungen beleuchtet werden.

1.5.1. Amygdala

Die Amygdala ist eine Struktur des Temporallappens. Unter den mehr als 20 Subnuclei lassen sich eine tiefe basolaterale Gruppe (BLA), die vor allem sensorische Afferenzen empfängt, und eine zentromediale Gruppe (CeA), die für die physiologische Angstreaktion zuständig ist, differenzieren.(91)

Als Teil des limbischen Systems ist sie zentral involviert in der Vermittlung von physiologischen Prozessen und Effekten auf das Verhalten, die dem Individuum erlauben, auf verschiedenartige Umweltreize und soziale Herausforderungen zu reagieren. Außerdem spielt sie eine zentrale Rolle für Entstehung, Speicherung und Ausdruck des Angstgedächtnis.(77)

In den letzten Jahrzehnten wurden in vielen fMRT-Studien positive Zusammenhänge zwischen der Amygdala-Reaktivität auf bedrohliche Stimuli und individueller Ängstlichkeit („trait anxiety“) gezeigt.(34)(41) Gleichmaßen konnten Assoziationen zwischen erhöhter Amygdala-Reaktivität auf emotionale Gesichtsausdrücke (vornehmlich Angst und Wut darstellend) sowohl bei Angststörungen als auch affektiven Störungen hergestellt werden.(25)(42) Individuelle Unterschiede in der Amygdala-Reaktivität bei Menschen mit Angsterkrankungen scheinen über die Zeit konstant.(90)

1.5.2. Inselrinde (Insula)

Die Inselrinde (Insula) ist die Kortexregion, die von außen nicht sichtbar und tief im Sulcus lateralis lokalisiert ist.

Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit und der geringen Prävalenz an isolierten Insulaläsionen war sie lange Zeit eine der am wenigsten verstandenen Hirnregionen. Seit der Möglichkeit für funktionelle Bildgebung mittels fMRT gibt es nun Hinweise auf ihre vielseitige Funktion.(138) Zusammenfassend wird die Insula als neurobiologisches Korrelat für die Integration von Informationen verschiedener Funktionseinheiten des Gehirns beschrieben. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 von ca. 1800 Studien mit funktioneller Bildgebung wird eine genauere Differenzierung vorgeschlagen. Demnach könnten vereinfacht vier Areale funktionell voneinander abgegrenzt werden: eine sensomotorische, eine chemosensorische, eine sozio-emotionale und eine kognitive Region. Die sensorischen Funktionen werden eher posterior, die emotionalen und kognitiven Funktionen eher anterior verortet.(74)

Die anteriore Insula ist an der Interozeption beteiligt.(26) Interozeption beschreibt die Wahrnehmung des eigenen Körpers. Sie ist teils bewusst, teils unbewusst, und beeinflusst die allgemeine Stimmung. Es wird angenommen, dass die subjektive Evaluation der Interozeption in der anterioren Inselrinde der nicht-dominanten Hemisphäre geschieht(26) und dieses Areal sogar als Korrelat für das Bewusstsein gesehen werden kann.(27)

Darauf berufen sich Paulus und Stein (2006) und postulieren, dass Ängstlichkeit mit einer veränderten interozeptiven Wahrnehmung einhergeht, die sich vor allem durch eine verstärkte vorwegnehmende Erwartungshaltung der Interozeption äußert.(103)

In der Literatur wird vielfach belegt, dass die Insula besonders wichtig für das Verständnis von Angsterkrankungen ist.

In funktionellen MRT-Studien ist zu beobachten, dass die Insula-Aktivierung während der Emotionsverarbeitung bei ängstlicheren Individuen signifikant höher ist als bei weniger ängstlichen.(128) Auch für Patient*innen mit Angststörungen (z.B. generalisierte Angststörung(71), soziale Phobie(70), Panikstörung(105)) konnte dieser Effekt immer wieder gezeigt werden.

In einer der neusten Studien (Cui et al., 2020) wurde die erhöhte Insula-Aktivität bei Patient*innen mit generalisierter Angststörung mit gesteigerter interozeptiver Wahrnehmung in Verbindung gebracht, was die Annahmen von Paulus und Stein (s.o.) belegt.(30)

1.5.3. Mediopräfrontaler Kortex (mPFC)

Im Gegensatz zu Amygdala und Insula ist der mPFC Bestandteil des Neokortex und weist den üblichen sechsschichtigen Aufbau auf. Allerdings lässt er sich gemäß der unterschiedlichen Zytoarchitektur von dorsal nach ventral in vier Regionen einteilen: medialer präzentraler Kortex, anteriorer cingulärer Kortex (ACC), prälimbischer und infralimbischer präfrontaler Kortex.(56)

Zum einen ist der mPFC Bestandteil des Ruhezustandsnetzwerk (englisch: default mode network). Dieses ist vergleichsweise aktiver im Ruhezustand als bei Stimulation.(50) In der Literatur werden Abweichungen des Ruhezustandsnetzwerks bei Angsterkrankungen dargestellt.(152) Eine PET-Studie schlägt vor, dass der Abfall der mPFC-Aktivierung bei einer kognitiven Aufgabe abhängig von der Trait-Ängstlichkeit des Individuums ist. Bei Individuen mit einem hohen Level an Ängstlichkeit zeigte sich die Abnahme der mPFC-Durchblutung weniger stark ausgeprägt als bei denen mit einem niedrigen Level.(123)

Zum anderen gehört der mPFC zusammen mit Teilen des limbischen Systems zum Schaltkreis der Angst (,fear circuit‘(91)). Er übt über inhibitorische ,top-down‘-Signale Kontrolle über die Amygdala aus und beugt somit zum Beispiel unangemessene emotionale Reaktionen vor. Dass der mPFC die Amygdala-Reaktion zusammen mit anderen frontoparietalen Netzwerken moduliert, konnte in Metaanalysen zur Emotionsregulation demonstriert werden. In diesen wurde während kognitiver Neubewertung negativer Stimuli als Strategie zur

Emotionsregulation eine konsistente Aktivierung des mPFC bei gleichzeitig unteraktiver Amygdala beschrieben. (18)

Defizite in diesem Mechanismus gelten in der Forschung zu stressinduzierten neuropsychiatrischen Störungen (darunter Angststörungen) als elementares neurobiologisches Korrelat.(85) Dass Angststörungen mit einer verminderter Rekrutierung des mPFC und anderer regulierender Netzwerke bei der Emotionsregulierung einhergehen, konnte in einer entsprechenden Metaanalyse bestätigt werden.(141)

Ein negativer Zusammenhang der Reaktivität des ACC als Teil des mPFC und der Insula-Aktivierung konnte ebenfalls beobachtet, was darauf schließen lässt, dass auch hier ein regulatorischer Einfluss besteht.(71)

Ebenso gibt es Ergebnisse mit einer verminderten Reaktivität des mPFC auf bedrohliche Reize, so zum Beispiel in einer Studie mit PTSD-Patient*innen.(122)

Andererseits demonstrieren einige bisherige fMRT Studien eine erhöhte Aktivität des mPFC bei ängstlichen Individuen im Vergleich zu den weniger Ängstlichen in Angesicht einer Bedrohung(60), gleichermaßen gibt es dafür Hinweise bei Angsterkrankten.(105)

Dass die Rolle des mPFC hinsichtlich der Emotionsverarbeitung nicht abschließend geklärt ist, kann mit seiner sowohl anatomischen als auch funktionellen Heterogenität begründet werden. Es gibt Hinweise über unterstützende, allerdings auch hemmende Einflüsse auf negative Affekte wie Angst.(96) Einigkeit besteht aber darüber, dass Angsterkrankungen mit abweichenden Aktivität assoziiert sind.

Darüber hinaus konnte kürzlich in einer Studie mit hochfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS, 10 Hz) gezeigt werden, dass durch Stimulation des mPFC die Wirksamkeit einer Expositionstherapie bei Akrophobie verbessert werden kann.(59)

Zusammenfassend sind Amygdala und Insula als limbische Strukturen und der mPFC als kortikale Struktur maßgeblich beteiligt an der abweichenden emotionalen Verarbeitung bei Individuen mit Ängstlichkeit oder Angsterkrankungen. Die bisherigen Erkenntnisse sind nicht ausreichend, aber lassen darauf hoffen, dass ihre weitere Erforschung lohnend für die Diagnostik und Therapie von assoziierten Erkrankungen sein wird.

1.6. Depression und Angsterkrankung

Die hohe Komorbidität zwischen Angsterkrankungen und Depressionen (s.o.) wird einerseits durch die geteilte genetische Vulnerabilität erklärt. In molekulargenetischen Studien wird immer wieder belegt, dass MDD und Angsterkrankungen eine genetische Korrelation von $r_g \approx 1$ haben. (7)(110)

Zum anderen weisen die generalisierte Angststörung (GAD) und MDD überlappende Diagnosekriterien (z.B. negative Affektivität) auf. Dies kann die hohe Komorbidität beeinflussen oder die Differenzierung beider Störungen erschweren. (151)

Im Neurokognitiven Modell von Sandi und Richter Levin (2009) wird bereits das Persönlichkeitsmerkmal Ängstlichkeit als Risikofaktor für (vor allem stressinduzierte) Depressionen gewertet. Bei ängstlichen Individuen können demnach die hohen Glucokortikoidlevel und die starke negative Gedächtniskonsolidierungen zu einer ineffektiven Stressreaktion führen und negative Gefühle wie Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit und Wertlosigkeit stärken. So wird im Endeffekt der Weg für die Entwicklung von nicht nur Angsterkrankungen, sondern auch Depressionen geebnet. (117)

Dass beide Störungen ähnliche Pathomechanismen haben könnten, wird durch Erkenntnisse über gemeinsame Wahrnehmungsmuster gestützt.

Auch bei Patient*innen mit Depressionen werden Veränderungen in der neuronalen Emotionsverarbeitung beschrieben. So zeigten sich im fMRT bei der Präsentation emotionaler Gesichter stimmungskongruente Wahrnehmungsverzerrungen: Während die Aktivierung von Amygdala(132), Insula(129), parahippocampalem Gyrus(129) und Putamen(131) bei negativen Stimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollen stärker war, war sie bei positiven Stimuli im Vergleich schwächer.

Bei paralleler Betrachtung von Angst- und depressiver Störung wurden bereits einige überlappende Netzwerke identifiziert. So wurden beispielweise ähnliche Veränderungen in präfrontalen Regionen und der Putamen-Reaktivität bei Depression und sozialer Phobie gefunden: Dabei war die erhöhte Aktivierung bei Proband*innen mit Depressionen eher als Reaktion auf ängstliche, bei Proband*innen mit sozialer Angst eher auf traurige Gesichter zu beobachten. (87)

Andere Studien deuten darauf hin, dass Angst- und depressive Störungen auf neurobiologischer Ebene voneinander differenziert werden können: Die Aktivierung des

lateralen PFC war während der Verarbeitung wütender Gesichter bei MDD erniedrigt, bei AD erhöht.(88)

Treten Depressionen und Angsterkrankungen komorbid auf, lässt sich beobachten, dass die Schwere der depressiven Symptome und das Suizidalitätsrisiko ausgeprägter sind. Außerdem nehmen die Patient*innen mehr Medikamente ein, oft Kombinationen mit Benzodiazepinen oder Pregabalin.(36)

1.7.Zusammenfassung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist, zu überprüfen, ob das genetische Risiko für Angsterkrankungen in Form der PGRS in einem Sample aus Depressiven und Kontrollproband*innen Einfluss auf die Ängstlichkeit und Neurobiologie während der Emotionsverarbeitung hat.

Als Maß für Ängstlichkeit wird der STAI-T verwendet; zur Untersuchung neurobiologischer Korrelate während der Emotionsverarbeitung soll das aufgaben-basierte fMRT-Paradigma „Gesichts-Matching“ mit emotionalen Gesichtern dienen. Ähnliche Paradigmen haben sich in bisherigen neuroimaging studies bewährt, sodass die Verwendung eine sinnvolle Einordnung in die hier berichtete Literatur ermöglicht.(44)(54)(71)(128)

Aufgrund ihrer Relevanz für die emotionale Verarbeitung in Bezug auf Angst sollen im Besonderen die Amygdala, Inselrinde und der mPFC betrachtet werden.

Während sich die Erforschung von PGRS bereits für andere Erkrankungen als zielführend herausgestellt hat, gibt es im Bereich der Angsterkrankungen wenig bestehende Erkenntnisse zur Aussagekraft der PGRS.

Die Metaanalyse von Otowa(101) stellt einen wichtigen Schritt in der Entwicklung der PGRS für Angsterkrankungen dar. Diese Arbeit soll daran anknüpfen. Weil sie die Grundlage für die PGRS-Berechnung in unserem Sample ist, können die Ergebnisse zur Auswertung und Weiterentwicklung dieser PGRS-Berechnung beitragen.

Zusammenhänge des PGRS für Angsterkrankungen mit neuronaler Emotionsverarbeitung wurden in der Literatur bisher kaum beleuchtet.

Angsterkrankungen sind häufig, heterogen und gehen mit einer starken Belastung nicht nur für das Individuum, sondern auch für die Gesellschaft einher. In Europa betragen beispielsweise die dadurch verursachten Kosten im Jahr 2010 70 Milliarden €.(51)

In Zukunft könnten PGRS für AD in der klinischen Praxis relevant werden. Zum einen könnten sie bei Therapieentscheidungen helfen, indem sie das Therapieansprechen voraussagen. Für PGRS für Schizophrenie gibt es hierzu bereits erste Hinweise.(2)

Darüber hinaus könnten PGRS für AD auch bei der Diagnosesicherung eine Rolle spielen. So konnten in einer Studie zu bipolarer Studie mittels PGRS für Schizophrenie schizoaffektive Fälle abgegrenzt werden.(115)

Vielleicht wird sich durch weitere Forschung auch die Möglichkeit ergeben, mit PGRS für AD das Risiko für eine Angsterkrankung oder den Verlauf dieser vorauszusagen.

Für diese Arbeit wurde ein Sample aus MDD-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen gewählt.

Zum einen kann es für beide Gruppen interessant sein, zu überprüfen, ob ein höherer PGRS für Angsterkrankungen mit einer gesteigerten Ängstlichkeit einhergeht. In der Literatur wird vorgeschlagen, dass Verhaltensänderungen bei psychischen Störungen erst die „Spitze des Eisbergs“ sein könnten, also die späte Manifestation einer Veränderung des Gehirns bei Individuen, die zuvor als gesund betrachtet wurden.(107) Vor diesem Hintergrund kann es vielversprechend sein, Proband*innen ohne klinische Diagnose einer Angsterkrankung, aber mit polygenem Risiko dafür, zu untersuchen.

Zum anderen sind MDD und Angsterkrankungen wie oben beschrieben eng miteinander verflochten. Die hohen Komorbiditätsraten und gemeinsamen genetischen Varianten weisen auf interagierende Merkmale hin. Neuere Ansätze schlagen vor, den Fokus von nebeneinander vorkommenden Diagnosen zu einer symptom-basierten Einteilung zu verschieben.(69) Die Betrachtung von Interaktionseffekten einer Depressionsdiagnose und genetischem Risiko für AD könnte einen Beitrag in diese Richtung leisten.

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

1. Der PGRS für AD ist assoziiert mit Trait-Ängstlichkeit (gemessen am STAI-T).
2. Der PGRS für AD beeinflusst die Aktivierung angstassoziiierter Gehirnregionen (Amygdala, Insula, mPFC) während der Emotionsverarbeitung.

3. Es wird angenommen, dass der Zusammenhang zwischen dem PGRS für AD und der Aktivierung relevanter Hirnregionen für die Gruppe der MDD größer ist als für die Gruppe der HC.
4. Die Aktivierung in relevanten Hirnregionen ist wiederum mit Trait-Ängstlichkeit (gemessen am STAI-T) assoziiert.
5. Des Weiteren wird vermutet, dass die Effekte in der Gruppe der MDD durch eine komorbide Angststörung und akute Symptomatik (im Vergleich zur Remission) verstärkt werden.

2. Methoden

2.1.Studiendesign

Die vorliegenden querschnittlichen Daten wurden im Kontext der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanzierten longitudinalen Studie „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion“ der Arbeitsgruppe FOR2107 bizenitrisch an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Marburg und am Institut für Translationale Psychiatrie der Universitätsklinik Münster erhoben. Diese wurde am 07.02.2014 durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (Aktenzeichen Studie 07/2014) sowie am 01.08.2014 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelm-Universität Münster (Aktenzeichen 2014-422-b-S) genehmigt.

2.2.Stichprobe

Erwachsene im Alter von 18-65 Jahren kaukasischer Herkunft meldeten sich freiwillig als Interessenten auf Plakat- und Flyerwerbung oder mündliche Information auf Stationen der Psychiatrie. Ausschlusskriterien waren MRT-Kontraindikationen wie magnetische und elektronische Implantate, Schwangerschaft, psychopharmakologische Behandlung außer Antidepressiva, Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit in der Vorgeschichte und schwere somatischer Erkrankungen. Dazu zählen Autoimmunerkrankungen, infektiöse Erkrankungen, Erkrankungen des Herzens oder des Gehirns und Tumorerkrankungen. Außerdem war ein unauffälliger T1 – Befund im MRT Voraussetzung für den Einschluss.

Für diese Analysen wurden gesunde Kontrollproband*innen ohne jegliche DSM-Diagnose, weder aktuell noch zu Lebzeiten, und Proband*innen, die die DSM-IV Kriterien(4) für Major Depression Disorder (MDD) erfüllen, ausgewählt. Zur Diagnostik wurde das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV (SKID-I)(148) herangezogen (s.u.).

2.3. Verwendete Instrumente

2.3.1. Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV (SKID I)

Das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV I (SKID-I)(148) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Diagnostik psychischer Erkrankungen. In zehn Sektionen werden damit psychische Störungen der Achse I, also temporäre klinische Störungen erfasst. Dazu gehören affektive und psychotische Störungen, Angststörungen, zu denen in dieser Version des DSM noch die Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) und die Zwangsstörungen zählen, Anpassungsstörungen, Essstörungen, sowie somatoforme und substanzinduzierte Störungen. Das Interview wurde von geschultem Personal unter Supervision durchgeführt.

2.3.2. State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait-Angstinventar (STAI)(126) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Unterscheidung von Angst als vorübergehenden Zustand (State-Angst) und Angst als überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Angst). Dazu dienen zwei Skalen mit jeweils 20 Items.(126) Dieser häufig eingesetzte Angstfragebogen wird von den Proband*innen selbstständig zuhause ausgefüllt. Für die Analysen wurde die deutsche Version(75) des STAI-T, also der Skala für Trait-Angst, herangezogen.

Im verwendeten Sample ergab sich für dieses Inventar als Maß für innere Konsistenz ein Cronbach's $\alpha = 0.963$.

2.3.3. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)(79) ist, in Anlehnung an den Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE)(145) ein Kurztest zur Erfassung der Intelligenz. Er enthält 37 Zeilen mit jeweils fünf Buchstabengruppen, worunter

vier sinnlose Buchstabenkomplexe und ein bekanntes Wort sind. Die Aufgabe der Proband*innen ist, das Zielwort zu erkennen. Aus der Anzahl korrekt angestrichener Wörter lässt sich der Intelligenzquotient (IQ) nach Wechsler errechnen.(78)

2.3.4. Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ)

Der Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ) ist ein retrospektives Selbstbeurteilungsverfahren zur Abschätzung von Missbrauch und Vernachlässigung in der Kindheit.(13) Es besteht aus 25 Items und differenziert in der Auswertung auf fünf verschiedenen Subskalen: negative Kindheitserfahrungen in körperlichen, sexuellen und emotionalen Missbrauch sowie körperliche und emotionale Vernachlässigung. Mittels dreier zusätzlicher Items wird die Tendenz zur Bagatellisierung und Verleugnung gemessen.(147) Für die Analysen wurde der Summenscore der deutschen Version des CTQ verwendet.(147) In der Rehabilitätsanalyse zeigte sich hierfür eine exzellente innere Konsistenz (Cronbach's $\alpha = 0.942$).

2.3.5. Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung depressiver Symptome innerhalb der letzten Woche. Aus 21 Items, die die Ausprägung der Symptome auf einer Skala von null bis drei einordnen, ergibt sich ein Summenwert zwischen null und 63 zur Beurteilung der Depressionsschwere.(55) Hier berechnete sich in dieser Stichprobe ein Cronbach's $\alpha = 0.935$.

2.3.6. Medikationsindex

Um für den Einfluss von Psychopharmaka zu kontrollieren, wurde allen Proband*innen ein Medikationsindex zugeordnet. Für jedes eingenommene Medikament wurde ein Punkt vergeben bei einer Dosis, die der Üblichen entspricht oder darunter liegt, bzw. zwei Punkte, wenn es höher dosiert war. Der Index entspricht der Summe der Punkte. Berücksichtigt wurden Antidepressiva; eine Einnahme von Neuroleptika oder Benzodiazepine entsprach einem Ausschluss für die Studie. Die Grenzwerte für übliche Dosierungen wurden der PDS (Physician's Desk Reference 2008) bzw. dem ‚Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie‘ entnommen.(112)

2.4.Studienablauf

Vor der Studienteilnahme wurden in einem Telefonscreening oben genannte Ein- und Ausschlusskriterien des Studiendesigns überprüft. Zwei Termine wurden vereinbart, jeweils für die MRT-Bildgebung und Bioprobenentnahme, darunter eine Blut-, Haar-, Speichel-, Urin- und Stuhlprobe, sowie für das Interview und eine neuropsychologische Testung.

Beim ersten Termin wurde die schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben. Fragebögen wurden zum Ausfüllen zuhause ausgegeben, darunter der STAI, BDI, CTQ und andere Instrumente zur Erhebung von psychischen Störungen, psychosozialen Hintergrund, Umweltrisiko, Persönlichkeitsmerkmalen, körperlicher Gesundheit, Konsumverhalten und Stimmung.

Die MRT-Messung umfasste sowohl eine strukturelle T1 gewichtete Aufnahme sowie eine Reihe funktioneller Aufnahmen, darunter das „Gesichts-Matching“(54)-Paradigma.

Nach vollständiger Studienteilnahme betrug die Aufwandsentschädigung 70€.

2.5.Genetische Methoden

2.5.1. Probengewinnung und -aufbereitung

Die Blutentnahme zur Gewinnung des genetischen Materials fand jeweils am Tag der MRT-Untersuchung statt.

Vor der Berechnung der polygenen Risikoscores (PGRS) wurde auf die genetischen Daten eine Qualitätskontrolle mit PLINK angewandt, einem Tool, das eine schnelle und effiziente Analyse von großen Datensätzen an SNPs bietet.(109) PLINK beinhaltet zum einen Datenmanagement und zusammenfassende Statistiken, zum anderen Populationsstratifizierung, wozu die multidimensionale Skalierung (MDS) gehört, Assoziationsanalysen und die Schätzung von Regionen, die bei nicht verwandten Individuen durch Abstammung identisch sind (identical by descent = IBD).(109) Die MDS dient zur Ähnlichkeitsanalyse der Objekte eines Datensatzes, indem sie die Daten in einem vierdimensionalen Raum einordnet und somit vier Komponenten einer Matrix (C1-C4) zuteilt. Für die Genetik können diese als Maß für die Populationsstratifizierung angesehen werden.(136)

Ausgeschlossen wurden Proben mit einer geringen Genotypisierungsrate von <95%, Aberrationen in den Gonosomen und die von genetisch verwandten Individuen. Auch auf einzelne SNPs mit geringer Genotypisierungsrate <95%, Basenmehrdeutigkeiten, mit einer

Minor allele frequency (MAF) <1% oder Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wurde verzichtet. (109)

Die Imputation der qualitätskontrollierten Daten wurde vom Michigan Imputation Server umgesetzt.(32) Imputation ist die Berechnung nicht-sequenzierter Haplotypen mittels eines Referenz Panels von vollständig sequenzierten Genomen. In diesem Fall diente als Referenz Datenbank die des Haplotype Reference Consortiums (HRC).(32) Dabei werden die Daten im ersten Schritt in Chromosomensegmente mit einer Länge von 20Mb unterteilt, sodass sie nicht überlappen, und anschließend stückweise mit den Referenzdaten verglichen.(32)

Die errechneten Sequenzen wurden mithilfe von PLINK(109) in ‚best guess genotypes‘ umgewandelt und für die weiteren Analysen verwendet.

2.5.2. Berechnung der PGRS

Die Berechnung der PGRS erfolgte auf Grundlage des vom International Schizophrenia Consortium beschriebenen Ansatzes.(108) Für den benötigten Discovery Datensatz wurde die Metaanalyse von GWAS zu Angsterkrankungen von Otowa et al. (2016) herangezogen.(101)

2.6.Funktionelle MRT-Bildgebung

2.6.1. Emotionales Gesichts-Matching

Für die funktionelle MRT-Bildgebung wurde ein Paradigma basierend auf dem häufig verwendeten Schema zur Amygdala-Aktivierung nach Hariri eingesetzt.(54) Den Proband*innen wurden drei Gesichter, davon zwei identisch, im Dreieck angeordnet präsentiert und die Aufgabe gestellt, zu entscheiden, welches der beiden unteren Bilder mit dem oberen übereinstimmt. Die Gesichter zeigen jeweils ängstliche oder wütende Gesichtsausdrücke.

Vier Blöcke dieser Gesichts-Matching Aufgabe wurden abwechselnd durch fünf Blöcke einer Formen-Matching Aufgabe zur sensomotorischen Kontrolle ergänzt, bei der statt Gesichtern drei Formen (Ellipsen und Kreise) gezeigt wurden. Ein Block bestand aus jeweils sechs Trios von Gesichtern oder Formen. Jedes Trio wurde für 4 Sekunden demonstriert. Während der Blöcke von Gesichtern variierte die Interstimuluszeit zwischen 1.5-5.5 Sekunden (Mittelwert 3.5 Sekunden), bei den Kontrolleinheiten wurde sie auf 1.5 Sekunden festgesetzt. Summiert

betrug also die Zeit für eine Gesichter-Einheit 47 Sekunden, die für eine Kontrolleinheit 35 Sekunden, und die Gesamtzeit des Paradigmas 363 Sekunden. (113)

2.6.2. MRT-Daten

Die fMRT – Daten wurden an einem 3 Tesla Scanner (Marburg: Tim Trio, Siemens, Erlangen bzw. Münster: MAGNETOM Prisma, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer 12-Kanal Kopfspule (Marburg) bzw. einer 20-Kanal Kopfspule (Münster) gemessen. Dazu wurde eine T2-gewichtete Echo-Planar-Imaging Sequenz eingesetzt, die BOLD-Kontraste („blood oxygenation level dependent“) registriert. Die Matrixgröße betrug 64×64 , das Field of View (FoV) 210mm und die Voxelgröße $3.3 \times 3.3 \times 4.2$ mm. Es wurden 33 Schichten einer Breite von 3.8mm aufgenommen, mit einer Echozeit (TE) von 30ms, einer Repetitionszeit (TR) von 2.0s und einem Drehwinkel (flip angle) von 90° . Die Schichten wurden entlang der anterior-posterior kommissuralen Linie um 20° gekippt.

Die Stimuli wurden über Rückprojektion im Gesichtsfeld der Versuchspersonen präsentiert.

Die Vorverarbeitung wurde mittels SPM8- Software (Statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) durchgeführt. Im Zuge dessen wurden die Aufnahmen durch Transformation in ein Talairach-Koordinatensystem (47) des Montreal Neurological Instituts (MNI) normalisiert. Außerdem wurden Bewegungsartefakte durch Coregistrierung und Realignment ausgeglichen.

Bei zu großer Kopfbewegung ($> 3\text{mm}/3^\circ$) wurden die Proband*innen ausgeschlossen. Für die Minimierung von Bildrauschen wurden abschließend die einzelnen Voxel mithilfe eines Gauß-Filters und einem Glättungsgrad von 8mm FWHM („full width at half maximum“) geglättet.

Im Anschluss an die Vorverarbeitung wurden auf Ebene der first-level-Analyse die individuellen Kontraste des Gesichts-Matching Paradigmas erstellt.

Grundsätzlich wird hierbei für jede Versuchsperson einzeln der Kontrast zwischen der Gehirnaktivität unter Versuchsbedingungen, also der Aktivität während der Gesichts-Matching-Einheiten, und der Baseline-Aktivität, entsprechend der Aktivität während der Formen-Matching-Einheiten, berechnet. Die Grundlage für die Darstellung der neuronalen Aktivität ist der BOLD-Effekt (Blood-Oxygenation-Level Dependent Effect). Durch die Subtraktionsmethode kann auf funktionelle Aktivierung geschlossen werden.

In diesem Fall wurde der Kontrast der Gehirnaktivität bei Bearbeitung der Gesichter gegen diejenige bei Betrachtung der Formen herangezogen und die relative Aktivierung als Reaktion auf die emotionalen Gesichter interpretiert. Dazu wurde zunächst die hämodynamische Antwort in einem linearen Model durch eine kanonische Funktion modelliert. Für jede Versuchsperson lag durch Mittelung am Ende ein Kontrastbild (Gesichter vs. Formen) vor.

Die Kontrastbilder aus der first level-Analyse dienen als Grundlage für alle second-level-Analysen. Diese wurden in SPM12 durchgeführt.

Für Region of Interest (ROI)-Analysen wurden bilateral die Amygdala, Insula und der mPFC festgelegt.

Entsprechende Masken wurden mithilfe der Applikation Wake Forest University (WFU) PickAtlas(89) gemäß der Definitionen des Automated Anatomical Labelling (AAL)-Atlas(137) erstellt. Für den mPFC ist keine eindeutig definierte Maske vorhanden, sodass sie aus den frontalen superioren medialen sowie frontalen medialen orbitalen Kortexarealen im WFU Pickatlas(89) zusammengestellt wurde.

2.7.Statistische Analysen

Für alle statistischen Analysen wurde IBM SPSS Version 25 verwendet.

2.7.1. Stichprobencharakteristika

Nachdem die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt wurde, wurden hinsichtlich der Stichprobencharakteristika Mann-Whitney-U Tests berechnet, um Gruppenunterschiede offenzulegen.

Als deskriptive Statistik werden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum berichtet.

Lediglich für das BDI ergab sich in der Subgruppenanalyse in der Gruppe der MDD nach Remissionsgrad eine Normalverteilung, sodass ein t-Test vorgenommen wurde.

Für das Geschlecht als nominale Variable wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

2.7.2. Auswahl des PGRS

Mit p-Wert Schwellen von $p = 1.0$ bis $p = 0.00000005$ wurden insgesamt 17 verschiedene PGRS für Angsterkrankungen generiert (vgl. 1.4.1 Polygene Risikoscores (PGRS)).

Um zunächst zu untersuchen, welcher PGRS die meiste Varianz der Trait-Ängstlichkeit erklärt, wurden diese regressionsanalytisch mit dem Phänotyp in Verbindung gesetzt. Dazu wurden getrennte Regressionen mit dem STAI-T als abhängige Variable und dem PGRS, sowie Alter, Geschlecht, Gruppe und den Komponenten der multidimensionalen Skalierung (MDS) C1-C4 als Regressoren durchgeführt.

2.7.3. PGRS – STAI-T

Mit dem Ziel, Assoziationen zwischen dem ausgewählten PGRS und dem STAI-T als behavioralem Maß für Trait-Ängstlichkeit zu prüfen, wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) mit STAI-T als abhängige Variable, der Gruppe und dem PGRS als unabhängige Variablen, sowie den Kovariaten Alter, Geschlecht und MDS C1-C4 als Kovariaten durchgeführt.

Anschließend wurden partielle Korrelationsanalysen zwischen dem PGRS und STAI-T unternommen, um die Richtung der zu beobachtenden Zusammenhänge zu untersuchen. Auch hier wurde für Alter, Geschlecht und MDS C1-C4 kontrolliert.

2.7.4. Assoziationen zwischen PGRS und Gehirnfunktion

Um Zusammenhänge zwischen dem PGRS für Angsterkrankungen und neuronaler Emotionsverarbeitung herzustellen, wurden second-level-Analysen auf Basis der Kontrastbilder ‚shapes vs. faces‘ aus der first-level-Analyse durchgeführt.

Für alle Analysen wurde als Korrektur für multiples Testen ‚threshold-free cluster enhancement‘ (TFCE) angewandt.(124) Mit dieser Methode werden Cluster je nach Intensität des Signals der benachbarten Voxel neu gewichtet. Es wurden für jeden Kontrast 5000 Permutationen berechnet und eine family-wise error (FWE)- korrigierte Schwelle von $p = 0.05$ angewandt.

Es werden statistisch auffällige Ergebnisse unter TFCE-Optimierung für ein Signifikanzniveau von $p_{FWE} = 0.05$ und unter Anwendung einer Clusterschwelle von $k = 10$ voxel berichtet.

Hauptanalyse: MDD vs. HC

Zuerst wurde in SPM12 eine Ancova mit den Kovariaten PGRS ($p=0.3$), MDS C1-C4, Alter und Geschlecht gerechnet.

In einer explorativen whole-brain Analyse wurden mögliche Haupteffekte der Gruppe und des PGRS sowie Interaktionseffekte zwischen PGRS und Gruppe auf die Aktivität betrachtet; anschließend wurden die ROI-Analysen der Amygdala, Insula und des mPFC unter den gleichen Gesichtspunkten durchgeführt. Im Fall eines signifikanten Interaktionseffekts wurden posthoc gerichtete t-Tests berechnet, um eine Interpretation des Interaktionseffekts zu ermöglichen.

Explorative Subgruppenanalyse: Remissionsgrad

Posthoc wurde eine Subgruppenanalyse vollzogen mit dem Ziel, in der Gruppe der Proband*innen mit Depressionen den Einfluss des Remissionsgrads zu beurteilen.

Dazu wurde binär aufgeteilt in vollremittierte Patient*innen (d.h. Symptomfreiheit seit min. 2 Monate) und Patient*innen mit akuter oder teilremittierter Symptomatik (d.h. Symptome in den letzten 2 Monaten oder Residualsymptome).

Als Kovariate wurde zusätzlich der Medikationsindex (s.o.) aufgenommen, um für den möglichen Einfluss einer Medikation auf die Gehirnaktivität zu kontrollieren.

Zum anderen wurden hier aufgrund der signifikanten Gruppenunterschiede die Gesamtdauer der (teil-)stationären psychiatrischen Behandlung sowie der Summenscore des CTQ (s.o.) als Kontrollvariablen berücksichtigt.

Auch hier wurden nach einer explorativen whole brain Analyse ROI-Analysen der Amygdala, der Insula und des mPFC hinsichtlich eines Haupteffekt des Remissionsgrads oder des PGRS und eines Interaktionseffekts zwischen Remissionsgrad und PGRS durchgeführt, sowie gegebenenfalls posthoc t-Tests zur Interpretation des Interaktionseffekts.

Explorative Subgruppenanalyse: Komorbide Angsterkrankung

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Gruppe der MDD binär aufgeteilt in Patient*innen mit und ohne komorbide Angsterkrankung. Der Medikationsindex, die Gesamtdauer in (teil-)stationärer psychiatrischer Behandlung und der CTQ-Summenscore wurden als Kovariaten aufgenommen und entsprechend der Haupteffekt einer komorbiden AD

und des PGRS sowie der Interaktionseffekt zwischen komorbider AD und PGRS in einer whole brain Analyse und den ROI-Analysen Amygdala, Insula und mPFC untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der finalen Stichprobe

Tabelle 1 gibt die Charakteristika der finalen Stichprobe (n = 470) wieder, unterteilt in Kontrollproband*innen und an Depression erkrankte Proband*innen. In **Tabelle 2** finden sich wiederum die Charakteristika der Depressiven (n = 207) unterteilt in akut erkrankte und vollremittierte Proband*innen.

Tabelle 1: Finale Stichprobe

Darstellung von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

Variablen	Kontrolle (n = 263)			MDD (n = 207)			Teststatistik	p-Wert
	M (SD)	Min	Max	M (SD)	Min	Max		
Geschlecht (m/w)	104/159			80/127				0.843
Alter	33.1 (12.37)	18	64	37.55 (13.73)	18	64	U = 22223.0	0.001
IQ (basierend auf MWT-B)	115.6 (14.258)	86	145	113.78 (13.301)	89	143	U = 25570.0	0.286
STAIT-T	33.77 (7.911)	20	61	55.11 (11.643)	22	76	U = 4545.5	< 0.001
BDI	4.05 (4.093)	0	23	18.83 (10.565)	0	43	U = 4626.0	< 0.001
CTQ	32.1 (8.205)	25	77	47.56 (15.507)	25	108	U = 8423.0	< 0.001

Anmerkungen: p-Wert mittels Mann-Whitney-U Tests bzw. Chi-Quadrat-Test (Geschlecht);

MDD = Major Depression Disorder; IQ = Intelligenzquotient; MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Komponente, BDI = Becks-Depressions-Inventar; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire

Tabelle 2: Subgruppencharakteristik

Akute und remittierte Depressive: Darstellung von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

Variablen	MDD akut (n=162)			MDD remittiert (n = 45)			Teststatistik	p-Wert
	M (SD)	Min	Max	M (SD)	Min	Max		
Geschlecht (m/w)	65/97			15/30				0.408
Alter	37.75 (13.631)	18	46	36.8 (14.209)	19	63	U = 3536.5	0.760
IQ (basierend auf MWT-B)	112.64 (13.026)	89	143	117.89 (13.619)	89	143	U = 2797.0	0.016
STAIT-T	57.64 (10.638)	22	76	46.0 (10.585)	22	62	U = 1492.0	< 0.001
BDI	21.32 (10.153)	0	43	10.07 (6.611)	0	26	T = -8.834	< 0.001
CTQ	49.45 (16.117)	25	108	40.58 (10.498)	25	64	U = 2286.0	0.001
Gesamtdauer der (teil-) stationären psychiatrischen Behandlung (in Wochen)	12.5742 (16.81177)	0	112	5.0667 (9.05639)	0	35	U = 2076.0	< 0.001
Medikationsindex	1.29 (1.417)	0	5	0.53 (0.894)	0	4	U = 2420.5	< 0.001

Anmerkungen: p-Wert mittels Mann-Whitney-U Tests bzw. Chi-Quadrat-Test (Geschlecht) bzw. t-Test (BDI); M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MDD=Major Depression Disorder; IQ = Intelligenzquotient; MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Komponente, BDI = Becks-Depressions-Inventar; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire

3.2. Auswahl des PGRS

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen zwischen dem PGRS und dem STAI-T als behavioralem Maß für Ängstlichkeit sind in **Tabelle 3** dargestellt.

Dabei stellte sich der PGRS mit der p-Wert-Schwelle $p = 0.3$ als derjenige PGRS heraus, der die meiste Varianz der Ängstlichkeit, gemessen am STAI-T, erklärt ($\beta = 0.049$, $p = 0.120$). Auf dieser Grundlage wurde er für alle weiteren Analysen ausgewählt.

Tabelle 3: Regressionsanalyse PGRS - STAI-T

Ergebnisse des Regressionsmodells mit dem PGRS als unabhängige Variable, dem STAI-T als behavioralem Maß für Ängstlichkeit als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, Gruppe und MDS Komponenten als Regressoren

PGRS	Nicht-standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	<i>t</i>	<i>p</i>
	B	Std. Error	β		
PGRS (<i>p</i> = 1.0)	8400.667	5803.360	0.045	1.448	0.148
PGRS (<i>p</i> = 0.9)	8216.893	5698.040	0.045	1.442	0.150
PGRS (<i>p</i> = 0.8)	7944.218	5556.064	0.045	1.430	0.153
PGRS (<i>p</i> = 0.7)	7572.852	5342.004	0.044	1.418	0.157
PGRS (<i>p</i> = 0.6)	7470.483	5112.054	0.046	1.461	0.145
PGRS (<i>p</i> = 0.5)	7144.401	4782.649	0.047	1.494	0.136
PGRS (<i>p</i> = 0.4)	6681.450	4337.026	0.048	1.541	0.124
PGRS (<i>p</i> = 0.3)	6037.722	3877.200	0.049	1.557	0.120
PGRS (<i>p</i> = 0.2)	4736.637	3235.965	0.046	1.464	0.144
PGRS (<i>p</i> = 0.1)	3061.727	2341.449	0.041	1.308	0.192
PGRS (<i>p</i> = 0.05)	1784.306	1713.068	0.033	1.042	0.298
PGRS (<i>p</i> = 0.01)	-124.129	825.755	-0.005	-0.150	0.881
PGRS (<i>p</i> = 0.001)	-341.917	273.407	-0.039	-1.251	0.212
PGRS (<i>p</i> = 0.0001)	-100.665	94.681	-0.034	-1.063	0.288
PGRS (<i>p</i> = 0.00001)	-7.023	30.513	-0.007	-0.230	0.818
PGRS (<i>p</i> = 0.000001)	6.206	8.669	0.023	0.716	0.474
PGRS (<i>p</i> = 0.0000005)	6.206	8.669	0.023	0.716	0.474

Anmerkungen: PGRS = Polygener Risikoscore für Angsterkrankungen

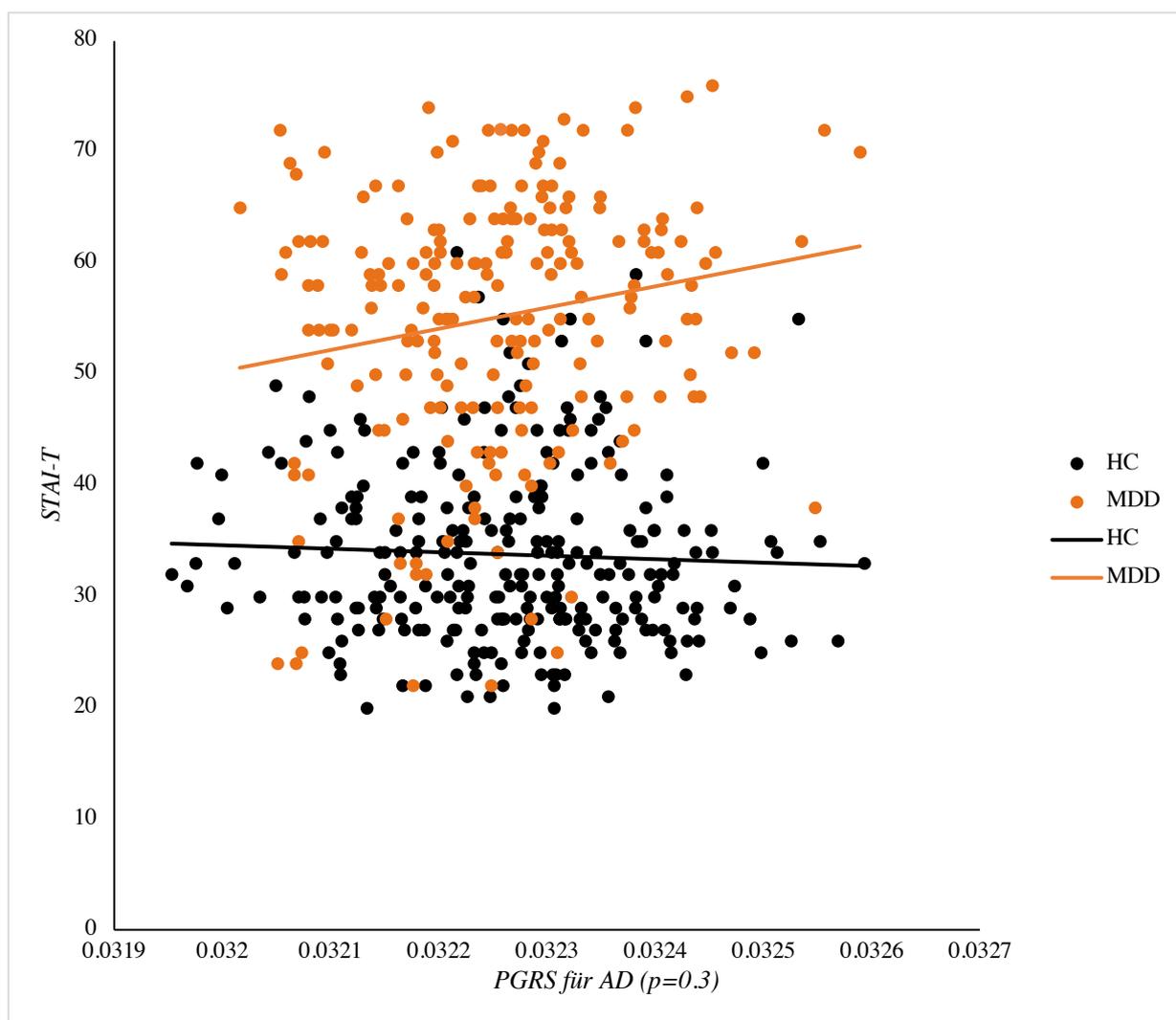
3.3. Assoziationen zwischen PGRS und Ängstlichkeit

In der Kovarianz-Analyse zwischen dem PGRS (*p* = 0.3) und dem STAI-T konnte ein Haupteffekt des ausgewählten PGRS (*p* = 0.3) ($F(1, 460) = 4.554, p = 0.033, \eta_p^2 = 0.010$) auf die Trait-Ängstlichkeit nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich ein statistisch auffälliger Interaktionseffekt zwischen der Gruppe und dem PGRS (*p* = 0.3) ($F(1, 460) = 9.664, p = 0.002, \eta_p^2 = 0.021$) auf die Ängstlichkeit.

Um den Interaktionseffekt zwischen Gruppe und dem PGRS zu interpretieren, wurden getrennte partielle Korrelationen für die Gruppe der gesunden Kontrollen und der an Depression erkrankten Patient*innen durchgeführt. Dabei ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem PGRS und dem STAI-T für die Gruppe der MDD ($r = 0.21, p = 0.003$). Für die Gruppe der gesunden Kontrollen konnte dies nicht beobachtet werden ($r = -0.47, p = 0.455$) (s. **Abbildung 1**).

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen PGRS für AD und STAI-T

Zusammenhang zwischen PGRS für AD ($p=0.3$) und Summenwert des STAI-T als Maß für Ängstlichkeit, aufgeteilt in Patient*innen mit MDD und gesunde Kontrollen (HC)



Anmerkungen: PGRS für AD = Polygener Risikoscore für Angsterkrankungen; HC = Kontrollproband*innen ($n = 263$); MDD = Major Depression Disorder ($n = 207$); STAI-T = State-trait anxiety inventory, Summenwert der Trait-Skala

3.4. Assoziationen zwischen PGRS und neuronaler Emotionsverarbeitung

3.4.1. HC vs. MDD

In der explorativen whole brain Analyse ergaben sich unter den genannten Bedingungen keine statistisch auffälligen Cluster bezüglich eines Haupteffekt der Gruppe, eines Haupteffekt des PGRS oder eines Interaktionseffekt zwischen beiden Faktoren.

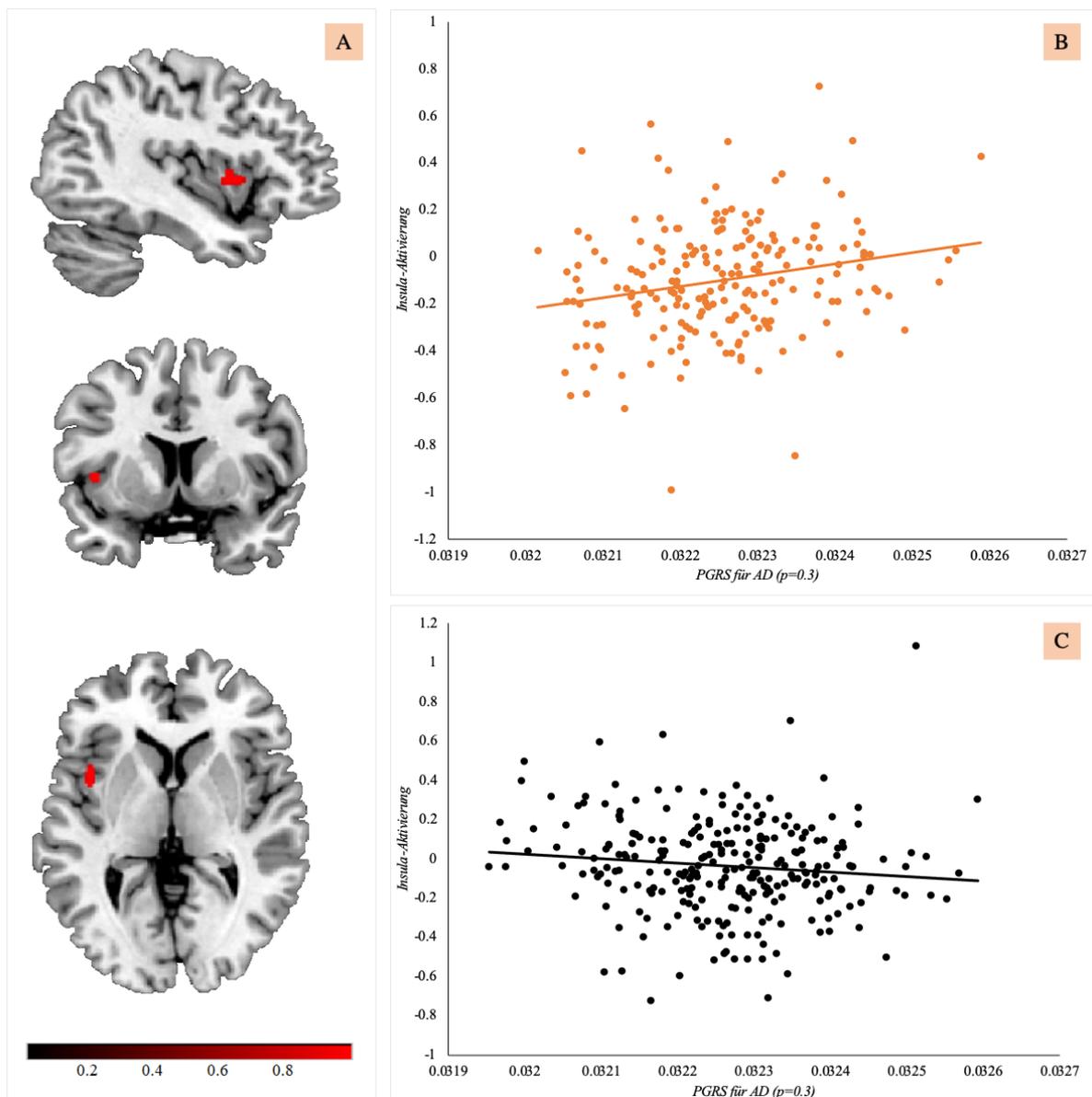
Die ROI-Analyse zeigte keinen Haupteffekt des PGRS oder der Gruppe, jedoch einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen der Gruppe und dem PGRS auf die Insula-Aktivität ($k = 40$ voxel, TFCE (1, 460) = 11517.63, $p_{\text{FWE}} = 0.041$, $x = -42$, $y = 8$, $z = 2$). Anhand von post-hoc t-Tests ließ sich die Richtung des Effekts differenzieren. Bei Depressiven ist dieser positiv assoziiert. Je höher der PGRS, desto höher ist die Insula-Aktivität ($k = 42$ voxel, TFCE (1, 460) = 146.39, $p_{\text{FWE}} = 0.039$, $x = -42$, $y = 2$, $z = 0$). Bei den Kontrollprobanden hingegen ist der Zusammenhang negativ, d.h. je höher der PGRS, desto niedriger die Insula-Aktivität ($k = 52$ voxel, TFCE (1, 460) = 140.53, $p_{\text{FWE}} = 0.033$, $x = -40$, $y = 12$, $z = 0$). Die Ergebnisse sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Abbildung 2: Insula-Aktivierung in Abhängigkeit von PGRS und Gruppe

A: Sagittale ($x = -41$), koronare ($y = 8$), und axiale ($z = 3$) Ansicht des signifikanten Clusters in der ROI Analyse der Insula (Interaktionseffekt Gruppe und PGRS)

B: Zusammenhang zwischen PGRS für AD und β -Aktivierung der Insula in der Gruppe MDD am Peak Voxel im t -Kontrast ($x = -42, y = 2, z = 0$)

C: Zusammenhang zwischen PGRS für AD und β -Aktivierung der Insula in der Gruppe HC am Peak Voxel im t -Kontrast ($x = -40, y = 12, z = 0$)



Anmerkungen: PGRS für AD = Polygener Risikoscore für Angsterkrankungen; MDD = Major Depression Disorder ($n = 207$); HC = Kontrollproband*innen ($n = 263$); Insula-Aktivierung auf Grundlage der Kontrastbilder „Formen vs. Gesichter“ des Gesichts-Matching-Paradigmas in der fMRT

Um die Assoziation zwischen Insula-Aktivität und Ängstlichkeit (gemessen am STAI-T) wiederum zu überprüfen, wurde im Anschluss eine partielle Korrelationsanalyse getrennt für die Kontrollprobanden und die Gruppe der MDD berechnet. Diese ergab keine signifikanten Ergebnisse, aber Hinweise auf die entgegengesetzte Richtung des Zusammenhangs (für gesunde Kontrollen: $r = -0.013, p = 0.838$; für MDD: $r = 0.17, p = 0.809$).

Mögliche Effekte auf die Aktivität der Amygdala oder des mPFC konnten nicht beobachtet werden.

3.4.2. Einfluss des Remissionsgrads

Innerhalb des Patientensamples wurden Depressive mit akuter oder teilremittierter Symptomatik und vollremittierte Patient*innen verglichen.

In der whole brain Analyse ergaben sich für den F-Kontrast (Interaktionseffekt Remission und PGRS) zwei signifikante Cluster mit Bezug zum rechten Precuneus, sodass zur Interpretation gerichtete t-Kontraste berechnet wurden. Diese ergaben, dass der Effekt von der Gruppe der akut Erkrankten getrieben wurde (s. **Tabelle 4**).

Tabelle 4: Whole-brain-Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Einfluss des Remissionsgrads in der Gruppe der Depressiven: Ergebnisse der whole-brain-Analyse

Gehirnregion	Koordinaten (mm)			k	TFCE (Freiheitsgrade)	p-Wert
	x	y	z			
<i>F-Kontrast: Interaktionseffekt Remission und PGRS</i>						
Precuneus rechts	24	-68	36	28	92825.82 (1, 194)	0.046
	2	-48	64	11	90744.62 (1, 194)	0.049
<i>t - Kontrast: akut PGRS positiv</i>						
Precuneus rechts	20	-72	38	28	67.63 (1, 914)	0.001
	2	-48	64	11	84.19 (1, 194)	<0.001
<i>t-Kontrast: remittiert PGRS negativ</i>						
Precuneus rechts	24	-70	36	27	42.32 (1, 194)	0.003

Anmerkungen: Berichtet werden Regionen, deren Anteil am signifikanten Cluster min. 4% war. PGRS = polygener Risikoscore für Angsterkrankungen; k = Clustergröße; TFCE = threshold-free cluster enhancement

In den ROI Analysen konnten keine Effekte auf die Aktivität der Amygdala oder der Insula gezeigt werden.

Bei Betrachtung des mPFC wurde auch hier kein Haupteffekt des PGRS oder des Remissionsgrads, aber ein statistisch auffälliger Interaktionseffekt zwischen den beiden Faktoren gefunden. In der Gruppe der akut depressiven Proband*innen ist die Assoziation erwartungsgemäß positiv, bei den remittierten Proband*innen negativ. (siehe **Tabelle 5** und **Abbildung 3**).

Tabelle 5: ROI-Ergebnisse der Subgruppenanalyse (mPFC)

Einfluss des Remissionsgrads in der Gruppe der Depressiven: Ergebnisse der ROI - Analyse mPFC

Kontrast	Koordinaten			<i>k</i>	TFCE (Freiheitsgrade)	<i>p</i> -Wert
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>			
F - Kontrast: Interaktionseffekt Remission und PGRS	52	38	20	11	23644.26 (1, 194)	0.046
t - Kontrast: akut PGRS positiv	44	54	10	111	296.94 (1, 194)	0.017
t - Kontrast: remittiert PGRS negativ	-52	26	32	14	238.56 (1, 194)	0.039

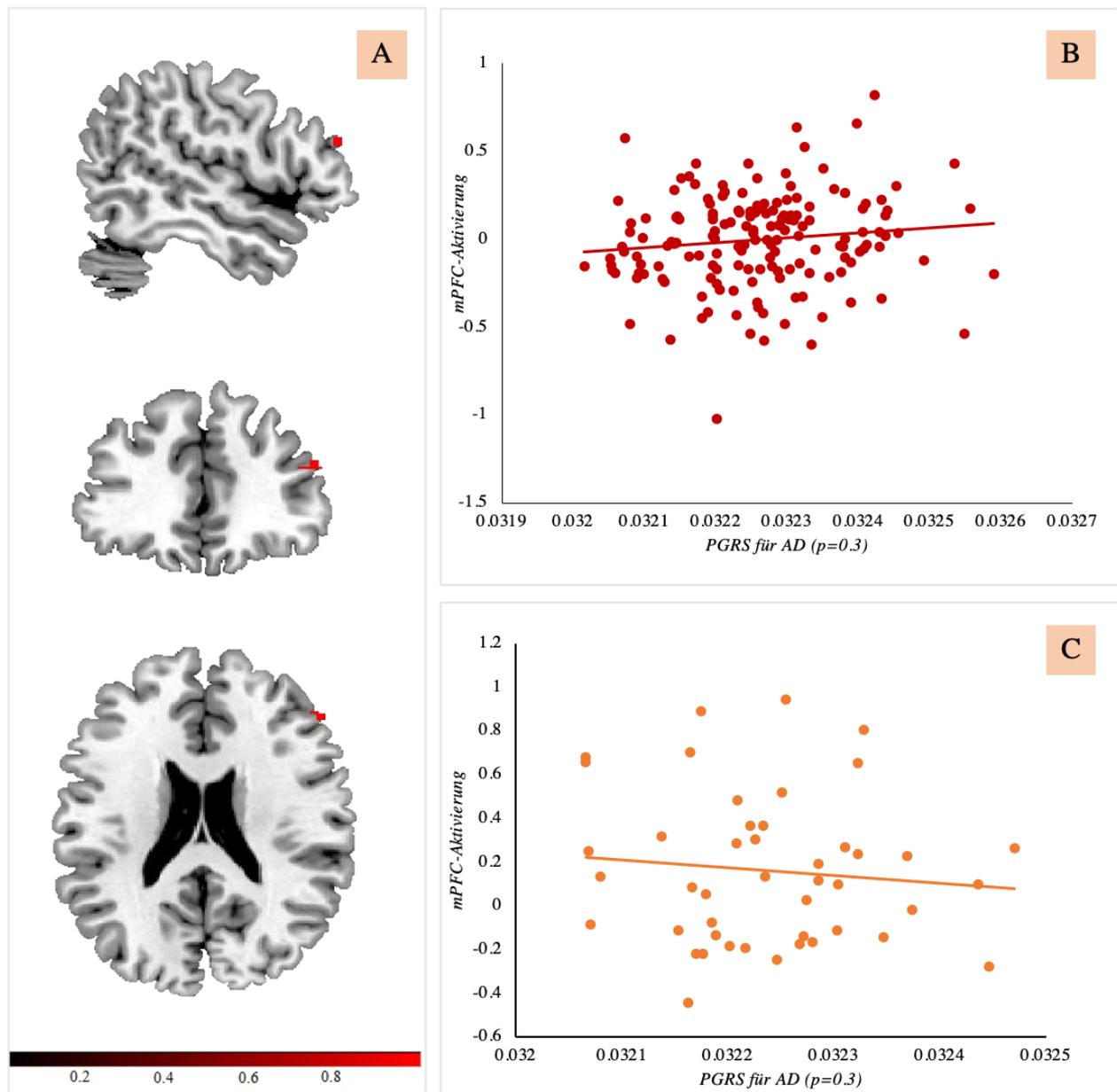
Anmerkungen: mPFC = mediopräfrontaler Kortex; PGRS = polygener Risikoscore für Angsterkrankungen; k = Clustergröße; TFCE = threshold-free cluster enhancement

Abbildung 3: mPFC-Aktivierung in Abhängigkeit von PGRS und Remissionsgrad

A: Sagittale ($x = 52$), koronare ($y = 38$) und axiale ($z = 22$) Ansicht des signifikanten Clusters in der ROI Analyse des mPFC (Interaktionseffekt Remissionsgrad und PGRS)

*B: Zusammenhang zwischen PGRS für AD und β -Aktivierung des mPFC in der Subgruppe akut erkrankter Patient*innen am Peak Voxel im t -Kontrast ($x = 44$, $y = 54$, $z = 10$)*

*C: Zusammenhang zwischen PGRS für AD und β -Aktivierung des mPFC in der Subgruppe vollremittierter Patient*innen am Peak Voxel im t -Kontrast ($x = -52$, $y = 26$, $z = 32$)*



Anmerkungen: mPFC = Mediopräfrontaler Kortex; PGRS für AD = Polygener Risikoscore für Angsterkrankungen; B: Akut erkrankte Patient*innen ($n = 163$), C: Vollremittierte Patient*innen ($n = 45$)

3.4.3. Einfluss einer komorbiden Angsterkrankung

Posthoc wurde eine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt, um den Einfluss einer komorbiden Angsterkrankung unter den Depressiven bewerten zu können. Diese ergab keine relevanten Ergebnisse bezüglich des Effekts einer komorbiden Angsterkrankung, des PGRS oder einer Interaktion, sodass die Bedeutung einer solchen Komorbidität im vorliegenden Sample für diese Analysen als gering erachtet werden kann.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war, durch Aufdecken von Zusammenhängen des polygenetischen Risikos für Angsterkrankungen mit Ängstlichkeit sowie mit aversiver Stimulusverarbeitung bei Depression, einen Beitrag zum besseren Verständnis der Psychopathologie beider Störungsbilder zu leisten. Die Ergebnisse können zur weiteren Erforschung relevanter Mechanismen und schlussendlich deren Umsetzung in den klinischen Alltag dienen.

Für die Untersuchung von Assoziationen mit Trait-Ängstlichkeit wurde der Summenwert des STAI-T herangezogen.

Als für die Emotionsverarbeitung relevante Hirnareale wurden die Amygdala, die Insula und der mPFC beobachtet. Es wurde die neuronale Aktivierung in diesen Regionen während eines emotionalen Gesichts-Matching-Paradigmas zu Emotionsverarbeitung im fMRT untersucht. Die Stichprobe (n=470) umfasste Patient*innen mit MDD und gesunde Kontrollen. Es ergaben sich folgende relevante Ergebnisse:

4.1.1. Assoziationen zwischen PGRS und Ängstlichkeit

Wie zu Beginn angenommen, konnte ein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen dem PGRS für AD und Trait-Ängstlichkeit nachgewiesen werden. Die Hypothese 1 kann somit angenommen werden. Der ebenfalls signifikante Interaktionseffekt des PGRS für AD und der Gruppe auf die Ängstlichkeit zeigte sich von der Gruppe der MDD getrieben. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass ein höherer PGRS für AD mit höherer Ängstlichkeit einhergeht, und lassen zudem vermuten, dass eine MDD-Diagnose diesen Effekt moduliert.

Hohe Trait-Ängstlichkeit ist, wie oben beschrieben, vergesellschaftet mit negativen Interpretationsverzerrungen in der emotionalen Verarbeitung. (102) Ähnliche phänotypische Variationen sind bei Angsterkrankungen zu beobachten, sodass eine höhere Trait-Ängstlichkeit als Risikofaktor für Angsterkrankungen vermutet werden kann. Daher ist der positive Zusammenhang der polygenetischen Belastung für AD und Trait-Ängstlichkeit plausibel und untermauert die Aussagekraft der hier berechneten PGRS für AD.

Da die positive Assoziation von der Gruppe der MDD getrieben wurde, kann ein genetisch bedingter Zusammenhang zwischen Angsterkrankungen und Depressionen vermutet werden. Andererseits war die stärkere Assoziation in dieser Gruppe aufgrund der unspezifischen Formulierung des STAI-T (vgl. **4.2.1 Verwendete Instrumente**) zu erwarten: Wie aus der Stichprobencharakteristik (s.o.) hervorgeht, ist die durchschnittliche Trait-Ängstlichkeit in der vorliegenden Studienkohorte in der Gruppe der MDD signifikant höher (STAI-T $m=55.11$) als bei den gesunden Kontrollen (STAI-T $m=33.77$).

4.1.2. Hauptanalyse: MDD vs. HC

Um Assoziationen zwischen dem PGRS für AD und neuronaler Emotionsverarbeitung aufzuzeigen, wurden in der Hauptanalyse zunächst Haupteffekte der Gruppe (MDD vs. HC) sowie des PGRS für AD auf die Aktivierung angstassoziierter Areale untersucht. Außerdem wurde auf Interaktionseffekte geprüft.

Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich allein in der Insula-Aktivierung.

Amygdala

Keine der Analysen ergab statistisch auffällige Ergebnisse bezüglich einer abweichenden Amygdala-Aktivierung.

Das hier verwendete fMRT-Paradigma in Anlehnung an Hariri (54) ist ursprünglich zur Aktivierung und Erforschung der Amygdala konzipiert worden(54) und somit hierfür am besten belegt. In verschiedenen Studien konnte unter Verwendung ähnlicher Paradigmen eine erhöhte Amygdala-Reaktivität mit Trait-Ängstlichkeit(128) sowie Angststörungen(44) in Verbindung gebracht werden. Folglich wurde ein Einfluss des PGRS für AD auf die Amygdala-Aktivität während des Gesichts-Matchings vermutet. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

In der bestehenden Literatur gibt es außerdem konsistente Hinweise auf eine abweichende Amygdala-Aktivierung bei depressiven Störungen. Zum einen ist auch die MDD

gekennzeichnet durch eine verstärkte emotionale Verarbeitung(81), die auf neuronaler Ebene mit einer erhöhter Amygdala-Antwort in Zusammenhang gebracht wurde(5)(44)(129). Zum anderen berichten Individuen mit MDD Defizite in der Emotionsregulation. In fMRT-Studien hierzu wurde eine geringere Reduktion der Amygdala-Aktivität während der Emotionsregulation im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt.(66)

Im Kontrast dazu finden sich auch Indizien auf eine gedämpfte Aktivität der Amygdala während emotionaler Verarbeitung bei schwerer Depression.(43)

Vor diesem Hintergrund wurde ein signifikanter Gruppenunterschied im Vergleich der Gruppen MDD und HC erwartet. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Stichprobe nicht repliziert werden. Möglicherweise spielen hier die Einschlusskriterien eine Rolle. Die Gruppe der MDD setzte sich aus sowohl akut erkrankten als auch vollremittierten Patient*innen zusammen, außerdem wurden Komorbiditäten in der Hauptanalyse nicht berücksichtigt. Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien ist auch durch abweichende fMRT-Paradigmen beeinträchtigt.

Es gibt, kongruent mit den hier angestellten Beobachtungen, auch Berichte über unauffällige Amygdala-Aktivierung bei MDD Patient*innen. In einer Metaanalyse bildgebender Studien bezüglich emotionaler Gesichtsverarbeitung bei MDD wurde nur in 10 von 20 der eingeschlossenen Studien eine abweichende Amygdala-Aktivierung berichtet, während in den anderen Untersuchungen kein signifikanter Gruppenunterschied zu gesunden Kontrollen gefunden wurde.(129)

Neuere fMRT-Studien fokussieren statt auf Gruppenunterschiede zwischen Patient*innen mit AD oder MDD und gesunden Kontrollen eher auf einen dimensional Ansatz, bei dem Symptome beider Diagnosen in ihren Dimensionen untersucht werden. So konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Diagnose eine abweichende Amygdala-Reaktion eher von Symptomen der Ängstlichkeit als von Symptomen einer MDD beeinflusst wurde.(19) Es wurde geschlussfolgert, dass Ängstlichkeit, unabhängig davon, ob ein Individuum die klinische Diagnose einer MDD oder AD erhalten hat, die Amygdala-Aktivierung voraussagen könnte.(19) Dies zu untersuchen war kein Bestandteil der hier durchgeführten Analysen. Es kann jedoch ein Indiz dafür sein, dass die strikte Trennung von Angst- und depressiven Störungen auf neurobiologischer Ebene unsicher ist, und ein dimensionaler Ansatz lohnend sein kann.

Insula

In der ROI-Analyse der Insula war kein relevanter Haupteffekt, dafür jedoch ein statistisch auffälliger Interaktionseffekt des PGRS und der Gruppe (HC vs. MDD) auf die Insula-Aktivität zu beobachten. Der Zusammenhang zeigte sich in der Gruppe der MDD positiv, in der Gruppe der HC negativ: Je höher das genetische Risiko für eine Angsterkrankung, desto höher die Insula-Aktivierung bei den Patient*innen mit Depression; und desto geringer die Insula-Aktivierung bei den gesunden Kontrollen.

Über die Kausalität lässt sich zunächst keine Aussage treffen. Jedoch lassen sich die Befunde möglicherweise als Anhaltspunkt dafür interpretieren, warum Depressive vulnerabler für sowohl Angsterkrankungen als auch für eine höhere Symptomlast der Depression sind: Bei einem höheren genetischen Risiko für Angsterkrankungen zeigt sich außerdem auch eine höhere Insula-Aktivität. Bei gesunden Kontrollprobanden könnte der gegenläufige Zusammenhang, je höher das genetische Risiko, desto niedriger die Insula-Aktivität, einen protektiven Effekt haben.

Wie oben dargestellt (vgl. **1.5.2 Inselrinde (Insula)**), gilt die Insula als anatomisches Korrelat für die Interozeption, also die Wahrnehmung des eigenen Körpers.(26) Es wird angenommen, dass die Interozeption sowohl bei Depression als auch bei Angststörungen verändert ist: Bezüglich der Depression wird vermutet, dass die Körperwahrnehmung eher herabgesetzt ist, während sie bei Angsterkrankungen eher verstärkt sein könnte. Beispielsweise wurde dies durch eine Studie belegt, bei der die Wahrnehmung der eigenen Herzfrequenz beobachtet wurde.(106)

Die hier angestellten Beobachtungen, sowie Ergebnisse anderer Studien(38) lassen aber darauf schließen, dass die Rolle der Interozeption für beide Störungen weitaus komplexer und noch nicht abschließend verstanden ist.

In der bestehenden Literatur gibt es Belege für eine abweichende Insula-Aktivierung bei Depressiven, beispielsweise in einer am hiesigen Institut durchgeführte Metaanalyse zu hirnfunktionellen Veränderungen während der emotionalen Gesichtsverarbeitung aus dem Jahr 2011(129), sowie in neueren Studien, die sich speziell mit der Insula-Aktivität beschäftigen(58). Dieser Effekt konnte für die hier vorliegende Stichprobe nicht direkt repliziert werden. Ein statistisch auffälliger Gruppenunterschied ergab sich lediglich durch den Einfluss des PGRS für AD.

Erhöhte Insula-Aktivität wurde bisher sowohl in Zusammenhang mit Angsterkrankungen(71), als auch in positiver Korrelation mit Trait-Ängstlichkeit(128) beobachtet. Rechnerisch konnte

für das vorliegende Sample keine signifikante Assoziation zwischen der Insula-Aktivierung und Ängstlichkeit (gemessen am STAI-T) belegt werden.

In einer Studie, die Depressionen und Angsterkrankungen in ihrer Kontinuität betrachtet hat, konnte gezeigt werden, dass sich die gesteigerte Insula-Aktivität über beide Diagnosen erstreckte. Außerdem war sie positiv korreliert mit dem Ausmaß der Angst-Symptome, auch bei den Proband*innen mit einer ursprünglichen MDD Diagnose.(88) Diese Befunde weisen ebenfalls darauf hin, dass Angststörungen und Depressionen durch ähnliche neurobiologische Variationen charakterisiert sind und ihre Differenzierung auf dieser Ebene klärungsbedürftig ist.

mPFC

Es konnte kein statistisch auffälliger Haupt- oder Interaktionseffekt der Gruppe oder des PGRS für AD auf die Aktivierung des mPFC demonstriert werden.

Als kortikale Struktur ist der mPFC involviert in kognitive Kontrollfunktionen.(91)

Bei Individuen mit Depressionen wurde die Aktivität des mPFC in bisherigen Studien häufig im Zusammenhang mit selbstbezogener Verarbeitung („self-referential processing“) untersucht. Depressionen sind assoziiert mit einer quantitativ gesteigerten Selbstfokussierung(93), die sich qualitativ durch repetitive Gedanken über negative Aspekte des Selbst auszeichnen(143). Während der Verarbeitung mit Selbstbezug ist bei gesunden Kontrollen im Besonderen der mPFC aktiviert und gilt zusammen mit anderen kortikalen Mittellinienstrukturen als kritische Struktur für diese Prozesse.(94) In der Psychopathologie von Depressionen ist der Zusammenhang von selbstbezogener Verarbeitung und dem mPFC nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise auf sowohl erhöhte(150) als auch verringerte(64) Aktivierung des mPFC bei depressiven Patient*innen.

Abweichende Aktivierungsmuster im Vergleich von MDD und HC konnten hier nicht repliziert werden.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Bedeutung des mPFC für die Angstreaktion(46) und Angststörungen(141) wurde ein signifikanter Einfluss des PGRS für AD erwartet, der ebenfalls nicht bestätigt wurde.

Zusammenfassend kann die Hypothese 2, ein Zusammenhang zwischen dem PGRS für AD und der Aktivierung angstassoziiierter Areale, nur eingeschränkt bestätigt werden. Hinsichtlich der ROIs Amygdala und mPFC muss sie verworfen werden. Belegt werden konnte sie für die

Insula, jedoch stellte sich hier nur der Interaktionseffekt mit der Gruppe als signifikant heraus. Dementsprechend kann Hypothese 3, eine stärkere Assoziation in der Gruppe der Depressiven, für die Insula angenommen werden.

Hypothese 4, die Assoziation der Gehirnaktivität wiederum mit Trait-Ängstlichkeit, konnte für die Insula-Aktivierung allerdings nicht dokumentiert werden.

4.1.3. Subgruppenanalysen

Aufgrund der Heterogenität innerhalb der Gruppe der MDD schienen Subgruppenanalysen sinnvoll: So wurde auf mögliche Einflüsse des Remissionsgrads und komorbider Angsterkrankungen geprüft. Dazu wurde die Gruppe jeweils binär aufgeteilt, und sowohl der Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit als auch der Interaktionseffekt mit dem PGRS für AD auf die Hirnaktivität untersucht.

Einfluss des Remissionsgrads

Es wurden akut erkrankte und teilremittierte Patient*innen (aMDD) mit Patient*innen in Vollremission (rMDD) verglichen.

In einer explorativen whole-brain-Analyse stellte sich ein signifikanter Interaktionseffekt des PGRS und des Remissionsgrads auf ein Cluster mit Bezug zum rechten Precuneus dar.

Bezüglich der Reaktivität von sowohl Amygdala als auch Insula waren die ROI-Analysen ohne Resultat; bezüglich der Reaktivität des mPFC zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in Interaktion mit dem PGRS für AD.

Inwiefern der Remissionsgrad einer Depression Auswirkungen auf die Neurobiologie emotionaler Verarbeitung hat, wird in der veröffentlichten Literatur bisher wenig beleuchtet. Erst einzelne Studien bieten Hinweise dafür, ob die charakteristischen Abweichungen in Insula- bzw. Amygdala-Aktivierung bei Individuen mit MDD ein überdauerndes Merkmal darstellen (Trait-Merkmal) oder lediglich den depressiven Zustand (State-Merkmal) widerspiegeln.

Bei Betrachtung der Insula während interozeptiver Verarbeitung werden Aktivierungsvariationen bei aMDD, jedoch nicht bei rMDD im Gegensatz zu gesunden Kontrollproband*innen beschrieben, sodass vorgeschlagen wird, dass die abweichende Insula-Aktivierung einen Marker für den depressiven Zustand repräsentiert.(146)

Bezüglich der Amygdala-Aktivierung hingegen werden Hinweise auf überdauernde Abweichungen während emotionaler Verarbeitung in remittiertem Zustand berichtet. So war die Amygdala-Reaktivität bei jungen Erwachsenen mit rMDD (63) während einer Aufgabe mit emotionalen Gesichtern im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht, ebenso zeigte sich dieser Effekt in einer anderen Studie bei Frauen mit rMDD(1). Es handelt sich hierbei allerdings nur um einzelne Studien, derzeit bestehen noch keine Metaanalysen zu dieser Fragestellung. Außerdem wurden jeweils rMDD mit HC verglichen, nicht direkt mit aMDD. In den hier angestellten Berechnungen konnte kein Gruppenunterschied zwischen aMDD und rMDD bezüglich der Reaktivität von Insula oder Amygdala gefunden werden.

Bei Betrachtung der mPFC-Aktivierung während der emotionalen Verarbeitung war der Interaktionseffekt zwischen dem PGRS für AD und dem Remissionsgrad statistisch auffällig: Je höher das genetische Risiko für eine Angsterkrankung, desto höher war die Aktivierung des mPFC in der Gruppe der aMDD, und desto geringer war die Aktivierung des mPFC in der Gruppe der rMDD.

Diese Ergebnisse lassen sich möglicherweise so integrieren, dass bei Menschen mit Depressionen und zusätzlich höherem genetischen Risiko für Angsterkrankungen präfrontale Kortexareale sensibler während der Emotionsverarbeitung reagieren als bei denjenigen mit geringerem PGRS für AD.

Während aMDD konsistent mit abweichender mPFC-Aktivität in Verbindung gebracht werden konnte (64)(80)(114), gab es bei Untersuchungen zu rMDD keinen signifikanten Gruppenunterschied zu gesunden Kontrollen während selbstbezogener Verarbeitung.(97) Eine fMRT-Studie zu Emotionsregulation liefert im Gegensatz dazu Anhalt dafür, dass eine pathologische Emotionsregulation, an der der mPFC beteiligt ist, sich in Remission fortsetzt.(66)

In den hier durchgeführten Berechnungen konnte kein Unterschied zwischen aMDD und rMDD gefunden werden. Ein signifikantes Ergebnis ergab sich nur durch den Interaktionseffekt zwischen dem Remissionsgrad und dem PGRS für AD.

Bei Individuen mit Angsterkrankungen werden erhöhte mPFC-Aktivierungen sowohl als neurobiologisches Korrelat für verstärkte Selbstfokussierung im Zusammenhang mit sozialen Ängsten beschrieben(14), sowie auch im Angesicht einer Bedrohung beobachtet(17). Bei Betrachtung der Angstreaktion von Individuen gemäß ihrer Trait-Ängstlichkeit korrelierte die Trait-Ängstlichkeit mit der Aktivität des mPFC während der langsamen Angstreaktion. Die

langsame Angstreaktion involviert, im Gegensatz zur schnellen Angstreaktion auf unmittelbare Bedrohungen, kortikale kognitive Prozesse.(46)

Für das hier vorliegende Sample konnte gezeigt werden, dass die Trait-Ängstlichkeit mit dem PGRS für AD positiv korreliert (s.o.). Dass der PGRS für AD, abhängig vom Remissionsgrads der Depression, auch die mPFC-Aktivität moduliert, untermauert die Aussagekraft der PGRS für AD bezüglich Ängstlichkeit und assoziierter Neurobiologie.

Eine weitere Überlegung zur Kausalität könnte sein, dass Individuen mit einem höheren PGRS für AD stärkere kognitive Defizite während der akuten Depression aufweisen. In einer aktuellen fMRT-Studie zu depressiven und bipolaren Störungen konnte ein Zusammenhang zwischen mPFC-Aktivierung und kognitiven Beeinträchtigungen hergestellt werden: Eine stärkere Deaktivierung des mPFC als Bestandteil des Ruhezustandsnetzwerk bei Einschalten des Arbeitsgedächtnisses war assoziiert mit besserer kognitiver Funktion bei gesunden Kontrollen, während Proband*innen mit MDD oder bipolarer Störung eine signifikant verringerte Deaktivierung während der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnis zeigten.(15) Die hier angestellten Berechnungen erlauben kein Rückschluss auf die kognitive Funktion. Dass sich in der Gruppe der aMDD in Abhängigkeit vom PGRS für AD eine erhöhte mPFC-Aktivität zeigte, könnte diese Annahme trotzdem stützen.

Der Precuneus ist als posteriorer Kortexanteil des medialen Parietallappens, ebenso wie der mPFC, Bestandteil des Ruhezustandsnetzwerk (englisch: default mode network).(139)

In der whole-brain-Analyse zeigte sich der signifikante Interaktionseffekt auf seine Aktivierung vergleichbar mit der Aktivierung des mPFC: Je höher der PGRS für AD, desto höher war auch die Aktivierung des rechten Precuneus in der Gruppe der aMDD, und desto geringer war sie in der Gruppe der rMDD. Dieser zufällige Befund ist entsprechend der beschriebenen Konnektivität von Precuneus und mPFC(31) plausibel.

Einfluss einer komorbiden Angsterkrankung

Entgegen den Erwartungen zeigte das Vorliegen einer komorbiden Angsterkrankung keine Bedeutung hinsichtlich der Aktivierung von Amygdala, Insula oder mPFC.

Wie bereits beschrieben, spielen diese Areale gemäß aktueller Studienlage in der Pathophysiologie von Angsterkrankungen eine zentrale Rolle. Demnach wurde vermutet, dass die Diagnose einer komorbiden Angsterkrankung Einfluss auf ihre Reaktivität während der

emotionalen Verarbeitung zeigen würde. Diese These konnte nicht bestätigt werden. Ebenfalls gab es keine relevanten Interaktionseffekte mit dem PGRS für AD.

In Hypothese 5 wurde angenommen, dass Effekte in der Gruppe der MDD durch eine komorbide Angststörung und akute Symptomatik (im Vergleich zur Remission) verstärkt würden. Diese Vermutung kann größtenteils verworfen werden.

Eine komorbide Angsterkrankung scheint in der vorliegenden Stichprobe keine Bedeutung für die Aktivierung angstassoziierter Areale zu haben.

Ausschließlich hinsichtlich des mPFC kann postuliert werden, dass seine Reaktivität durch akute Symptomatik und Vollremission in Zusammenspiel mit dem PGRS für AD moduliert wird. Über kausale Zusammenhänge können nur Vermutungen angestellt werden. Möglicherweise besteht eine Beziehung zu abweichender mPFC-Aktivität bei angsterkrankten oder ängstlichen Menschen. Denkbar wäre auch, dass die Ergebnisse auf schwerere kognitive Defizite bei Menschen mit polygenetischem Risiko für Angsterkrankungen während einer depressiven Episode hindeuten.

4.2. Beurteilung der Methoden

4.2.1. Fragestellung

PGRS sind besonders im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen Bestandteil der aktuellen Forschung und versprechen einen Fortschritt für das Verständnis ihrer Ätiologie und Pathogenese. Für Angsterkrankungen wurden PGRS bisher zwar berechnet, jedoch noch nicht umfangreich mit phänotypischen und hirnfunktionellen Veränderungen in Zusammenhang gebracht. Untersuchungen dieser Assoziationen sind notwendig, um die Aussagekraft der PGRS für AD zu evaluieren. Nur dann kann die klinische Translation der PGRS für AD gelingen. In dieser Arbeit soll ein Beitrag zu dieser Aufgabe geleistet werden.

4.2.2. Stichprobe

Es konnten nach sorgfältiger Wahl von Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 470 Proband*innen eingeschlossen werden, darunter 263 gesunde Kontrollen und 207 Patient*innen mit MDD. Die vorliegende Stichprobe ist somit ausreichend groß. Durch ein umfangreiches Screening und die Durchführung von ausführlichen Diagnosegesprächen unter standardisierten Bedingungen (SKID I) ergibt sich eine hohe Repräsentativität und

Vergleichbarkeit. In der Studie, aus dem die Stichprobe stammt, wurde allerdings nur SKID I als Diagnostik verwendet, sodass Achse II Störungen keine Berücksichtigung finden.

Alle Proband*innen meldeten sich freiwillig zur Teilnahme und erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung, sodass eine Selektionsverzerrung bedacht werden muss.

Für die Berechnungen wurden einige Kontrollvariablen aufgenommen. Es wurde stets für Alter und Geschlecht kontrolliert, außerdem wurden die Komponenten der multidimensionalen Skalierung (MDS) als Maß für die Populationsstratifizierung berücksichtigt. Somit wurde einer Konfundierung vorgebeugt.

Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass keine Stichprobe mit reinen Angsterkrankungen als psychopathologische Gruppe untersucht wurde. Diese Herangehensweise wäre für die Evaluierung von PGRS für AD möglicherweise naheliegender gewesen. Allerdings konnten durch die Verwendung eines Samples mit MDD-Patient*innen gleichzeitig Interaktionen beider Störungsbilder beleuchtet werden.

Die Gruppe der MDD ist sehr heterogen. Es wurden sowohl Depressive mit als auch ohne Komorbiditäten eingeschlossen, sowie akut erkrankte und voll remittierte Patient*innen. Um mögliche Effekte zu eruieren, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Hier wurden zusätzliche Kontrollvariablen eingefügt: Zum einen wurde der mögliche Einfluss einer medikamentösen Therapie bedacht (Medikationsindex), sowie für potenzielle Effekte der signifikanten Gruppenunterschiede im CTQ und in der Gesamtdauer stationärer Aufenthalte zwischen aMDD und rMDD kontrolliert. Obwohl es hier auch einen signifikanten Unterschied bezüglich des Intelligenzquotienten (IQ) gab, wurde dieser nicht als Variable aufgenommen. Es lässt sich vermuten, dass die kognitiven Einschränkungen als Symptom der akut Erkrankten zum schlechteren Abschneiden im MWT-B (s.o.) geführt haben, auf dem die IQ-Berechnungen beruhen.

Eine explorative Subgruppenanalyse hinsichtlich der Bedeutung einer komorbiden Angsterkrankung blieb ohne Ergebnis. Möglicherweise spielt auch hier die Heterogenität der Gruppen eine Rolle: alle Angsterkrankungen nach DSM-IV wurden gemeinsam betrachtet.

4.2.3. Verwendete Instrumente

Relevant für die hier durchgeführten Berechnungen waren im Besonderen das SKID-I als Fremdbeurteilungsverfahren zur Diagnose der MDD, sowie das STAI-T als Selbstbeurteilungsverfahren zur Quantifizierung der Trait-Ängstlichkeit.

Das SKID-I gilt als valides Instrument mit durchschnittlichen Werten von 85% Sensitivität und 92% Spezifität für die Diagnose einer Depression. (104) Die Interviews wurde von geschultem Personal durchgeführt.

Schwierigkeit aller Selbstbeurteilungsinstrumente, dazu gehört auch das STAI, ist die Manipulierbarkeit. Tendenziell wird die Antwort eher in Richtung sozial erwünschten Verhaltens korrigiert.(65) Dennoch haben sich Fragebögen in der psychiatrischen Forschung aufgrund ihrer hohen Effizienz und Praktikabilität durchgesetzt.

Das STAI ist seit Jahrzehnten ein häufig eingesetzter Fragebogen auf dem Gebiet der Angstforschung.(126) Eine aktuelle Metaanalyse schlägt allerdings vor, STAI-T statt als Quantifizierung von Trait-Ängstlichkeit eher als nicht-spezifisches Maß für negative Affekte anzusehen. Grund dafür war, dass Individuen mit Depressionen signifikant höhere STAI-T-Scores aufwiesen als diejenigen mit Angststörungen und somit das STAI-T möglicherweise Trait-Ängstlichkeit nicht ausreichend diskriminieren kann.(72) Auch in der hier verwendeten Stichprobe zeigten sich in der Gruppe der MDD im Vergleich zur Gruppe der HC signifikant höhere STAI-T-Summenwerte (s. **Tabelle 1**).

Als weiteres Selbstbeurteilungsinstrument wurde der Summenwert des CTQ zur Objektivierung der kindlichen Missbrauchserfahrung in der Subgruppenanalyse verwendet. Hier besteht darüber hinaus die Problematik, dass Inhalte retrospektiv verzerrt erinnert werden können.(52)

Für die Berechnungen weniger relevant, jedoch in der Stichprobencharakteristik aufgeführt, sind zudem der BDI und der MWT-B als Grundlage der IQ Berechnung. Der BDI ist ein effizienter, erprobter Fragebogen zur Messung der Depressionsschwere sowie zur Diskriminierung zwischen Depressiven und nicht Depressiven.(142) Die Werte aus der Stichprobenbeschreibung bestätigen dies. Bezüglich des MWT-B wird in der Literatur kritisiert, dass nur die verbale Intelligenz berücksichtigt und der Gesamt-IQ überschätzt wird.(119) Jedoch ist die Vergleichbarkeit der IQ-Werte innerhalb der Stichprobe gegeben.

Für STAI-T, CTQ und BDI liegen in der vorliegenden Stichprobe hohe Werte für die innere Konsistenz (Cronbach's α) vor, sodass von einer hohen Reliabilität auszugehen ist.

4.2.4. PGRS

Die Berechnung der PGRS für AD auf den verschiedenen Signifikanzniveaus erfolgte auf Grundlage der Metaanalyse von Otowa(101). Zum Zeitpunkt der Berechnung ist diese mit einer Stichprobe von 18.186 die größte GWAS zu Angsterkrankungen.

Die Auswahl des PGRS für AD, hier wurde der mit dem Schwellenwert $p=0.3$ gewählt, wurde rechnerisch mit der gleichen Stichprobe begründet, in dem hinterher der Effekt des PGRS für AD analysiert wurde. Ein besseres Vorgehen wäre, einen PGRS auszuwählen, der in der Literatur bereits mit Ängstlichkeit in Verbindung gebracht werden konnte, und dies dann in der vorliegenden Stichprobe zu verifizieren. Allerdings gibt es zu diesem Zeitpunkt zu wenig bestehende Literatur zu PGRS für AD, sodass sich für diese Methode entschieden wurde.

Der PGRS stellt eine rein statistische Einheit dar. Folglich ist unbekannt, welche biologischen, psychologischen oder sozialen Mechanismen den Phänotypen letztendlich beeinflussen. Gerade deshalb besteht hier eine große Forschungslücke, die es zu füllen gilt.

4.2.5. MRT-Daten

In der zugrunde liegenden MRT Studie war ein einheitliches Messprotokoll gewährleistet. Alle Probanden wurden am gleichen MRT-Gerät gemessen, sodass die Aktivierungswerte durch die hohe Bildqualität gut auswertbar und innerhalb der Stichprobe vergleichbar waren. Durch explorative whole-brain Analysen wurde gewährleistet, dass auch Areale, für die keine Assoziation mit Angst vermutet wurde, mitbetrachtet wurden. Für alle Untersuchungen wurde mit TFCE kontrolliert. Hierbei handelt es sich um eine bewährte Korrekturmethode für multiples Testen.(124)

Für die Erforschung der emotionalen Verarbeitung, wie auch hier, ergibt sich generell das Problem der künstlichen Manipulation durch die kontrollierte Studie. Die emotionale Verarbeitung wird unter unnatürlichen Bedingungen beobachtet und ausgewertet.

Ebenso sollte bei der fMRT Erforschung von Angsterkrankungen bedacht werden, dass die MRT-Untersuchung generell eine ungewohnte, beängstigende Situation sein kann. Durch ausführliche Aufklärung und regelmäßige Kommunikation während der Messung über eine Gegensprechanlage wurde diesem Umstand vorgebeugt.(133)

Zur Untersuchung der emotionalen Verarbeitung wurde ein Gesichts-Matching Paradigma gewählt. Es beruht auf einem Vorbild nach Hariri(54) und hat sich im Zusammenhang mit Angst und Angststörungen in der bestehenden Literatur bewährt (s.o.). Hier muss berücksichtigt werden, dass das Paradigma Aufgaben-basiert, und somit durchaus von Stimmung und Motivation abhängig ist. Besonders bei Patient*innen mit MDD kann dies ein limitierender Faktor sein. Außerdem ist die Retest-Reliabilität der BOLD-Signale während der Gesichts-Matching Aufgabe nicht gut belegt.(120)

Bezüglich der ROI-Analysen muss beachtet werden, dass der mPFC in seiner Ganzheit betrachtet wurde. In anderen Studien wurde demonstriert, dass Subregionen des mPFC unterschiedliche Aktivierungsmuster aufweisen.(83) Es gibt bisher keine konsistente Definition des mPFC per se oder seiner Subregionen. In der Literatur ist eine Unterteilung in den dorsalen ($z > 10$) und ventralen ($z < 10$) mPFC geläufig(99), es wird jedoch auch eine Unterteilung in dorsomedial, medial und ventromedial vorgeschlagen(64). Um die Aktivität des mPFC weiter zu analysieren, bedarf es einer einheitlichen Definition.

4.3. Fazit und Ausblick

4.3.1. PGRS für AD

Die vorliegenden Ergebnisse dokumentieren die Aussagekraft der PGRS für AD, berechnet auf Grundlage der GWAS-Metaanalyse von Otowa(101). Es konnte eine signifikant positive Assoziation zwischen dem PGRS für AD und dem STAI-T als Maß für Ängstlichkeit demonstriert werden. Dass der PGRS für AD Einfluss auf die Insula-Aktivierung in Abhängigkeit einer MDD-Diagnose, sowie auf die mPFC-Aktivierung in Abhängigkeit des Remissionsgrads innerhalb der Gruppe der MDD hat, festigt die Annahme, dass die berechneten PGRS für AD Aussagewert über nicht nur Ängstlichkeit, sondern auch über die Aktivierung angstassoziiierter Hirnareale aufweisen.

Aktuell sind PGRS für AD nur Gegenstand der Forschung. Sie geben Aufschluss darüber, welche Genvarianten mit dem Phänotypen assoziiert sind und können dazu dienen, Fälle von Kontrollen auf Bevölkerungsebene zu unterscheiden(125). Bisher können PGRS noch keine Informationen auf individueller Ebene bieten, weder zum Status der Erkrankung (ob sie vorhanden ist, oder nicht), noch zum Erkrankungsrisiko oder -verlauf.(45) Allerdings zeigen einige andere PGRS, zum Beispiel Berechnungen für Schizophrenie(21) oder Adipositas(68), schon großes Potential für ihre Nützlichkeit in der Klinik. Sie könnten das Erkrankungsrisiko voraussagen und somit frühe klinische Präventionsmaßnahmen ermöglichen. Für Angsterkrankungen besteht hier noch ein großer Forschungsbedarf. Die Erkenntnisse über andere Erkrankungen zeigen, dass es für die Klinik lohnend ist, in die Erforschung und Optimierung der PGRS zu investieren.

Um die Relevanz der PGRS genauer darzustellen, wären Studien sinnvoll, bei denen der Fokus auf Individuen mit Angsterkrankungen und den Vergleich mit gesunden Kontrollen gelegt wird. Hier besteht die Herausforderung, dass zum einen eine Angsterkrankung selten isoliert

auftritt, und gleichzeitig die unterschiedlichen Angsterkrankungen aufgrund ihrer Heterogenität auch differenziert betrachtet werden müssten.(67) Des Weiteren muss immer berücksichtigt werden, dass Angst und Ängstlichkeit physiologische Merkmale des Menschen sind und auch bei gesunden Kontrollen variieren.(102)

Weiterhin kann aber auch die Betrachtung mehrerer psychischer Erkrankungen, wie Depressionen und Angsterkrankungen, hilfreich sein, da beide Erkrankungen sowohl genetisch als auch phänotypisch ein Kontinuum darstellen und häufig komorbid auftreten.

Damit die zeitliche Entwicklung des Einflusses von PGRS für AD auf Ängstlichkeit, Gehirnaktivität sowie gestellte AD-Diagnosen untersucht werden kann, wäre ein longitudinales Studiendesign notwendig. Nur so könnte der Einfluss des Remissionsgrads bei MDD offengelegt werden, der durch die vorliegenden Ergebnisse angedeutet wird. Auf diese Weise wären auch Rückschlüsse auf Zusammenhänge mit Umwelteinflüssen möglich. Wie oben beschrieben, wird die Ätiologie von Angsterkrankungen durch ein Zusammenspiel von Genetik und Umwelt erklärt.

4.3.2. Depression und Angsterkrankungen

In dieser Arbeit wurde in einem Sample aus Individuen mit Depressionen und gesunden Kontrollen der Einfluss des PGRS für AD untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse stützen die These, dass Depressionen und Angsterkrankungen eng miteinander in Beziehung stehen. Das signifikante Ergebnis bezüglich der Insula-Aktivierung ergab sich nur durch den Interaktionseffekt zwischen der MDD-Diagnose und dem PGRS für AD.

Die Befunde harmonieren mit der bestehenden Literatur zu Schnittstellen von Angststörungen und Depressionen. Einerseits demonstrieren Analysen zur Genetik, darunter eine Metaanalyse von GWAS(7), dass MDD und AD eine hohe genetische Korrelation aufweisen. Andererseits gibt es Gemeinsamkeiten auf neurobiologischer Ebene: Sowohl in der fMRT-Forschung zu Angst-, als auch zu depressiven Störungen werden aberrante Aktivierungsmuster in limbischen Strukturen wie Amygdala(42)(129) und Insula(88), sowie in kortikalen Arealen, wie dem mPFC(15)(141), berichtet.

Es ist also bis dato ungewiss, ob Depressionen und Angsterkrankungen durch ähnliche neurobiologische Variationen charakterisiert sind, oder ob sie sich in ihrer Neurobiologie relevant unterscheiden.(88) Es gibt zunehmend Anzeichen für gemeinsame phänotypische(73), genetische(7) und neurobiologische Kontinuität(88) beider Erkrankungen. Auch andere Autoren schlagen bereits vor, dass die aktuellen klinischen Diagnosen möglicherweise nicht

die zugrundeliegenden krankheitsverursachenden Prozesse reflektieren.(7) Viele Studien fokussieren bisher auf eine einzelne Diagnose oder den direkten Vergleich zwischen beiden Diagnosen. Hier gibt es viele vielversprechenden Befunde zu hirnfunktionellen Abweichungen, allerdings zeigen sich auch immer wieder Widersprüche: Auch in dieser Arbeit konnte beispielsweise die oft belegte abweichende Amygdala-Aktivierung während der emotionalen Verarbeitung bei MDD nicht repliziert werden.

Zukünftig können Ansätze von Vorteil sein, die neurobiologische Korrelate beider Diagnosen in ihrer Kontinuität untersuchen. So könnte eine Einteilung der Gruppen nicht nach nebeneinander vorkommenden Diagnosen, sondern auf ängstlichen und depressiven Symptomclustern basierend, sinnvoll sein, wie zum Beispiel schon in einer Studie von Dobson et al. (2021)(35) vorgeführt wurde. Dies würde die Forschungsarbeit in Angesicht der hohen Komorbiditäten zwischen Depressionen und Angststörungen vielleicht sogar erleichtern.

Zusammenfassend war Ziel dieser Arbeit, zur Erforschung der Relevanz von PGRS für AD beizutragen, im Besonderen bei Individuen mit Depressionen. MDD-Patient*innen mit hohem genetischem Risiko für AD zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Insula-Reaktivität während der Emotionsverarbeitung, sowie diejenigen in akuter Depression im Vergleich zu Remittierten eine erhöhte mPFC-Aktivität.

Zum einen untermauern die Befunde die Relevanz der Insula für Angst und Angsterkrankungen. Zum anderen können die Ergebnisse eine Vulnerabilität für stärkere Symptomlast implizieren. Möglicherweise kann eine Konsequenz sein, dass in der Klinik bei Individuen mit Depressionen sensibler auf Angststörungen geprüft werden sollte. Vielleicht wäre langfristig ein genetisches Screening mithilfe der PGRS für AD in dieser Gruppe sinnvoll. Folglich könnten schneller und effektiver Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen für komorbide Angststörungen, sowie eine engmaschigere therapeutische Betreuung der Depression eingeleitet werden. Die kategorische Trennung von Angststörungen und Depressionen sollte außerdem in der Zukunft reevaluiert werden. Sowohl neurobiologische Forschung als auch genetische Forschung in Form von PGRS können dazu beitragen, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der zugrunde liegenden Prozesse beider Diagnosen offen zu legen.

5. Literaturverzeichnis

1. Albert K, Gau V, Taylor WD, Newhouse PA. Attention bias in older women with remitted depression is associated with enhanced amygdala activity and functional connectivity. *J Affect Disord.* 2017;210:49–56.
2. Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, Heilbronner U, et al. Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: A genome-wide association study. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(1):65–74.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5).* Washington DC; 2013.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV).* Washington DC; 1994.
5. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: A functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry.* 2005;57(10):1079–1088.
6. Andrade LH, Alonso J, Mneimneh Z, Wells JE, Al-Hamzawi A. Barriers to Mental Health Treatment: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychol Med.* 2014;44(6):1303–1317.
7. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (80-).* 2018;360(6395).
8. Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S, et al. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *J Affect Disord.* 2016;189:224–232.
9. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychol Bull.* 2007;133(1):1–24.
10. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013;43(5):897–910.
11. Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental Epidemiology of Anxiety Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2012;21(3):457–478.
12. Berglund MM, Hipskind PA, Gehlert DR. Recent Developments in Our Understanding of the Physiological Role of PP-Fold Peptide Receptor Subtypes. *Exp Biol Med.*

- 2003;228(3):217–244.
13. Bernstein P, Ph D, Fink L, Foote J, Lovejoy M, Ruggiero J. Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect. *Psychiatry Interpers Biol Process*. 1994;147:1132–1136.
 14. Boehme S, Miltner WHR, Straube T. Neural correlates of self-focused attention in social anxiety. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;10(6):856–862.
 15. Breukelaar IA, Erlinger M, Harris A, Boyce P, Hazell P, Grieve SM, et al. Investigating the neural basis of cognitive control dysfunction in mood disorders. *Bipolar Disord*. 2020;22(3):286–295.
 16. Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder-A meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:260–280.
 17. Buff C, Brinkmann L, Neumeister P, Feldker K, Heitmann C, Gathmann B, et al. Specifically altered brain responses to threat in generalized anxiety disorder relative to social anxiety disorder and panic disorder. *NeuroImage Clin*. 2016;12:698–706.
 18. Buhle JT, Silvers JA, Wager TD, Lopez R, Onyemekwu C, Kober H, et al. Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 2014;24(11):2981–2990.
 19. van den Bulk BG, Meens PHF, van Lang NDJ, de Voogd EL, van der Wee NJA, Rombouts SAR, et al. Amygdala activation during emotional face processing in adolescents with affective disorders: The role of underlying depression and anxiety symptoms. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(JUNE):1–13.
 20. Bunford N, Kujawa A, Fitzgerald KD, Monk CS, Phan KL. Convergence of BOLD and ERP measures of neural reactivity to emotional faces in children and adolescents with and without anxiety disorders. *Biol Psychol*. 2018 Apr;134:9–19.
 21. Calafato MS, Thgesen JH, Ranlund S, Zartaloudi E, Cahn W, Crespo-Facorro B, et al. Use of schizophrenia and bipolar disorder polygenic risk scores to identify psychotic disorders. *Br J Psychiatry*. 2018;213(3):535–541.
 22. Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet*. 2016;17(7):392–406.
 23. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374–381.

24. Coleman JRI, Lester KJ, Keers R, Munafò MR, Breen G, Eley TC. Genome-wide association study of facial emotion recognition in children and association with polygenic risk for mental health disorders. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(7):701–711.
25. Cooney RE, Atlas LY, Joormann J, Eugène F, Gotlib IH. Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: Is neutral really neutral? *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2006;148(1):55–59.
26. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:655–666.
27. Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:59–70.
28. Cramer V, Torgersen S, Kringle E. Quality of life and anxiety disorders: A population study. *J Nerv Ment Dis.* 2005;193(3):196–202.
29. Craske MG, Stein MB. Seminar Anxiety. *Lancet.* 2016;388(10063):3048–3059.
30. Cui H, Zhang B, Li W, Li H, Pang J, Hu Q, et al. Insula shows abnormal task-evoked and resting-state activity in first-episode drug-naïve generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2020;37(7):632–644.
31. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(2):938–956.
32. Das S, Forer L, Schönherr S, Sidore C, Locke AE, Kwong A, et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet.* 2017;48:1284–1287.
33. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress.* 2019;11:100191.
34. Dickie EW, Armony JL. Amygdala responses to unattended fearful faces: Interaction between sex and trait anxiety. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2008;162(1):51–57.
35. Dobson ET, Croarkin PE, Schroeder HK, Varney ST, Mossman SA, Cecil K, et al. Bridging Anxiety and Depression: A Network Approach in Anxious Adolescents: Anxiety-Depression Network. *J Affect Disord.* 2021;280:305–314.
36. Dold M, Bartova L, Souery D, Mendlewicz J, Serretti A, Porcelli S, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorders - results from a European multicenter study. *J Psychiatr Res.* 2017;91:1–13.

37. Domschke K, Dannlowski U, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, et al. Neuropeptide Y (NPY) gene: Impact on emotional processing and treatment response in anxious depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(5):301–309.
38. Dunn BD, Dalgleish T, Ogilvie AD, Lawrence AD. Heartbeat perception in depression. *Behav Res Ther*. 2007;45(8):1921–1930.
39. Ekman P. Are There Basic Emotions? Vol. 99, *Psychological Review*. 1992. p. 550–3.
40. Epstein S. the Nature of Anxiety With Emphasis Upon Its Relationship To Expectancy. *Anxiety*. 1972;291–342.
41. Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, et al. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*. 2004;44(6):1043–1055.
42. Evans KC, Wright CI, Wedig MM, Gold AL, Pollack MH, Rauch SL. A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(6):496–505.
43. Ferri J, Eisendrath SJ, Fryer SL, Gillung E, Roach BJ, Mathalon DH. Blunted amygdala activity is associated with depression severity in treatment-resistant depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2017;17(6):1221–1231.
44. Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, Sullivan SG, Letamendi A, Simmons AN, et al. Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders. *Br J Psychiatry*. 2015;206(3):206–215.
45. Fullerton JM, Nurnberger JI. Polygenic risk scores in psychiatry: Will they be useful for clinicians? *F1000Research*. 2019;8:1–11.
46. Fung BJ, Qi S, Hassabis D, Daw N, Mobbs D. Slow escape decisions are swayed by trait anxiety. *Nat Hum Behav*. 2019;3(7):702–708.
47. Ganser KA, Dickhaus H, Staubert A, Wirtz CR, Bonsanto MM, Tronnier VM, et al. Ein computerbasiertes Hirnatlas-System nach Talairach. 2001:82–86.
48. Goette L, Bendahan S, Thoresen J, Hollis F, Sandi C. Stress pulls us apart: Anxiety leads to differences in competitive confidence under stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;54:115–123.
49. Gottschalk MG, Domschke K. Oxytocin and Anxiety Disorders. In: *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. 2017. p. 467–498.
50. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2003;100(1):253–258.
51. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(10):718–779.
 52. Hardt J, Rutter M. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: Review of the evidence. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2004;45(2):260–273.
 53. Hariri AR. The neurobiology of individual differences in complex behavioral traits. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:225–247.
 54. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: A comparison of faces and scenes. *Neuroimage.* 2002;17(1):317–323.
 55. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testbuch. Bern: Huber, Hans; 1994.
 56. Heidbreder CA, Groenewegen HJ. The medial prefrontal cortex in the rat: Evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27(6):555–579.
 57. Heilig M, Koob GF, Ekman R, Britton KT. Corticotropin-releasing factor and neuropeptide y: role in emotional integration. *Trends Neurosci.* 1994;17(2):80–85.
 58. Henje Blom E, Connolly CG, Ho TC, LeWinn KZ, Mobayed N, Han L, et al. Altered insular activation and increased insular functional connectivity during sad and happy face processing in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2015;178(1):215–223.
 59. Herrmann MJ, Katzorce A, Busch Y, Gromer D, Polak T, Pauli P, et al. Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. *Brain Stimul.* 2017;10(2):291–297.
 60. Holtz K, Pané-Farré CA, Wendt J, Lotze M, Hamm AO. Brain activation during anticipation of interoceptive threat. *Neuroimage.* 2012;61(4):857–865.
 61. Hur J, Stockbridge MD, Fox AS, Shackman AJ. Dispositional negativity, cognition, and anxiety disorders: An integrative translational neuroscience framework. In: *Prog Brain Res.* 2019. p. 375–436.
 62. Janiri D, Moser DA, Doucet GE, Luber MJ, Rasgon A, Lee WH, et al. Shared Neural Phenotypes for Mood and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 226 Task-Related

- Functional Imaging Studies. *JAMA psychiatry*. 2019;10029:1–8.
63. Jenkins LM, Kassel MT, Gabriel LB, Gowins JR, Hymen EA, Verge A, et al. Amygdala and dorsomedial hyperactivity to emotional faces in youth with remitted Major Depression. 2016:736–745.
 64. Johnson MK, Nolen-Hoeksema S, Mitchell KJ, Levin Y. Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009;4(4):313–327.
 65. Jonkisz E, Moosbrugger H, Brandt H. Planung und Entwicklung von Tests und Fragebögen. In: Moosbrugger H, Kelava A (Hrsg), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion Springer-Lehrbuch*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. p. 27–74.
 66. Kanske P, Heissler J, Schönfelder S, Wessa M. Neural correlates of emotion regulation deficits in remitted depression: The influence of regulation strategy, habitual regulation use, and emotional valence. *Neuroimage*. 2012;61(3):686–693.
 67. Kessler R, Ruscio A, Shear K, Wittchen H. Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;(2):21–35.
 68. Khera A V., Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9.
 69. Kircanski K, LeMoult J, Ordaz S, Gotlib IH. Investigating the nature of co-occurring depression and anxiety: Comparing diagnostic and dimensional research approaches. *J Affect Disord*. 2017;216(1):123–135.
 70. Klumpp H, Angstadt M, Phan KL. Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychol*. 2012;89(1):273–276.
 71. Klumpp H, Post D, Angstadt M, Fitzgerald DA, Phan KL. Anterior cingulate cortex and insula response during indirect and direct processing of emotional faces in generalized social anxiety disorder. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2013;3(1):1–9.
 72. Knowles KA, Olatunji BO. Specificity of Trait Anxiety in Anxiety and Depression: Meta-Analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clin Psychol Rev*. 2020;
 73. Krueger RF, Eaton NR. Transdiagnostic factors of mental disorders. *World Psychiatry*. 2015;14(1):27–29.
 74. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-

- analysis. *Brain Struct Funct.* 2010;214(5–6):519–534.
75. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung.* Weinheim: Beltz Test GmbH; 1981.
 76. LeDoux JE, Pine DS. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *Am J Psychiatry.* 2016;173(11):1083–1093.
 77. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Ann Rev Neurosci.* 2000;23:155–184.
 78. Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B.* 5. Auflage. Balingen, Deutschland: Spitta Verlag; 2005.
 79. Lehrl S, Daun H, Schmidt R. Eine Abwandlung des HAWIE-Wortschatztests als Kurztest zur Messung der Intelligenz Erwachsener. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1971;214(4):353–364.
 80. Lemogne C, Delaveau P, Fretton M, Guionnet S, Fossati P. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *J Affect Disord.* 2012;136(1–2):e1–11.
 81. Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: A review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(1):34–39.
 82. Lewis-Fernández R, Hinton DE, Laria AJ, Patterson EH, Hofmann SG, Craske MG, et al. Culture and the anxiety disorders: Recommendations for DSM-V. *Depress Anxiety.* 2010;27(2):212–229.
 83. Li Y, Li M, Wei D, Kong X, Du X, Hou X, et al. Self-referential processing in unipolar depression: Distinct roles of subregions of the medial prefrontal cortex. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2017;263:8–14.
 84. De Lijster JM, Dierckx B, Utens EMWJ, Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, et al. The age of onset of anxiety disorders: A meta-analysis. *Can J Psychiatry.* 2017;62(4):237–246.
 85. Liu WZ, Zhang WH, Zheng ZH, Zou JX, Liu XX, Huang SH, et al. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–15.
 86. Lopes FL, Zhu K, Purves KL, Song C, Ahn K, Hou L, et al. Polygenic risk for anxiety influences anxiety comorbidity and suicidal behavior in bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1).
 87. Luo L, Becker B, Zheng X, Zhao Z, Xu X, Zhou F, et al. A dimensional approach to determine common and specific neurofunctional markers for depression and social anxiety during emotional face processing. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(2):758–771.

88. MacNamara A, Klumpp H, Kennedy AE, Langenecker SA, Phan KL. Transdiagnostic neural correlates of affective face processing in anxiety and depression. *Depress Anxiety*. 2017;34(7):621–631.
89. 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.
90. Manuck SB, Brown SM, Forbes EE, Hariri AR. Temporal stability of individual differences in amygdala reactivity. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1613–1614.
91. Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: Partners in the fear circuit. *J Physiol*. 2013;591(10):2381–2391.
92. van der Merwe C, Jahanshad N, Cheung JW, Mufford M, Groenewold NA, Koen N, et al. Concordance of genetic variation that increases risk for anxiety disorders and posttraumatic stress disorders and that influences their underlying neurocircuitry. *J Affect Disord*. 2019;245(3):885–896.
93. Mor N, Winquist J. Self-focused attention and negative affect: A meta-analysis. *Psychol Bull*. 2002;128(4):638–662.
94. Morel N, Villain N, Rauchs G, Gaubert M, Piolino P, Landeau B, et al. Brain activity and functional coupling changes associated with self-reference effect during both encoding and retrieval. *PLoS One*. 2014;9(3).
95. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Motrico E, Rodríguez-Morejón A, Fernández A, García-Campayo J, et al. Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: A systematic review of cohort studies. *J Affect Disord*. 2014;168:337–348.
96. Myers-Schulz B, Koenigs M. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: Implications for mood and anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2012;17(2):132–141.
97. Nejad AB, Rotgé JY, Valabregue R, Guérin-Langlois C, Hoertel N, Gorwood P, et al. Medial prefrontal disengagement during self-focus in formerly depressed patients prone to rumination. *J Affect Disord*. 2019;247:36–44.
98. Nelemans SA, van Assche E, Bijttebier P, Colpin H, van Leeuwen K, Verschueren K, et al. Parenting Interacts with Oxytocin Polymorphisms to Predict Adolescent Social Anxiety Symptom Development: A Novel Polygenic Approach. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47(7):1107–1120.
99. Ochsner KN, Beer JS, Robertson ER, Cooper JC, Gabrieli JDE, Kihlstrom JF, et al.

- The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *Neuroimage*. 2005;28(4):797–814.
100. Onodera M, Ishitobi Y, Tanaka Y, Aizawa S, Masuda K, Inoue A, et al. Genetic association of the oxytocin receptor genes with panic, major depressive disorder, and social anxiety disorder. *Psychiatr Genet*. 2015;25(5):212.
 101. Otowa T, Hek K, Lee M, Byrne EM, Mirza SS, Nivard MG, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1391–1399.
 102. Park G, Vasey MW, Kim G, Hu DD, Thayer JF. Trait anxiety is associated with negative interpretations when resolving valence ambiguity of surprised faces. *Front Psychol*. 2016;7:1–8.
 103. Paulus MP, Stein MB. An Insular View of Anxiety. *Biol Psychiatry*. 2006;60(4):383–387.
 104. Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius L. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7):497–508.
 105. Poletti S, Radaelli D, Cucchi M, Ricci L, Vai B, Smeraldi E, et al. Neural correlates of anxiety sensitivity in panic disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2015;233(2):95–101.
 106. Pollatos O, Traut-Mattausch E, Schandry R. Differential effects of anxiety and depression on interoceptive accuracy. *Depress Anxiety*. 2009;26(2):167–173.
 107. Portugal LCL, Schrouff J, Stiffler R, Bertocci M, Bebko G, Chase H, et al. Predicting anxiety from wholebrain activity patterns to emotional faces in young adults: a machine learning approach. *NeuroImage Clin*. 2019;23.
 108. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748–752.
 109. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–575.
 110. Purves K, Coleman J, Meier S, Rayner C, Davis K, Choi SW, et al. Major Role for Common Genetic Variation in Anxiety Disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29:1196.

111. Rayner C, Coleman JRI, Purves KL, Hodson J, Goldsmith K, Alpers GW, et al. A genome-wide association meta-analysis of prognostic outcomes following cognitive behavioural therapy in individuals with anxiety and depressive disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1).
112. Redlich R, Almeida JJR, Grotegerd D, Opel N, Kugel H, Heindel W, et al. Brain Morphometric Biomarkers Distinguishing Unipolar and Bipolar Depression. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(11):1222.
113. 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.
114. Renner F, Siep N, Lobbestael J, Arntz A, Peeters FPML, Huibers MJH. Neural correlates of self-referential processing and implicit self-associations in chronic depression. *J Affect Disord*. 2015;186:40–47.
115. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, Boocock J, Stahl EA, Pavlides JMW, et al. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia including 28 subphenotypes. *bioRxiv*. 2017;173(7):1705–1715.
116. Sajdyk TJ, Shekhar A, Gehlert DR. Interactions between NPY and CRF in the amygdala to regulate emotionality. *Neuropeptides*. 2004;38(4):225–234.
117. Sandi C, Richter-Levin G. From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. *Trends Neurosci*. 2009;32(6):312–320.
118. Sara SJ, Bouret S. Orienting and Reorienting: The Locus Coeruleus Mediates Cognition through Arousal. *Neuron*. 2012;76(1):130–141.
119. Satzger W, Fessmann H, Engel RR. Liefern HAWIE-R , WST und. *Zeitschrift für Differ und Diagnostische Psychol*. 2002;23(2):159–170.
120. Sauder CL, Hajcak G, Angstadt M, Phan KL. Test-retest reliability of amygdala response to emotional faces. *Psychophysiology*. 2013;50(11):1147–1156.
121. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettrema JM. Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(7):388–401.
122. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):273–281.

123. Simpson JR, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):683–687.
124. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 2009;44(1):83–98.
125. So HC, Sham PC, Valencia A. Exploring the predictive power of polygenic scores derived from genome-wide association studies: A study of 10 complex traits. *Bioinformatics*. 2017;33(6):886–892.
126. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologist Press; 1970.
127. Stein MB, Chen C-Y, Jain S, Jensen KP, He F, Heeringa SG, et al. Genetic risk variants for social anxiety. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(4):470–482.
128. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):318–327.
129. Stuhmann A, Suslow T, Dannlowski U. Facial emotion processing in major depression: A systematic review of neuroimaging findings. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2011;1(1):1–10.
130. Stuijzand S, Creswell C, Field AP, Pearcey S, Dodd H. Research Review: Is anxiety associated with negative interpretations of ambiguity in children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2018;59(11):1127–1142.
131. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(3):201–209.
132. Suslow T, Konrad C, Kugel H, Rumstadt D, Zwitterlood P, Schöning S, et al. Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):155–160.
133. Tazegul G, Etcioğlu E, Yildiz F, Yildiz R, Tuney D. Can MRI related patient anxiety be prevented? *Magn Reson Imaging*. 2015;33(1):180–183.

134. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426:789–796.
135. The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449(7164):851–861.
136. Tzeng J, Lu H, Li WH. Multidimensional scaling for large genomic data sets. *BMC Bioinformatics*. 2008;9:1–17.
137. 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.
138. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol*. 2017;34(4):300–306.
139. Utevsky A V., Smith D V., Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci*. 2014;34(3):932–940.
140. Vachon DD, Krueger RF, Rogosch FA, Cicchetti D. Assessment of the Harmful Psychiatric and Behavioral Effects of Different Forms of Child Maltreatment. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(11):1135.
141. Wang HY, Zhang XX, Si CP, Xu Y, Liu Q, Bian HT, et al. Prefrontoparietal dysfunction during emotion regulation in anxiety disorder: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1183–1198.
142. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(4):416–431.
143. Watkins ER. Constructive and Unconstructive Repetitive Thought. *Psychol Bull*. 2008;134(2):163–206.
144. Webb BT, Guo AY, Maher BS, Zhao Z, Van Den Oord EJ, Kendler KS, et al. Meta-analyses of genome-wide linkage scans of anxiety-related phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10):1078–1084.
145. Weider A. Methoden der Intelligenzprüfung nach Wechsler. In: *Die Tests in der klinischen Psychologie*. Zürich: Rascher; 1954.
146. Wiebking C, de Greck M, Duncan NW, Tempelmann C, Bajbouj M, Northoff G. Interoception in insula subregions as a possible state marker for depression—an exploratory fMRI study investigating healthy, depressed and remitted participants.

- Front Behav Neurosci. 2015;9(APR).
147. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, Grabe H, Hill A, Gast U, et al. Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Erste Befunde zu den psychometrischen Kennwerten. *PPmP - Psychother · Psychosom · Medizinische Psychol.* 2010;60(08):e13–e13.
 148. Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV.* In Göttingen: Hogrefe; 1997.
 149. World Health Organization. *The ICD–10 classification of mental and behavioral disorders: Diagnostic criteria for research.* Geneva, Switzerland; 1993.
 150. Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Okada G, Kunisato Y, et al. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014;9(4):487–493.
 151. Zbozinek TD, Rose RD, Wolitzky-Taylor KB, Sherbourne C, Sullivan G, Stein MB, et al. Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. *Depress Anxiety.* 2012;29(12):1065–1071.
 152. Zhao XH, Wang PJ, Li CB, Hu ZH, Xi Q, Wu WY, et al. Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: An fMRI study. *Eur J Radiol.* 2007;63(3):373–378.
 153. Ziegler C, Dannlowski U, Bräuer D, Stevens S, Laeger I, Wittmann H, et al. Oxytocin Receptor Gene Methylation: Converging Multilevel Evidence for a Role in Social Anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(6):1528–1538.

6. Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski, der mit dem Institut für Translationale Psychiatrie eine einzigartige Umgebung geschaffen hat, wissenschaftliches Arbeiten und Teamgeist zu erleben. Während der Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe und der Erstellung dieser Arbeit konnte ich jederzeit auf seine Unterstützung bauen.

In diesem Zuge danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, an erster Stelle des FOR-Teams, mit denen ich in den letzten Jahren zusammenarbeiten durfte, für die Hilfsbereitschaft, den Zusammenhalt und das Vertrauen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Dipl.-Psych. Lisa Leehr für ihre unermüdliche Hilfe, ihr großes Engagement, ihre Geduld und Verlässlichkeit. Ihre Begleitung in allen Phasen dieser Promotion war unschätzbar.

Weiterhin bin ich dankbar für meinen Partner und meine wertvollen Freundschaften. Durch ihre Verbundenheit und den Austausch mit ihnen werde ich immer wieder motiviert und inspiriert.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, auf deren bedingungslose Unterstützung und Zuversicht ich mich zeit meines Lebens verlassen kann.

7. Curriculum Vitae

8. Anhang

8.1. Einwilligungserklärungen



Projektleiter FOR 2107:
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster
Tel: 0251-83-56601

**Einwilligungserklärung für Probanden zur Teilnahme an dem
Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine
translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“**

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau..... über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probanden-Aufklärung gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine individuelle Befundung der erhobenen Daten im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten oder in weiteren Daten Auffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden. Ich willige ein, dass meine Daten und Materialien in pseudonymisierter Form an nationale und internationale Datenbanken und Kooperationspartner zu wissenschaftlichen Zwecken übergeben werden können. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ich zur möglichen Teilnahme an der gleichen Forschungsstudie zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werde. Mir wurde versichert, dass eine kommerzielle Verwendung der Daten nicht stattfinden wird.

Ich habe eine Kopie der Probanden-Aufklärung und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Mir ist bewusst, dass ich keinen persönlichen Vorteil aus diesem Forschungsprojekt haben werde und dass mir die Ergebnisse nicht mitgeteilt werden. Nur dann, wenn durch die Auswertung einzelner Tests oder Fragebögen wider Erwarten medizinische Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Erhaltung oder Wiederherstellung meiner eigenen Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind, wird mein Studienarzt darüber informiert, damit er mit mir das weitere Vorgehen besprechen kann.

Ich willige hiermit ein, als Probandin/Proband an dem Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“ teilzunehmen.

VON DER PROBANDIN / VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Unterschrift:

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:



Projektleiter FOR 2107:
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9, 48149 Münster
Tel: 0251-83-56601

Einwilligungserklärung für Probanden

bzgl. der Sammlung von Biomaterialien in einer Biobank

**im Forschungsvorhaben „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale
Perspektive auf Hirnstruktur und –funktion“**

**Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, diese
Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu
unterschreiben.**

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau.....
über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung
aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe
die Probanden-Aufklärung gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe
verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit
gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich
hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich erkläre mich bereit, an einer weiteren Untersuchung mit denselben
Untersuchungsmethoden in zwei Jahren erneut teilzunehmen, für die ich von Ihnen
kontaktiert werde.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie
handelt. Eine individuelle Befundung der Biomaterialien im Sinne einer klinisch
orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Ich willige jedoch ein, dass eine
erneute Kontaktaufnahme und Rückmeldung erfolgen kann, wenn eine Information
für meine Gesundheit aus unserer Sicht von erheblicher Bedeutung ist. Dies ist dann
der Fall, wenn der Ausbruch einer (ggf. lebensbedrohlichen) Krankheit vermieden

oder eine bisher möglicherweise nicht erkannte Krankheit behandelt werden kann. Mir ist bewusst, dass die Situation eintreten kann, dass ich diese Information dann bei anderen Stellen (z.B. vor Abschluss einer Versicherung) offenbaren muss.

Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Datenschutzerklärung:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster wie in der Information beschrieben

- personenbezogene Daten von mir erhebt und speichert,
- ggf. weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenunterlagen entnimmt,
- und die Daten gemeinsam mit meinen Biomaterialien pseudonymisiert (das heißt verschlüsselt) an die Biobank für medizinische Forschungsvorhaben zur Verfügung stellt.

Die Biomaterialien und Daten dürfen für 10 Jahre für medizinische Forschungsvorhaben verwendet werden.

Sie dürfen pseudonymisiert an Universitäten oder Forschungsinstitute, ggf. auch im Ausland, zu Zwecken medizinischer Forschung weitergegeben werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung gegenüber der Biobank ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen kann. Beim Widerruf werden auf mein Verlangen die verbliebenen Biomaterialien und die erhobenen Daten vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert. Daten aus bereits durchgeführten Analysen können nicht mehr entfernt werden.

Eine Kopie der Probanden-Aufklärung und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
Das Original verbleibt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des
Universitätsklinikums Münster.

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Unterschrift:.....

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken
des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:.....

8.2.Ethikvotum



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn
Prof. Dr. Tilo Kircher
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH
Standort Marburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Rudolf-Bultmann-Str. 8
D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin
Dekanat/Ethikkommission
Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487
Fax: 06421 586 6585
Sek.: D. Raiss/M. Backes
E-Mail: ethikom@staff.uni-marburg.de
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
Az.: Studie 07/2014

Marburg, den 07.02.2014

Studie: DFG-Forschergruppe 2107 „Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion“.

- WP1 – Analyse der Neurobiologie im Verlauf affektiver Störungen – die Marburg Affective Disorder Cohort Study (MACS), Prof. Udo Dannowski, Prof. Carsten Konrad, Prof. Tilo Kircher
- WP3 – microRNAs als Regulatoren der Neuroplastizität bei affektiven Störungen, Prof. Gerhard Schratt
- WP4 – Zellulärer Stress und mitochondriale Funktionsstörungen bei affektiven Erkrankungen, Prof. Carsten Culmsee
- WP5 – Integrierte Analyse genetischer, epigenetischer und umweltbedingter Vulnerabilitätsfaktoren in affektiven Störungen, Prof. Marcella Rietschel, PD Axel Krug, Dr. Stephanie Witt, Prof. Markus Nothen
- WP6 – Methodische Aspekte longitudinaler MRT Studien: Reliabilität, Qualitätssicherung statistische Genetik und Genetische Epidemiologie, Prof. Andreas Jansen, PD Astrid Dempfle
- CP1 – Zentralprojekt Biomaterialbank (BMB), PD Ina Pfefferle, Prof. Harald Renz, Prof. Dr. Thomas Schulze

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihr Anschreiben vom 07.01.2014,
2. Ihre Stellungnahme vom 04.02.2014 zum Ethikkommissionsgutachten vom 24.01.2014,
3. Ethikantrag FOR 2107 – Version 2 vom 04.02.2014,
4. Studienprotokoll und Ablaufplan,
5. Detailinformationen zur Biomaterialienbank MACS/CP1 als Teil der Biobank Göttingen KFO241
6. **Datenschutzrechtliche** Stellungnahme zum Datenschutzkonzept für die Klinische Forschergruppe 241 Universitätsmedizin Göttingen vom 04.02.2014,
7. Probandeninformation und Einwilligung - Neuropsychologie und MRT - Version 2, 04.02.14,
8. Patienteninformation und Einwilligung – Neuropsychologie und MRT – Version 2, 04.02.14,
9. Probandeninformation und Einwilligung Reliabilitätsuntersuchung – Version 2, 04.02.14,
10. Forschergruppenantrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft zum Thema „Neurobiology of affective disorders: A translational perspective on brain structure and function“,
11. Ethikvoten der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg zu entsprechenden Vorstudien,
12. Votum der Ethikkommission der Med. Fakultät Universitätsmedizin Göttingen vom 31.07.2013 zur Forschergruppe KFO241 „Genome-wide dissection of genotype-phenotype relationships in the longitudinal course of psychosis“,
13. Ethikvoten der Universitäten München, Bochum, Tübingen, Ulm und Graz zur Biomaterialiensammlung im Rahmen der klinischen Forschergruppe 241 der Universitätsmedizin Göttingen,
14. CRF der Biomaterialbank Universitätsmedizin Göttingen (elektronische Eingabemaske),
15. Arbeitsanweisung Blutabnahme in Göttingen SOPBL-02, Version 02 v. 30.05.2012,
16. **Datenschutzkonzept** für die klinische Forschergruppe 241, Universitätsmedizin Göttingen vom 18.07.2012,
17. Benutzerhandbuch STARLIMS Klinische Forschergruppe 241 vom 15.05.2012,

**Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr**

Kommissionsmitglieder: □ Prof. Dr. med. R. Berger, □ Prof. Dr. jur. G. Freund, □ Prof. Dr. Dr. H. Brettel, □ Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, □ Prof. Dr. med. Czubayko, □ Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), □ PD Dr. C. Seifart, □ Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), □ Prof. Dr. med. R. Maier, □ Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, □ Dipl.Math. B. Greene □ Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld, □ Prof. Dr. med. A. Neubauer, □ PD Dr. B. Tackenberg, □ Bettina Nieth, □ Dr. Thomas Neubert, □ cand. med. Christian Kreisel, □ cand. med. Martin Fries

18. Patienteninformation und Einwilligung – Biobank – Version 3, 07.02.2014,
19. Probandeninformation und Einwilligung – Biobank – Version 3, 07.02.2014,
20. Rekrutierungsflyer zur Studie.

Sehr geehrter Herr Professor Kircher,

vielen Dank für Ihre ausführliche Stellungnahme sowie die Nachreichung fehlender Unterlagen und entsprechenden Modifikationen und Korrekturen in den eingesandten Unterlagen entsprechend unserem Gutachten vom 24.01.2014. Damit sind alle Auflagen erfüllt. Es bestehen nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender Ethikkommission)



ÄRZTEKAMMER
WESTFALEN-LIPPE



medizinische
fakultät
Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

**ETHIK
KOMMISSION**

der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Herrn
Prof. Dr. med. Dr. phil Udo Dannlowski
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Philipps-Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
35039 Marburg

Gartenstraße 210–214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aekwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

1. August 2014

Unser Aktenzeichen: 2014-422-b-S (bitte immer angeben!)
Prüfplancode: DFG Gesch.z. DA 1151/5-1
Sponsor / Finanzierung: DFG Rahmenprogramm FOR 2107
Titel des Forschungsvorhabens:
„Neurobiologie affektiver Störungen: Eine translationale Perspektive auf Hirnstruktur und -funktion“

Votum

Sehr geehrter Herr Prof. Dannlowski,

für das oben genannte Forschungsvorhaben, welches bereits von einer anderen Ethik-Kommission positiv bewertet wurde, haben Sie mit Schreiben vom 26.07.2014 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Probanden für WP1 sollen auch in Münster am Universitätsklinikum rekrutiert werden. Das Biomaterial wird in die Biobank in Göttingen überführt.

Die Ethik-Kommission hat die in Anlage 1 näher bezeichneten Unterlagen geprüft.

Danach schließt sich unsere Ethik-Kommission dem Erstvotum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (AZ:07/2014) an.

Somit bestehen seitens der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster grundsätzlich weder ethische noch juristische Bedenken gegen Ihre Beteiligung / die Beteiligung des Universitätsklinikums Münster an der oben genannten Studie.

Sie sind damit Ihrer Berufspflicht nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe nachgekommen.

Wesentliche Änderungen des Studiendesigns (Amendments) und Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sollten uns – möglichst koordiniert durch den Projektleiter / die Studienzentrale / den Sponsor - mit entsprechender Stellungnahme der erstvotierenden Ethik-Kommission zugeleitet werden.

Mitglieder: H.-W. Rothe (Vorsitzender), H. Pfeiffer (stellv. Vorsitzende),
F. U. Möller, P. Scheutzel, R. Rapp-Engels, M. Fockling, P. Hucklenbroch, J. Ritter, H. Schulze-Möcking, H.-D. Steinmeyer, D. Voß, M. Quante

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die auf 50 % der Regelgebühr ermäßigten Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Ethik-Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben keine Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Mit freundlichen Grüßen


Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer
Stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission