

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

rs220549 und rs220557 - zwei Single-Nukleotid-Polymorphismen der NR2B-Untereinheit  
des NMDA-Rezeptors und ihre strukturellen und funktionellen Auswirkungen in  
depressiven Patienten

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Regina Schwarzer  
aus Neustadt an der Waldnaab  
Magdeburg 2021

**In der vorliegenden Arbeit wird für manche Personengruppen ausschließlich die männliche Form verwendet, damit werden jedoch auch nicht explizit erwähnte Geschlechter mit repräsentiert.**

*Bibliographische Beschreibung:*

Schwarzer, Regina

rs220549 und rs220557 - zwei Single-Nukleotid-Polymorphismen der NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors und ihre strukturellen und funktionellen Auswirkungen in depressiven Patienten. -2021. - 51 Bl., 35 Abb., 49 Tab., 23 Anl.

*Kurzreferat:*

Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, wie die Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) rs220549 und rs220557 - Intron-Varianten des glutamatergen NMDA-Rezeptors - sich auf struktureller und funktioneller Ebene in depressiven Patienten auswirken. Wir nehmen an, dass sowohl die Hirnstruktur als auch die funktionellen Aktivierungsmuster von Risikoallel-Trägern sich signifikant von denen der Nichtrisikoallel-Träger unterscheiden. Des Weiteren erwarten wir signifikante Effekte von Diagnose und kindlichem Missbrauch (CA). Dafür wurden 160 Probanden genotypisiert, psychopathologisch befundet und gescannt. Bei der funktionellen MRT bearbeiteten die Probanden eine Aufgabe, bei der sie horizontale und vertikale Bilder von Gesichtern mit positiven, neutralen oder negativen Ausdrücken betrachten und dann eine Frage entweder zur emotionalen Valenz oder zur Bildausrichtung per Knopfdruck beantworten mussten. In der strukturellen Analyse ergaben sich zahlreiche Haupteffekte der Diagnose in frontalen, limbischen, sensomotorischen und okzipitalen Regionen, jedoch keine Effekte der SNPs oder von CA. In der funktionellen Analyse zeigten sich Effekte der Diagnose in limbischen, sowie in frontalen, temporalen und motorischen Kortextanteilen. Effekte von CA traten vor allem in visuellen, sensomotorischen, limbischen und frontalen Kortizes auf. Rs220549 zeigte in der funktionellen Analyse Effekte im mittleren frontalen Gyrus links, im linken parazentralen Gyrus, in der rechten Insel, im linken MCC und PCC sowie im rechten Temporal-Pol und in der Vermis. Für rs220557 ergaben sich signifikante Effekte präzentral beidseits, links parietal und postzentral sowie im rechten MCC, im linken Precuneus, Cuneus und Gyrus angularis sowie in der Inselregion beidseits und im rechten Ncl. caudatus, parahippocampalen Gyrus, Hippocampus und Kleinhirn. Für beide SNPs ist davon auszugehen, dass die Risikoallelvarianten eine erhöhte Vulnerabilität für MDD hervorrufen.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Depression allgemein.....	1
1.2 Veränderungen im Neurotransmittergleichgewicht.....	1
1.2.1 Serotonin.....	1
1.2.2 Noradrenalin.....	2
1.2.3 Dopamin.....	3
1.2.4 Glutamat.....	3
1.3 Assoziation mit kindlichem Missbrauch.....	4
1.4 Überblick über funktionelle Netze.....	5
1.4.1 Das Default-Mode-Netzwerk.....	5
1.4.2 Das Central-Executive-Netzwerk.....	5
1.4.3 Das Saliience Netzwerk.....	6
1.4.4 Die Netze im Ungleichgewicht.....	6
1.5 Kognitive und emotionale Reizverarbeitung in depressiven Patienten.....	7
1.6 NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors.....	8
1.6.1 Allgemein.....	8
1.6.2 SNP rs220549.....	8
1.6.3 SNP rs220557.....	9
1.7 Fragestellungen.....	9
2. Material und Methoden.....	10
2.1 Stichprobe.....	10
2.2 MRT.....	10
2.3 Demografische und klinische Fragebögen.....	11
2.4 Psychologische Testungen.....	11
2.5 rs220549.....	13
2.6 rs220557.....	13
2.7 Auswertung der strukturellen MRT.....	14
2.8 fMRT Emotionserkennung und Aufmerksamkeitskontrolle.....	14
2.9 Aufbereitung und Auswertung der funktionellen Daten.....	14
2.10 Auswertung der strukturellen Daten.....	17
3. Ergebnisse.....	18
3.1 Single Nukleotid-Polymorphismus rs220549.....	18
3.1.1 Ergebnisse der statistischen Analyse der strukturellen Daten zu Kortex-Schichtdicke-Volumina und subkortikaler Volumina.....	18
3.1.2 Ergebnisse der fMRT-Analyse .....	19
3.1.2.1 Modell 1: Risikoallel x Diagnose.....	19
3.1.2.2 Modell 2.....	21
3.2 Single Nukleotid-Polymorphismus (SNP) rs220557.....	25
3.2.1 Ergebnisse der statistischen Analyse der mittels FreeSurfer extrahierten Daten zu Kortex-Oberfläche, Kortex-Schichtdicke und Volumina und subkortikalen Volumina.....	25
3.2.2 Ergebnisse der fMRT-Analyse .....	26
3.2.2.1 Modell 1: Diagnose x Risikoallel.....	26
3.2.2.2 Modell 2.....	34
4. Diskussion.....	41
4.1 Diagnose-Effekte.....	41
4.2 Effekte von CA.....	43
4.3 rs220549.....	43
4.4 rs220557.....	46
4.5 Einschränkungen.....	50
5. Zusammenfassung.....	51
6. Literaturverzeichnis.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HTTLPR	Serotonin-Transporter-linked-polymorphic region
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AI	anteriore Insel
BDI	Beck's Depressions-Inventar
CA	Childhood Adversity
CAMI	Centre for Advanced Clinical Imaging
CEN	Central-Executive-Netzwerk
CRF	Corticotropin-Relasing-Faktor
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DMN	Default-mode-network
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ERT	emotion recognition trials
FDR-corr	nach false-discovery Rate korrigiert
FWE-corr	nach family-wise-error Rate korrigiert
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FWE	Family-wise error rate
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HAM-D	Hamilton Depressionsskala
IAPS	International Affective Picture System
intra-iFC	intra-intrinsische funktionelle Konnektivität
MCC	mittlerer cingulärer Cortex
MDD	Major depressive disorder
MRT	Magnetresonanztomografie
Ncl.	Nucleus
NET	Noradrenalintransporter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
SCID-I	Structured Clinical Interview
SMN	Sensomotorisches Netzwerk
SN	Saliency Netzwerk
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
SRT	shape recognition trials
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STG	superiorer temporaler Gyrus
TCIN	Trinity College Institute of Neuroscience
uncorr.	unkorrigiert
VIS	visuelles Netzwerk

# **1. Einleitung**

## **1.1 Depression allgemein**

Depressionen sind eine weit verbreitete Krankheit mit mehr als 264 Millionen Betroffenen weltweit (James et al. 2018). Die Symptome betreffen nicht nur die Gefühlswelt der Patienten, sondern auch die kognitiven Fähigkeiten und das körperliche Wohlbefinden. Dabei geht die Erkrankung mit einer erheblichen Verminderung der Lebensqualität einher, durch sozialen Rückzug und auch Einschränkungen im Erwerbsleben (Kim et al. 2016).

Aktuelle Therapiemöglichkeiten stützen sich auf psychotherapeutische Verfahren wie kognitive Verhaltenstherapie oder tiefenpsychologische Therapie sowie medikamentöse Ansätze. Dabei werden die Stoffwechselwege verschiedener Neurotransmitter wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin beeinflusst, um postulierte Mangelzustände auszugleichen. Mindestens die Hälfte der depressiven Patienten sprechen auf die erste antidepressive Behandlung nicht ausreichend an. Einer der größten Studien zufolge, die diesbezüglich durchgeführt wurde, erreichten sogar weniger als ein Drittel der Probanden eine Remission (Trivedi et al. 2006).

Im Rahmen der Behandlung mit Antidepressiva besteht also noch Potential zur Entwicklung neuer Ansätze. Glutamat/Glutamin und seine Rezeptoren sind der Dreh- und Angelpunkt des Großteils zentralnervöser synaptischer Aktivität. Über die Monoamin-Theorie hinaus sollte demnach nach Möglichkeiten gesucht werden, direkt in die Produktion, den Stoffwechsel und die Übertragung von Glutamat/Glutamin und seinen Rezeptoren einzugreifen, um dort anzusetzen, wo die Wege von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin ihre gemeinsame Endstrecke finden.

## **1.2 Veränderungen im Neurotransmittergleichgewicht**

### **1.2.1 Serotonin**

Was die Entstehung der Erkrankung angeht, gibt es verschiedene Modelle für mögliche Pathogenese-Mechanismen. Ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter wird dabei als wichtiger Faktor gewertet, der einer depressiven Erkrankung zu Grunde liegen kann. Dabei spielen vorrangig Serotonin, Noradrenalin und Dopamin eine Rolle.

Serotonin gelangt aus den Raphe-Kernen in verschiedene subkortikale Kerne u.a. den Ncl. caudatus oder das Pallidum (Shao et al. 2020). Von dort kann es die Verarbeitung emotionaler Reize mit beeinflussen, aber auch Motivation schaffen sowie die Kontrolle der limbischen Funktionen steuern (Waselus et al. 2011). Sowohl aus Tier- als auch aus Menschenstudien geht starke Evidenz hervor für den Zusammenhang von niedrigen Serotonin-Spiegeln und der Entstehung von affektiven Störungen und Depression (Shao et al. 2020). Beeinflusst wird der Serotonin-Metabolismus mittels selektiver (SSRIs) oder nicht selektiver Serotonin-

Wiederaufnahmemhemmer (z.B. Trizyklika). Dies führt über eine Erhöhung der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt zu einer Linderung der depressiven Symptome. Auch genetische und epigenetische Faktoren, die einen Einfluss auf den Serotonin-Stoffwechsel haben, sind nachweislich mit Depressionen verbunden. Dazu zählen beispielsweise genetische Variationen des Serotonin-Transporters SLC6A4, der maßgeblich für die Wiederaufnahme des Serotonins in die Präsynapse verantwortlich ist. Zum einen ist bekannt, dass in der 5-HTTLPR-Region das Allel S zu einer verminderten Transkription des Transporters führt. Zum anderen weiß man, dass auch die Epigenetik mittels des Methylierungsmusters eine Rolle spielt. Starke Methylierung im CpG-Repeat hemmen dabei ebenfalls die Transkription und somit letztlich auch die Expression des Transporters (Lam et al. 2018). Phänotypisch zeigen sich dabei Veränderungen der Gehirnaktivität, die zu einer depressiven Erkrankung kongruent sind (Frodl et al. 2015). Weiterhin besteht eine Assoziation von niedrigen Serotonin-Spiegeln zu vermehrt aggressiven Impulsen, selbstverletzendem Verhalten und Suizidalität (Glick 2015).

Serotonin ist im Rahmen der Depression der am besten erforschte Neurotransmitter, jedoch sind auch andere Botenstoffe Bestandteil der Forschung.

### **1.2.2 Noradrenalin**

Noradrenalin wurde vor allem im Zusammenhang mit chronischem Stress und nachfolgender Störung des Sympathikus und der Hypophysen-Nebennieren-Achse mit Depressionen assoziiert. Dabei wird das Noradrenalin-System maßgeblich durch den Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) moduliert. Es wird ein enger Zusammenhang von einer veränderten Hypophysen-Nebennieren-Achse mit einer Dysregulation des zentralnervösen Noradrenalin-Systems, Stressreaktionen und Depressionen postuliert. Es konnte gezeigt werden, dass chronische Stressformen mit einer Atrophie und Rückzug von noradrenergen Nervenfasern assoziiert sind, einhergehend mit einer verminderten noradrenergen Aktivität (Haenisch et al. 2011).

Dagegen erhöhen Antidepressiva wie z.B. der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer Reboxetin die Neurogenese z.B. im Gyrus Dentatus des Hippocampus, wo chronischer Stress sonst eine Reduktion neurotropher Faktoren auslöst (Malberg 2004).

Wichtig scheint auch zu sein, dass maßgebliche Teile des Immunsystems - die Lymphknoten, die Milz, der Thymus und auch das Knochenmark - noradrenerg innerviert werden. Dabei ist bekannt, dass Patienten mit Depressionen, Komorbiditäten und Anfälligkeit für Herzinfarkte, Autoimmunerkrankungen und Störungen des Immunsystems haben, gerade wenn die Depression nicht effektiv behandelt ist. Schon vor rund 30 Jahren wurde der Zusammenhang von Immunsystem und depressiver Erkrankung erforscht. In einer Stichprobe depressiver Patienten, die anderweitig gesund waren, konnte eine auffällig verringerte Lymphozytenaktivität nachgewiesen werden, die sich nach antidepressiver Therapie wieder normalisierte (McAdams et al. 1993).

Auf der Ebene des Noradrenalin-Stoffwechsels ergeben sich ebenfalls Hinweise auf eine Beteiligung des Noradrenalintransporter (NET) -Gens an der Ätiologie der depressiven Erkrankung, und der antidepressiven

Reaktion. Bei einer Untersuchung des G1287A-Polymorphismus und seiner Wirkung auf das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie wurde eine Beziehung nachgewiesen und somit der Verdacht erhärtet, dass es sich bei dem Polymorphismus um einen genetischen Risikofaktor handelt, der zum einen zu einem verminderten Ansprechen auf eine Therapie mit Antidepressiva führen kann, aber auch darüber hinaus mit geringeren Noradrenalin-Konzentrationen assoziiert ist (Zhao et al. 2020).

### **1.2.3 Dopamin**

Häufige und belastende Symptome einer Depression sind Anhedonie und fehlende Motivation, die nicht nur primär dadurch schaden, dass weniger Antrieb da ist, um den Alltag zu bewältigen, sondern auch im Verlauf den Rückzug aus sozialen Situationen begünstigen und dazu führen, dass Erkrankte sich isolieren, was den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst. Diese Symptome zeigen einen starken Zusammenhang mit Funktionsstörungen des dopaminergen Systems (Eshel et al. 2016; Wise 2008). Auf funktioneller Ebene konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl Depression als auch Anhedonie mit einer verringerten striatalen Reaktion auf Belohnungen in Verbindung stehen (Forbes et al. 2009). Eine akute Stressexposition geht vorübergehend mit einer Art depressivem Zustand einher. Wenn der Stressor jedoch chronisch präsent ist, bleibt der sich daraus ergebende depressive Zustand sogar für einen längeren Zeitraum erhalten, auch wenn der Stressor entfernt wird. Dies wurde beispielsweise in einer Studie an Ratten gezeigt, die unvorhersehbaren chronischen milden Stressoren ausgesetzt waren. In diesen Tieren nahm die Aktivität der dopaminergen Neuronen der ventralen tegmentalen Area um ca. 50% ab (Chang et al. 2014). Dies wird dadurch erklärt, dass chronischer Stress eine Hyperaktivität der proopiomelanocorin-Neuronen des Nucleus arcuatus des Hypothalamus auslöst, die in die ventrale tegmentale Area projizieren und dort zu Stoffwechselstörungen führen (Qu et al. 2020).

Des Weiteren wird vermutet, dass die mit dem Dopaminmangel einhergehende Anhedonie mit einem Grund dafür darstellt, warum die antidepressive Therapie manchmal fehlschlägt (McMakin et al. 2012). In den USA sind deshalb auch mehrere atypische Antipsychotika als Ergänzung zur laufenden Antidepressivum-Behandlung für behandlungsresistente Patienten zugelassen (Thase et al. 2007).

### **1.2.4 Glutamat**

Glutamat vermittelt die überwiegende Mehrheit der schnellen exzitatorischen Übertragung im Gehirn und spielt somit eine Schlüsselrolle bei der Verarbeitung sowohl von Kognition, als auch von Emotion.

Der ursprünglich als Anästhetikum gedachte N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Ketamin, bekannt für seine dissoziativen Nebenwirkungen, ist inzwischen auch Gegenstand der Forschung für seine antidepressiven Eigenschaften. Die antidepressive Wirkung von Ketamin setzt bereits nach einer Einzeldosis innerhalb von Stunden ein und kann über eine Woche hin bestehen bleiben (Murrough et al. 2013; Zarate et al. 2006). Erwähnte dissoziative Nebenwirkungen, eine potentielle Langzeittoxizität sowie das

Abhängigkeitspotential, das von Ketamin ausgeht, machen es jedoch für die antidepressive Therapie unpraktikabel.

Trotzdem sind glutaminerge Stoffwechselwege eine interessante Möglichkeit, alternative Behandlungen für solche Patienten zu entwickeln, die bisher therapierefraktär sind (Mathews et al. 2012), einschließlich Patienten, die auch auf Elektrokrampftherapie kein Ansprechen zeigen (Ibrahim et al. 2011), oder aktive Selbstmordgedanken haben (DiazGranados et al. 2010).

Bereits Anfang der 1980er Jahre wurde in Untersuchungen gezeigt, dass die GABA-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit von depressiven Patienten reduziert ist (Schmidt et al. 1982). Aktuelle Forschungen versuchen dagegen, mittels funktioneller Studien bei depressiven Patienten die Glutamat-Konzentrationen in den verschiedenen Hirnregionen darzustellen und kommen zu einem heterogenen Bild: Es wurde zum einen ein Anstieg von Glutamat und Glutamin im Okzipitalkortex nachgewiesen (Sanacora et al. 2004), dagegen konnte im präfrontalen Kortex (Hasler et al. 2007), im anterioren cingulären Kortex (ACC) (Auer et al. 2000) und in der linken Amygdala (Michael et al. 2003) jedoch eine Verringerung von Glutamat und Glutamin verzeichnet werden. Diese Erkenntnis wurde auch durch aktuelle Forschungen am Nagetiermodell bestätigt, wo passend dazu bei depressiven Nagetieren ebenfalls eine reduzierte Glutamat-Konzentration im frontalen Kortex und im Hippocampus nachgewiesen werden konnte (Schulz et al. 2013).

### **1.3 Assoziation mit kindlichem Missbrauch**

Zwischen Missbrauchserfahrungen in der Kindheit (childhood adversity, CA) und Depressionen besteht ein enger Zusammenhang. Es wurde sogar berichtet, dass ein direkter Zusammenhang zwischen CA und der Schwere der Depression besteht, der einerseits direkt wirkt, und andererseits auch durch die Persönlichkeit vermittelt wird (Hayashi et al. 2015). Patienten, die über CA berichten, entwickeln oft auch im Laufe ihres Lebens eine Depression. Außerdem steigt die Wahrscheinlichkeit an Depressionen zu erkranken, wenn eine Exposition gegenüber mehreren Arten von CA besteht (Khan et al. 2015). Vor allem emotionaler Missbrauch wurde als unabhängiger Faktor für depressive Symptome, emotionale Dysregulation und zwischenmenschliche Probleme identifiziert. Die Auswirkung von emotionalem Missbrauch in der Kindheit auf depressive Symptome wurde dabei durch Emotionsdysregulation und zwischenmenschliche Kälte, Distanz sowie Dominanz und Kontrolle vermittelt. In einer europäischen Stichprobe weiblicher Studenten konnte dieser mediiierende Effekt der Emotionsdysregulation im Zusammenhang von emotionalem Missbrauch und depressiven Symptomen bestätigt werden (Christ et al. 2019). Eine Erklärung dafür kann darin gefunden werden, dass die Fähigkeiten zur emotionalen Regulierung sich im Umgang mit den primären Bezugspersonen und im Rahmen des emotionalen Klimas in der Familie entwickeln (Morris et al. 2007). Körperlicher und sexueller Kindesmissbrauch sind jedoch nicht unabhängig mit depressiven Symptomen assoziiert. Es besteht aber eine Assoziation zwischen sexuellem Missbrauch, Selbstmordgedanken und Selbstmordversuchen (Bedi et al. 2011).

Dabei erklärt sich, dass es besonders empfindliche Expositionsperioden gibt, in denen Misshandlungen einen maximalen Einfluss auf das Risiko für eine schwere Depression haben. Auch die Schwere von vorhandenen Suizidgedanken wird dadurch mit bestimmt. Man hat feststellen können, dass Männer und Frauen so eine vulnerable Phase im Alter von 14 Jahren haben, wobei Frauen besonders empfindlich gegenüber emotionalem Missbrauch durch Gleichaltrige waren, während Männer in diesem Alter am anfälligsten für nonverbalen emotionalen Missbrauch durch Eltern waren (Khan et al. 2015).

Auf struktureller Ebene konnte außerdem gezeigt werden, dass CA auf den Erkrankungsbeginn der Depression Einfluss nimmt und die Zytoarchitektur verändert. Konkret fand man eine erhöhte Kortexdicke in den Frontalpolen von depressiven Patienten, die zu der early-onset-Gruppe gehörten und eine Geschichte von CA zeigten (Jaworska et al. 2014).

## **1.4 Überblick über funktionelle Netze**

Wie man heutzutage weiß, zeigen die einzelnen Hirnregionen ihre Funktionalität nicht als alleinstehende Areale in unserem Gehirn, sondern im Zusammenspiel mit anderen kortikalen und auch subkortikalen Strukturen. Sie bilden sogenannte funktionelle Netze, von denen einige inzwischen näher identifiziert werden konnten und denen weiterhin starkes neurowissenschaftliches Interesse gilt. Diese Netzwerke konzentrieren sich auf unterschiedliche Funktionen, deren Störungen pathogenetische Grundlagen u.a. auch für Depressionen bilden. Einige dieser bereits bekannten funktionellen Netzwerke sollen hier weiter erläutert werden (Yu et al. 2019; Espinoza et al. 2019):

### **1.4.1 Das Default-Mode-Netzwerk**

Das Default-Mode-Netzwerk (DMN) ist ein Funktionskreis, der gerade dann aktiv ist, wenn man sich nicht auf von außen kommende Reize konzentriert. Kernregionen des DMN sind der posteriore cinguläre Kortex (PCC), der inferiore parietale Kortex sowie der mediale präfrontale Kortex (Davey et al. 2016). In depressiven Patienten zeigt sich im DMN eine veränderte intrinsische funktionelle Konnektivität (Manoliu et al. 2014). Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei depressiven im Gegensatz zu gesunden Personen eine Dominanz des DMN mit einem höheren Grad an depressivem Grübeln verbunden war, während reflektiertes Nachdenken schwächer assoziiert war als bei den gesunden Personen (Hamilton et al. 2013).

### **1.4.2 Das Central-Executive-Netzwerk**

Ein weiteres wichtiges funktionelles Netz ist das Central-Executive-Netzwerk (ECN), das im Gegensatz zum DMN die Aufmerksamkeit kontrolliert, wenn der Fokus auf von außen kommenden Reizen liegt, und das federführend für die kognitive Weiterverarbeitung ist. Man geht davon aus, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex, der ventrolaterale präfrontale Kortex und lateral parietale Kortexanteile sowie ein Teil der linken

anterioren Insel (AI) dazu gehören (Seeley et al. 2007). Es kann außerdem weiter in Subnetzwerke wie das frontoparietale Kontrollnetzwerk, das dorsale Aufmerksamkeitsnetz oder das cingulooperculare Netz unterteilt werden (Duncan 2013). Das ECN funktioniert reziprok zum DMN. Daher führt ein hyperaktives DMN, z.B. bei vermehrtem Grübeln und Gedanken mit negativem Selbstbezug, dazu, dass aufgabenrelevante Stimuli nicht mehr reibungslos verarbeitet werden können. Das ECN wird also in seiner Aktivität gebremst und ist weniger in der Lage, eine Top-Down-Hemmkontrolle auszuüben. Unter dem Strich ergibt dies eine ineffizientes Zusammenspiel der Netzwerke, die an Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Prozessen höherer Ordnung beteiligt sind. Die Erledigung fordernder kognitiver Aufgaben fällt somit schwerer (Chakrabarty et al. 2016).

### **1.4.3 Das Saliency Netzwerk**

Ein drittes wichtiges funktionelles Netz, das zur Regulation des Sozialverhaltens und des Selbstbewusstseins aktiviert wird, ist das Saliency Netzwerk (SN). Zu ihm zählen die Amygdala, der ACC, das Operculum und die AI (Seeley et al. 2007). In depressiven Patienten wurde gleichzeitig mit einer verminderten Aktivierung im SN auch eine Beeinträchtigung der Belohnungsverarbeitung beobachtet. Gerade nach positiven Stimuli fand man eine vergleichsweise verminderte Aktivierung in der bilateralen AI und in dorsalen Teilen des ACC. Die bilateralen Inseln sollten bei ausreichendem Stimulus normalerweise als Reaktion auf die visuell angezeigten neuartigen Reize aktiviert werden. Bleibt diese Aktivierung aus, so wird der Reiz vom SN nicht wahrgenommen. Dies impliziert, dass depressive Patienten eine Problematik aufweisen, positive Stimuli als Anreiz wahrzunehmen (Yang et al. 2016).

### **1.4.4 Die Netze im Ungleichgewicht**

Im Bereich der funktionellen Konnektivität stellt sich die Depression als Faktor dar, der die ausbalancierten Funktionskreise ins Ungleichgewicht bringt. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit einer depressiven Erkrankung schwächere Verbindungen innerhalb des ECN haben. Dagegen besteht eine höhere Konnektivität innerhalb des DMN und des SN sowie im sensomotorischen Netzwerk (SMN) und visuellen Netzwerk (VIS) (Yu et al. 2019). Die Wirkung der depressiven Erkrankung wurde weiterhin so beschrieben, dass das Saliency-Netzwerk eine Spaltung erfährt und das Gleichgewicht zwischen ECN und DMN verändert wird. Eine Funktionsstörung des Saliency-Netzwerks kann zu charakteristischen Symptomen einer Depression führen, wie Grübeln (DMN), emotionale Überreaktivität (SN) und emotionale Enthemmung (ECN) (Yang et al. 2016). Eine Untersuchung zur intra-intrinsischen funktionellen Konnektivität (intra-iFC) ergab eine veränderte intra-iFC sowohl im DMN als auch im ECN und SN. Eine verminderte intra-iFC in der rechten anterioren Insula innerhalb des SN korrelierte signifikant mit der Schwere der Symptome. Eine veränderte Kontrolle der Inselregion könnte also dem negativen Bias von Aufmerksamkeit und Gedanken der depressiven Erkrankung mit zugrunde liegen (Manoliu et al. 2014).

## 1.5 Kognitive und emotionale Reizverarbeitung in depressiven Patienten

Kognitive Probleme wie Konzentrationsstörungen oder eine verminderte Gedächtnisfunktion sind bekannte Symptome einer depressiven Erkrankung. Zusätzlich kommt es zu einer veränderten Einschätzung und Verarbeitung emotionaler Stimuli, wodurch der Krankheitsverlauf unterhalten wird (Mayberg et al. 1999; Phillips et al. 2008). Diese Veränderungen konnten nicht nur in akut depressiven Patienten, sondern auch in euthymen, remittierten Patienten nachgewiesen werden (Bhagwagar et al. 2004). Daher wurden in verschiedenen funktionellen Untersuchungen Tests zu kognitiven und emotionalen Funktionen durchgeführt, um die neuronale Aktivität genauer zu untersuchen und die Unterschiede zwischen Gesunden und Depressiven einordnen zu können. In einer Studie wurden den Probanden emotional graduierte Stimuli in Form von Gesichtern gezeigt, die zum einen auf ihre Valenz hin eingeordnet werden sollten, oder aber es sollte als kognitive Aufgabe das Geschlecht der gezeigten Personen bestimmt werden. Dabei kam es bei Patienten zu einer verminderten Aktivierungskapazität in der linken Amygdala, dem ventralen Striatum und dem frontoparietalen Kortex (Fu et al. 2004). Eine andere Studie benutzte Bilder aus dem IAPS, deren emotionale Wertigkeit eingeschätzt werden sollte. Dabei sollten die Probanden auf Aufforderung ihre Aufmerksamkeit auf den emotionalen Stimulus kontrolliert erhöhen oder vermindern. Hier fand sich eine verstärkte Aktivierung bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollen im rechten lateralen und ventrolateralen PFC bei negativen Bildern. Kontrollen hingegen zeigten eine linkslaterale Aktivierung. Dies kann hinweisend auf eine fehlerhafte Interaktion präfrontaler regulatorischer Schaltkreise sein und wird so interpretiert, dass ein Gleichgewicht zwischen Amygdala- und präfrontaler Aktivierung in der Reaktion auf affektive Stimuli entscheidend ist - ein Zusammenspiel, das durch dysregulatorische Effekte der Amygdala in Depressiven gestört ist (Johnstone et al. 2007). In einer vorhergehenden Studie zur Emotionserkennung und kognitiven Regulation in depressiven Patienten wurden den Probanden ebenfalls Bilder aus dem IAPS gezeigt, die daraufhin auf ihren emotionalen Inhalt (ERT) und oder ihre Ausrichtung (horizontal vs. vertikal) (SRT) bewertet werden sollten. Dabei forderte die ERT eine verstärkte Aktivierung der medialen Anteile des präfrontalen und cingulären Kortex. Bei der Beurteilung der Bildausrichtung hingegen kam es zur einer Aktivierung in dorsolateralen präfrontalen Bereichen. Im Vergleich von SRT vs. ERT zeigten die Kontrollen eine erhöhte Aktivität in der AI, wobei in der Patientengruppe kein solcher Effekt auftrat. Bei der Emotionserkennung kam es zu einer Aktivierung sowie zu einer verstärkten funktionellen Konnektivität in mehreren Regionen, darunter der ACC, der superiore frontale Gyrus, der PCC, die Amygdala, die Insel und der Temporallappen. Konzentrierten sich die Probanden jedoch auf die Bildausrichtung statt dem emotionalen Inhalt, fand eine Aktivierung im lateralen präfrontalen Kortex, dem fusiformen Gyrus, dem Kleinhirn und in okzipitalen, temporalen und parietalen Regionen statt (Tozzi et al. 2017). Um herauszufinden, welchen Einfluss Ketamin auf die Emotionsregulation hat untersuchte eine Studie Probanden in einer dichotomen Aufgabe, in der zwischen negativen (traurig oder wütende Gesichter) und positiven (neutrale und glückliche Gesichter) unterschieden werden sollte. Abwechselnd sollte das Geschlecht der dargestellten Personen eingeordnet werden. Dabei zeigte sich in frontal medialen, sowie in

parietalen und okzipitalen Regionen eine verminderte Aktivierung nach Ketamin vs. Placebo. Dies traf vor allem auf depressive Patienten zu und fand u.a. auch in Regionen des DMN statt, wie der mediale präfrontale Kortex, der PCC und der Precuneus. In der Insula und dem ACC zeigte sich ein Effekt der Placebogabe in Patienten, die dort mehr als die HC aktivierten. Dieser Effekt kehrte sich nach Ketamingabe um. Depressive Patienten zeigen also nach Ketamingabe ein ähnliches Aktivierungsmuster wie Kontrollen nach Placebogabe. Dies deutet darauf hin, dass Ketamin die neuronale Aktivierung in MDD normalisieren kann (Scheidegger et al. 2016).

## **1.6 NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors**

### **1.6.1 Allgemein**

NMDA-Rezeptoren gehören zu den ionotropen Glutamat-Rezeptoren und bestehen aus vier Untereinheiten, meist zwei NR1 Untereinheiten und zwei NR2 Untereinheiten, von denen die Subtypen NR2A, NR2B, NR2C und NR2D existieren. Es kann auch noch eine NR3-Untereinheit an der Bildung des Rezeptors involviert sein. Die Bindungsstelle für Glutamat liegt auf den NR2-Untereinheiten, eine Bindungsstelle für das Co-Substrat Glycin ist auf NR1 lokalisiert. Man konnte zeigen, dass die NR2A-Untereinheit und mehr noch die NR2B-Untereinheit einen wichtigen Beitrag für die präfrontale synaptische Plastizität leisten (Cui et al. 2011).

Die NR2-Untereinheit bestimmt wichtige Eigenschaften des Rezeptors. Dazu gehört die Dauer der Kanalöffnung, die Permeabilität, die Zerfallszeit und die Sensitivität gegenüber Pharmaka (Paoletti et al. 2013). Eine vorhergehende Studie mit 790 depressiven Patienten und 779 Kontrollpersonen untersuchte bereits mehrere Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) der NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors. Dabei fand sich für rs1805502 eine Anfälligkeit für die Entwicklung einer Therapie-resistenten Erkrankung. Für die anderen untersuchten Polymorphismen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, wobei rs220549 und rs220557, die in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden sollen, nicht mit sequenziert worden waren (Zhang et al. 2014).

### **1.6.2 SNP rs220549**

Der Single-Nukleotid-Polymorphismus rs220549 ist eine Intron-Variante der NR2B-Untereinheit, mit dem Major-Allel C und Minorallel T. Es liegt im sogenannten Precursor zwischen Exon 2 und 3.

In einer Studie von 2013, die 2748 Personen mit Neurotizismus untersucht hat, wurde eine signifikante Assoziation von rs220549 gefunden (Aragam et al. 2013). Darüber hinaus ist über diesen Single-Nukleotid-Polymorphismus nichts bekannt.

### **1.6.3 SNP rs220557**

Der Single-Nukleotid-Polymorphismus rs220557 ist ebenfalls eine Intron-Variante der NR2B-Untereinheit, mit dem Major-Allel A und Minorallel C sowie T. Genauso wie rs220549 liegt es im Precursor zwischen Exon 2 und 3.

2013 wurden in einer familienbasierte Studie mit 113 Teilnehmern, mehrere SNPs aus 24 glutamatergen, GABAergen und polyaminergen Genen auf ihre Assoziation mit schweren Selbstmordversuchen hin untersucht. Die Studie identifizierte drei Polymorphismen mit einer Beziehung zu schweren Selbstmordversuchen, darunter auch rs220557. Zusätzlich wurde gezeigt, dass rs220557 mit Alkohol- und Drogenkonsum im vergangenen Jahr assoziiert war und mit einer gewalttätigen Selbstmord-Methode bei Frauen. Eine Einschränkung der Studie bestand jedoch darin, dass das Minorallel C zumindest bei den weiblichen Teilnehmern eine Häufung zeigte, die über die beobachtete Verteilung in der Bevölkerung hinausging (Sokolowski et al. 2013).

### **1.7 Fragestellungen**

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen für je beide Polymorphismen des NMDA-Rezeptors untersucht werden: Gibt es im Gehirn Areale, die mit dem Allel-Status korrelierende strukturelle Veränderungen aufweisen? Hat der Allel-Status Einfluss auf die Verarbeitung emotionaler und kognitiver Reize? Welchen Einfluss haben abhängig sowie unabhängig vom Allel-Status Faktoren wie Diagnose und CA?

Wir erwarten, dass wir in unserer Stichprobe in der Hirnstruktur Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen sowie zwischen Risikoallel-Trägern und Nichtrisikoallel-Trägern finden. In der funktionellen Analyse erwarten wir, dass sich Patienten und Kontrollen sowie Risikoallel-Träger und Nichtrisikoallel-Träger im Aktivierungsmuster unterscheiden. Dabei erwarten wir, dass Patienten mit Risikoallel-Trägern synonyme Aktivierungen zeigen, die sich gegensätzlich zu Kontrollen und Nichtrisikoallel-Trägern zeigen.

## **2. Material und Methoden**

In der vorliegenden Arbeit werden mit „Probanden“ immer die Teilnehmer der Gesamtgruppe bezeichnet, die sowohl gesunden Probanden (Kontrollen) als auch kranke Probanden (Patienten) enthält.

Die Arbeit war Teil des EU Marie Curie Internationalen Trainingnetzwerkes r'Birth. Ziel in dem Subprojekt war es den Einfluss von Umwelt und genetischen Effekten auf Hirnstruktur und -funktion bei Patienten mit Depression zu untersuchen. Die genetischen Untersuchungen wurden dabei von dem Netzwerkpartner Leibniz Institut für Neurobiologie (Prof. Seidenbecher) durchgeführt, die MRT Untersuchungen in der Arbeitsgruppe von Prof. Frodl vom Institut für Psychiatrie und Psychotherapie der Otto-von-Guericke Universität.

### **2.1 Stichprobe**

In die Analyse gingen zwei unabhängige Kohorten ein, die zwischen 2009 und 2015 an den Krankenhäusern St. James Hospital und Tallaght Hospital in Dublin erfasst wurden.

Die Genanalyse wurde bei 160 Probanden (70 Kontrollen und 90 Patienten) durchgeführt, davon waren 105 Frauen und 55 Männer im Alter von 18 bis 65 Jahren. Probanden jünger als 18 oder älter als 65 wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren zum einen schwere körperliche Erkrankungen, Kopf-Traumata sowie bekannte neurologische Erkrankungen und zum anderen psychiatrische Komorbiditäten wie Alkohol- und Substanzabhängigkeit, aktueller Substanzmissbrauch, sowie Persönlichkeitsstörungen und Psychosen. Alle Studienteilnehmer haben nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung für die Studie gegeben und die Studie wurde entsprechend ethischer Standards durchgeführt, wie sie durch die Erklärung von Helsinki definiert wurden. Die Studie wurde geprüft und akzeptiert durch die Ethik Kommissionen der Krankenhäuser St. James und Tallaght sowie durch die Ethik Kommission der McGill Universität, Montreal, Kanada.

### **2.2 MRT**

Die beiden Kohorten wurden an zwei unterschiedlichen Scanner-Standorten mit einem Philips 3Tesla MRT aufgenommen. Standort für die 2009 aufgenommenen Scans war das Centre for Advanced Clinical Imaging (CAMI). Später wurde am Trinity College Institute of Neuroscience (TCIN) aufgenommen. Die Details zu den Scannern sind Tabelle 1 und 2 zu entnehmen.

Tabelle 1: Modalitäten der Scanner für die strukturellen T1 gewichteten Aufnahmen

strukturelle MRT (T1)	Empfänger-spule	Sequenz	Schicht-anzahl	Repetit-ionszeit	Echozeit	Auflösung	Schicht-dicke	Winkel
CAMI	8 Kanäle	MP-RAGE	160	8,5 ms	3,9 ms	1 x 1 mm <sup>2</sup>	1 mm	8°
TCIN	32 Kanäle	MP-RAGE	180	8,4 ms	3,8 ms	0,898 x 0,898mm <sup>2</sup>	0,9 mm	8°

Tabelle 2: Einstellungen der Scanner für die funktionellen MRT-Aufnahmen

fMRT	Sequenz	Schichtanzahl	TR	TE	Auflösung	Schichtdicke	Anordnung
CAMI	SE-EPI	23	2000 ms	35 ms	3 x 3 mm <sup>2</sup>	4,8 mm	aufsteigend
TCIN	SE-EPI	40	2000 ms	25 ms	3 x 3 mm <sup>2</sup>	3 mm	absteigend

In der CAMI-Gruppe wurden 39 (38<sup>1</sup>) Patienten (Alter 23 – 64, 26 Frauen, 13 (12) Männer), sowie 39 Kontrollen (Alter 18 – 65, 28 Frauen, 11 Männer) gemessen, in der TCIN-Gruppe waren es 39 Patienten (Alter 18-63, 27 Frauen, 12 Männer) und 24 Kontrollen (Alter 18 – 60, 14 Frauen, 10 Männer).

### 2.3 Demografische und klinische Fragebögen

Um Ein- und Ausschlusskriterien sowie demographische Details zu erfragen, wurde allen Probanden ein standardisierter Fragebogen vorgelegt. Dabei wurden u.a. Alter und Geschlecht, Ehestand, Ausbildung und Beruf sowie Größe und Gewicht abgefragt. Anschließend wurde jeder Proband mittels eines strukturierten Interviews (SCID-I) nach DSM-IV-Kriterien befragt und diagnostiziert. Dieses Interview wurde von einem der Studie zugehörigen Psychiater durchgeführt und nochmals von einem unabhängigen Kliniker überprüft.

### 2.4 Psychologische Testungen

Bei allen Probanden wurden die 21-Item-Version der Hamilton Depressionsskala (HAM-D) (Hamilton 1960), das Beck's Depressions-Inventar (BDI) (Beck 1961) und auch der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein DP 1998) ausgefüllt.

Die Hamilton Depressionsskala besteht aus 21 Items, die durch einen klinisch erfahrenen Psychiater bewertet werden und den Patienten im Verlauf einer Woche beschreiben sollen. Neun Items können mit null bis zwei Punkten bewertet werden, acht Items mit null bis vier Punkten. Nur die Punkte aus den ersten 17 Items werden summiert, dabei gehen u.a. depressive Verstimmung und Suizidalität, aber auch Angstgefühle und psychosomatische Beschwerden mit ein. Die Ergebnisse weisen auf unauffällige Klinik (0-7 Punkte), milde Depression (8-13 Punkte), moderate Depression (14-18 Punkte), schwere Depression (19-22) Punkte oder sehr schwere Depression ( $\geq 23$  Punkte) hin. Die Sensitivität des HAM-D wird mit 86,4 %, die Spezifität mit 92,2% angegeben (Strik et al. 2001). Die Reliabilität des HAM-D ist im Bezug auf die Retest Reliabilität im Mittel mit 0.81 – bis 0.98 gut, die Interrater-Reliabilität hängt stark von der Expertise des Durchführenden ab und ist mit einem Pearsons r von 0,82 bis 0,98 ebenfalls als gut einzuschätzen. Die Schätzungen für die Intra-

<sup>1</sup> Von einem Probanden der CAMI-Gruppe waren keine strukturellen Daten, sondern nur fMRT-Daten vorhanden

Rater-Reliabilität liegen bei 0,46 bis 0,97 und bleiben damit teilweise unter den erwünschten 0,7 (Bagby et al. 2004).

Beim Beck Depressionsinventar füllt der Proband den Bogen selbst aus. Es gibt zu 21 Themen je vier Aussagen, die mit null bis drei Punkten bewertet werden können. Erfragt werden u.a. Traurigkeit, Mutlosigkeit, Schuldgefühle, Suizidalität, und auch psychosomatische Inhalte. Bei 13 Punkten und weniger gilt das Ergebnis als nicht oder nur minimal auffällig. 14 bis 19 Punkte weisen auf mild ausgeprägte depressive Symptome hin, zwischen 20 und 28 Punkten gelten die Symptome als moderat depressiv. Bei 29 bis 63 Punkten kann von einer schweren depressiven Symptomatik ausgegangen werden. Die Sensitivität wird mit mindestens 65% angegeben und die Spezifität mit mindestens 60% (Wang et al. 2013). Die Intra-Rater-Reliabilität liegt in den vorliegenden Studien zwischen 0,83 und 0,96, die Retest-Reliabilität wurde bei einer mittleren Zeitspanne von zwei Wochen mit 0,73 bis 0,96 angegeben.

Der CTQ ist ebenfalls selbst auszufüllen und beinhaltet in der angewendeten Kurzform je fünf Aussagen zu emotionalem, physischen und sexuellem Missbrauch, sowie zu emotionaler und körperlicher Vernachlässigung, bezogen auf Kindheit und Jugend bis zu einem Alter von 18 Jahren. Auf einer Likert-Skala von eins (Aussage über Missbrauch niemals wahr), über zwei (Aussage selten wahr), drei (Aussage manchmal wahr), vier (Aussage oft wahr), bis fünf (Aussage über Missbrauch sehr oft wahr) wird das Auftreten von Missbrauch in einer der oben genannten Kategorien durch den Probanden bewertet. Durch Aufsummieren ergibt sich der Gesamtscore. Drei zusätzliche Fragen dienen der Einschätzung von Verdrängungsmechanismen, die den Gesamtscore falsch niedrig ausfallen lassen. Die Bewertung erfolgt pro Kategorie so wie in Tabelle 3 beschrieben. Die Intra-Rater-Reliabilitäten liegen bei 0,84-0,89 für emotionalen Missbrauch, bei 0,81-0,86 für körperlichen Missbrauch, bei 0,92-0,95 für sexuellen Missbrauch, sowie bei 0,85-0,91 für emotionale und bei 0,61 bis 0,78 für körperliche Vernachlässigung (Bernstein et al. 2003).

Tabelle 3: Cut-off-Werte für die Kurzversion des CTQ

	nicht oder minimal	gering	mittel	schwer
emotionaler Missbrauch	5-8	9-12	13-15	16+
körperlicher Missbrauch	5-7	8-9	10-12	13+
sexueller Missbrauch	5	6-7	8-12	13+
emotionale Vernachlässigung	5-9	10-14	15-17	18+
körperliche Vernachlässigung	5-7	8-9	10-12	13+

Für unsere Untersuchungen wurde die Bewertung der Testergebnisse vereinfacht. Probanden, die in wenigstens einer Kategorie geringe, mittlere oder schwere CA erlebt haben, wurden zu einer Gruppe (wird

im Weiteren als Gruppe mit CA bezeichnet) zusammengefasst. Die restlichen Probanden bilden die Gruppe ohne CA.

## 2.5 rs220549

Der Single Nukleotid Polymorphismus (SNP) rs220549 wurde mit einem Taqman® SNP Genotypisierungs-Assay auf einem 7900 HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) mittels Real-Time PCR genotypisiert. Die call rate lag bei über 95% und alle Proben unterlagen dem Hardy-Weinberg Gleichgewicht ( $p > 0,05$ ). Zur Qualitätskontrolle wurden noch einige CEU DNS positive HapMap Proben ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)) und nicht-template Proben analysiert. Dabei ergaben sich die online bei HapMapdata verfügbaren Ergebnisse für die positiven Proben und negative Ergebnisse für alle nicht-template Proben.

Unser Test SNP hat eine Minor-Allel-Frequenz von  $T = 0,157-0,46886$ ; Majorallel = C (laut [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=220549](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=220549); Stand 22.04.2021, 15:00 Uhr) in der Bevölkerung, wobei die Verteilung in unserer Stichprobe bei  $T = 0,2984$  liegt. Zur Analyse wurden homozygote und heterozygote T-Allelträger zusammengefasst, um die Variable rs220549 in Risikoallel-Träger und Nichtrisikoallel-Träger aufzuteilen wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Einteilung der Allelvarianten in Risikoallel-Träger und Nichtrisikoallel-Träger für rs220549

Risikoallel-Träger:	C/T	T/T
Nichtrisikoallel-Träger	C/C	

## 2.6 rs220557

Der Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP) rs220557 wurde analog genotypisiert. Die call rate lag bei über 95% und alle Proben unterlagen dem Hardy-Weinberg Gleichgewicht ( $p > 0,05$ ). Auch hier wurde eine Qualitätskontrolle mittels HapMap Proben durchgeführt.

Unser Test SNP hat eine Minor-Allel-Frequenz von  $C = 0,337-0,479$ ; Majorallel = A; zusätzliches Allel = T; (laut [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=220557](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=220557); Stand 22.04.2021, 15:00 Uhr) in der Bevölkerung, wobei die Verteilung in unserer Stichprobe bei  $C = 0,6140$  liegt. Zur Analyse wurden homozygote Allelträger als Risiko-Träger definiert und heterozygote Allelträger in die Nicht-Risiko-Gruppe zusammengefasst, um trotz der geringen Frequenz von homozygoten AA Trägern zur weiteren Analyse taugliche Gruppengrößen zu erhalten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Einteilung der Allelvarianten in Risikoallel-Träger und Nichtrisikoallel-Träger für rs220557

Risikoallel-Träger:	C/C	
Nichtrisikoallel-Träger	A/C	A/A

## **2.7 Auswertung der strukturellen MRT**

Freesurfer 6.0 wurde benutzt, um die strukturellen Daten aus den MRT-Aufnahmen zu extrahieren. Die Platzierung der Label ist in den Abbildungen 1 bis 4 im Anhang einzusehen. Die erhaltenen Segmentierungen wurden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt und in die Gruppen nach sehr guter (1), ausreichender (2) und ungenügender (3) Genauigkeit eingeteilt (siehe Abbildungen 5-7 im Anhang). Nach der Qualitätskontrolle wurden Probanden aus Gruppe 3 von der weiteren Analyse der strukturellen Daten ausgeschlossen, da die Segmentierungen dem Standard nicht gerecht wurden und die Ergebnisse verfälschen hätten können. Von den restlichen Probanden wurden die Werte für Schichtdicke und Oberflächengröße der von Freesurfer definierten Gehirnregionen für weitere Analysen extrahiert.

## **2.8 fMRT Emotionserkennung und Aufmerksamkeitskontrolle**

Bei der 18-minütigen Aufgabe wurde 180 Mal eine Abfolge von Bildbetrachtung und Befragung durchlaufen. Es wurden Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) (J Lang et al. 2008) verwendet, die entweder horizontal oder vertikal ausgerichtet waren und emotionalen Kontext vermittelten, der entweder positiv, neutral oder negativ war. Nach jedem Bild wurde eine Frage gestellt, die in der Hälfte der Fälle auf die Bildausrichtung abzielte (horizontal? vertikal?) (shape recognition trials, SRT) und in der anderen Hälfte der Fälle auf den emotionalen Inhalt (positiv? neutral? negativ?) (emotion recognition trials ERT). Wurde der Fokus auf die Bildausrichtung gelegt, musste die Aufmerksamkeit vom emotionalen Inhalt abgelenkt werden, während bei Fragen nach dem emotionalen Inhalt die Emotionserkennung im Vordergrund stand. Die Versuchsteilnehmer konnten die Fragen beantworten, indem sie mit der rechten Hand zwei Knöpfe betätigten, die für „ja“ oder „nein“ stehen. Vor jedem Bild und vor jeder Frage wurde ein Fixationskreuz angezeigt, um eine Baseline zu erhalten.

## **2.9 Aufbereitung und Auswertung der funktionellen Daten**

Die funktionellen MRT-Daten wurden mit Hilfe von Statistical Parametric Mapping (SPM 12.0) verarbeitet. Da sich die Daten der beiden Messzeitpunkte u.a. in Voxelgröße, Schichtanordnung und Schichtanzahl unterscheiden wurden die Gruppen getrennt verarbeitet. Zunächst wurden Bewegungskorrektur, Slice timing, Koregistrierung, Segmentierung, Normalisierung und Smoothing durchgeführt. Nach Realignment wurden nur Daten in das 1<sup>st</sup>-Level-Modell aufgenommen, deren Realignment-Parameter keine zu großen Abweichungen zeigten. Toleriert wurden Abweichungen im Rahmen der Voxelgröße (3mm) in jede Richtung, solange sie nicht schnell und abrupt auftraten.

Im 1<sup>st</sup>-Level-Modell wurden folgende t-Kontraste gebildet:

- 1 Positive Bilder vs. neutrale Bilder
- 2 Negative Bilder vs. neutrale Bilder

- 3 Positive Bilder vs. negative Bilder
- 4 Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. neutral
- 5 Aufmerksamkeitskontrolle negativ vs. neutral
- 6 Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. negativ
- 7 Emotionserkennung positiv vs. neutral
- 8 Emotionserkennung negativ vs. neutral
- 9 Emotionserkennung positiv vs. negativ
- 10 Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle
- 11 Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle positiv
- 12 Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle negativ
- 13 Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle neutral

## 2<sup>nd</sup> Level

Für jeden Kontrast aus dem 1<sup>st</sup>-Level-Modell wurde zunächst unter Zusammenfassung der CAMI- und TCIN- Daten, in SPM ein 2x2-Modell (Modell 1) gerechnet mit den Faktoren Diagnose (Patient oder Kontrolle) und Risikoallel (ja/nein) sowie den Covariaten Scanner, Alter und Geschlecht entsprechend Tabelle 6. Dabei sollte in jedem Level die Gruppengröße von mindestens 15 Probanden erreicht werden.

Tabelle 6: Darstellung der Zusammensetzung des 2<sup>nd</sup>-Level-Modells 1 zur Berechnung der Interaktion von Diagnose und Genvariante unter gemeinsamer Analyse von CAMI- und TCIN-Daten

	Probandenanzahl		Faktor 1: Diagnose	Faktor 2: Risikoallel
	rs220549	rs220557		
Level 1	38	46	Patient	ja
Level 2	40	31	Patient	nein
Level 3	32	45	Kontrolle	ja
Level 4	32	18	Kontrolle	nein
Gesamt:	142	140		

Bei signifikanten Interaktionen wurden jeweils post-hoc-Analysen gerechnet, um die Effekte verstehen zu können.

Für das Modell 1 konnten zu folgenden Fragen Kontraste gebildet werden:

Gibt es eine Interaktion von Risikoallel und Diagnose?

Gibt es einen Haupteffekt des Risikoallels in allen Probanden / in Patienten / in Kontrollen?

Gibt es einen Haupteffekt der Diagnose in allen Probanden / in Risikoallel-Trägern / in Nichtrisikoallel-Trägern?

Um der Frage nachzugehen, inwieweit frühkindlicher Stress für die Ergebnisse verantwortlich sein könnte,

wurde in SPM ein weiteres 2<sup>nd</sup> -Modell (3x2) (Modell 2) aufgesetzt wie in Tabelle 7 dargestellt, in dem als weiterer Faktor mit eingeht, ob die Probanden CA in der Kindheit erfahren hatten oder nicht. Dabei wurden CAMI- und TCIN-Daten zusammengefasst, um so hohe Probandenanzahlen wie möglich pro Level zu erhalten. Trotzdem konnten für rs220549 nur die Level 1, 3, 6 und 8 in die Kontraste mit eingehen, da jede Gruppe mindestens 15 Probanden enthalten sollte. Bei rs220557 wurden aus den Level 1, 3 und 6 Kontraste gebildet. Daraus ließ sich nicht die gewünschte Dreifachinteraktion von Diagnose, Genvariante und CA bilden

Tabelle 7: Darstellung der Zusammensetzung des 2nd-Level-Modells 2 zur Berechnung der Interaktion von Diagnose, Genvariante und CA.

	Probandenanzahl		Faktor 1:	Faktor 2:	Faktor 3: CA
	rs220549	rs220557	Diagnose	Risikoallel	
<b>Level 1</b>	<b>25</b>	<b>32</b>	<b>Patient</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>
Level 2	12	14	Patient	ja	nein
<b>Level 3</b>	<b>30</b>	<b>23</b>	<b>Patient</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b>
Level 4	10	8	Patient	nein	nein
Level 5	13	14	Kontrolle	ja	ja
<b>Level 6</b>	<b>19</b>	<b>30</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>
Level 7	8	8	Kontrolle	nein	ja
<b>Level 8</b>	<b>21</b>	<b>10</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>
Gesamt:	<b>95 (138)</b>	<b>85 (139)</b>			

Zu folgenden Fragestellungen ließen Kontraste bilden:

(Da in der vorliegenden Stichprobe nur Patienten mit CA sowie Kontrollen ohne CA enthalten sind, werden im Folgenden mit Patienten immer solche mit CA gemeint und mit Kontrollen immer solche ohne. Des Weiteren ist mit Effekt der Diagnose immer mit impliziert, dass es ein Mischeffekt von Diagnose und CA ist.)

rs220549 und rs220557:

Gibt es einen Effekt des Risikoallels in Patienten?

Gibt es einen Effekt der Diagnose in Risikoallel-Trägern?

nur rs220549:

Gibt es einen Effekt des Risikoallels in Kontrollen?

Gibt es einen Effekt der Diagnose in Nichtrisikoallel-Trägern?

Die Abbildungen zu den signifikanten Ergebnissen wurden mittels der xjView toolbox erstellt (<http://www.alivelearn.net/xjview>; 12.04.2019 13:00).

## 2.10 Auswertung der strukturellen Daten

Zur statistischen Analyse wurde SPSS Versionen 22 und 27 (IBM Corp.) verwendet.

Um herauszufinden wie die Polymorphismen sich auf die Hirnstruktur auswirken, wurden die aus Freesurfer extrahierten Daten zu Hirnoberfläche, Kortexdicke und subkortikalen Volumina der einzelnen Regionen in SPSS implementiert und weiter untersucht. Zusätzlich wurden die kortikalen Volumina als Produkt von Hirnoberfläche und Kortexdicke errechnet.

Es wurde ein lineares Modell zur Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet, bei dem die Hemisphäre mit zwei Levels (rechts/links) als Faktor verwendet wurde. Als weitere Inter-Subjekt-Faktoren gingen die Diagnose (Patient/Kontrolle) und die genetische Disposition (Risikoallel ja/nein) neben den Kovariaten Alter und Geschlecht, Scanner (TCIN/CAMI) und Gesamthirnvolumen mit in das Modell ein. Alle Ergebnisse wurden mittels des FDR-online calculator korrigiert (<https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR> 09.04.2021 15:00).

Die Berechnungen wurden zunächst mit der Variable Kortexdicke durchgeführt.

Strukturelles Modell 1: Zunächst wurde ein Full-Factorial-Modell gerechnet, in dem die Zweifach-Interaktion von Risikoallel mit Diagnose, genauso wie die Haupteffekte von Hemisphäre, Diagnose und Risikoallel herausgearbeitet wurden.

Da die Zweifach-Interaktion keine signifikanten Ergebnisse brachte, wurde das Modell dahingehend vereinfacht, dass nur die Haupteffekte von Diagnose und Risikoallel bestimmt wurden.

Strukturelles Modell 2: Um den Einfluss von CA mit in die Kalkulation aufzunehmen, wurde noch ein zweites Modell aufgesetzt, in dem als dritter Inter-Subjekt-Faktor die Gruppen-Einteilung nach CA mit beachtet wurde. Zunächst wurde die Dreifach-Interaktion aus CA, Diagnose und Risikoallel berechnet sowie die Zweifach-Interaktionen von CA mit Risikoallel, CA mit Diagnose und Diagnose mit Risikoallel. Daneben wurden auch die Haupteffekte bestimmt. Auch hier wurde bei der Dreifach-Interaktion keiner der Werte signifikant. Dementsprechend wurde sie für erneute Berechnungen nicht mehr bedacht. Es erfolgte ebenfalls eine Vereinfachung mit der Berechnung der Zweifach-Interaktionen. Zuletzt wurde auch hier ein auf die Haupteffekte beschränktes Modell gerechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Single Nukleotid-Polymorphismus rs220549

##### 3.1.1 Ergebnisse der statistischen Analyse der strukturellen Daten zu Kortex-Schichtdicke-Volumina und subkortikaler Volumina

Alle Ergebnisse sind im Anhang in den Tabellen A1.1 bis A2.3 einsehbar. Im Folgenden soll auf die signifikanten Ergebnisse ( $p_{FDR} < 0,05$ ) näher eingegangen werden.

Im strukturellen Modell 1 - Faktoren Diagnose und NR2B - zeigen sich in der Zweifachinteraktion sowie in den Haupteffekten keine signifikanten Werte.

Im strukturellen Modell 2 - Faktoren Diagnose, NR2B und CA - tritt keine signifikante Dreifach-Interaktion von Risikoallel, CA und Diagnose auf. Ebenso ergibt die Zweifach-Interaktionen aus Risikoallel und CA, Diagnose und CA sowie Risikoallel und Diagnose keine weiteren signifikanten Effekte. Nach Vereinfachung auf die Haupteffekte finden sich einige Diagnose-Effekte wie in Tabelle 8 dargestellt. Ein Haupteffekt des Risikoallels rs220549 oder der CA tritt in keiner Region auf.

Tabelle 8: Ausschnitt aus Tabelle A2.3 (Anlagen)

Region Schichtdicke	NR2B_rs220549			Diagnose			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	0,333	0,565	0,942	6,518	0,012	<b>0,035</b>	8,069	0,005	0,058
caudalanteriorcingulate	4,025	0,047	0,774	7,738	0,006	<b>0,035</b>	0,315	0,575	0,629
cuneus	0,400	0,528	0,942	6,737	0,010	<b>0,035</b>	3,736	0,055	0,126
lateralorbitofrontal	0,441	0,508	0,942	5,544	0,020	<b>0,047</b>	2,833	0,094	0,165
medialorbitofrontal	1,162	0,283	0,838	6,547	0,012	<b>0,035</b>	0,787	0,277	0,334
paracentral	0,007	0,934	0,987	10,561	0,001	<b>0,018</b>	9,133	0,003	0,053
parsorbitalis	2,191	0,141	0,774	5,885	0,016	<b>0,043</b>	2,022	0,157	0,229
posteriorcingulate	1,844	0,177	0,774	5,734	0,018	<b>0,045</b>	1,438	0,232	0,301
precentral	0,022	0,883	0,987	8,092	0,005	<b>0,035</b>	10,162	0,002	0,053
rostralanteriorcingulate	0,718	0,298	0,838	11,546	<0,001	<b>0,018</b>	1,494	0,223	0,3
rostralmiddlefrontal	1,438	0,232	0,838	6,609	0,011	<b>0,035</b>	4,310	0,040	0,105
superiorfrontal	0,348	0,556	0,942	7,080	0,009	<b>0,035</b>	6,035	0,015	0,075
frontalpole	3,355	0,069	0,774	7,300	0,008	<b>0,035</b>	3,236	0,074	0,136
transversetemporal	0,061	0,806	0,987	7,712	0,006	<b>0,035</b>	2,525	0,114	0,19
insula	0,058	0,810	0,987	6,398	0,012	<b>0,035</b>	5,615	0,019	0,078

### 3.1.2 Ergebnisse der fMRT-Analyse

#### 3.1.2.1 Modell 1: Risikoallel x Diagnose

Für die Kontraste 1, 2, 5-11, und 13 zeigen sich keine signifikanten Effekte. Die anderen Kontraste werden im Folgenden näher betrachtet.

#### Kontrast 3: positive Bilder vs. negative Bilder

Es besteht eine Interaktion des Risikoallels rs220549 und des Faktors Diagnose, sodass beim Betrachten positiver Bilder in den Regionen des mittleren frontalen Gyrus links (siehe Abbildung 1) eine vermehrte Aktivierung beobachtet werden kann gegenüber dem Betrachten negativ konnotierter Bilder. Der Effekt wird mit  $p_{\text{FWE}}$  bei 0,017 auf Cluster-Level signifikant (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: p-Werte für die Interaktion von rs220549 und Diagnose im mittleren Frontallappen links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,017	0,026	94	0,003	0,084	0,157	22,07	3,46	<0,001

Zur näheren Differenzierung der Interaktion wurden post-hoc-Testungen durchgeführt. Dabei ergibt sich ein Diagnose-Effekt unter den Probanden ohne Risikoallel, sodass Patienten ohne Risikoallel stärker in der untersuchten Region aktivieren als Kontrollen ohne Risikoallel. Der Effekt zeigt sich sowohl auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,027, als auch auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,047 signifikant (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: p-Werte für den post-hoc-Test des Diagnose-Effekts (Patienten>Kontrollen) in Probanden ohne Risikoallel im mittleren Frontallappens links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,027	0,106	28	0,106	0,047	0,397	3,75	3,65	<0,001

Außerdem zeigt sich unter Patienten ein Effekt des Risikoallels, sodass Risikoallel-tragende Patienten stärker aktivieren als Patienten ohne Risikoallel. Der Effekt ist ebenfalls sowohl auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,016, als auch auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,004 signifikant (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: p-Werte für den post-hoc-Test des Effekts des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in der Gruppe der Patienten im mittleren frontalen Gyrus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,016	0,064	38	0,064	0,004	0,077	4,49	4,33	<0,001

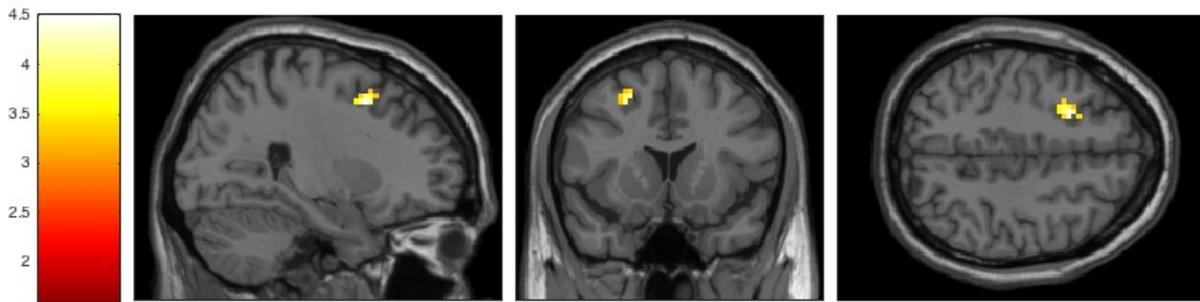


Abbildung 1: Effekt der Interaktion von rs220549 und Diagnose im mittleren frontalen Gyrus links

Kontrast 4: Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. neutral

Träger des Risikoallels rs220549 zeigen bei SRT eine vermehrte Aktivierung im linken parazentralen Gyrus (siehe Abbildung 2), wenn das Bild einen positiven emotionalen Inhalt darstellt gegenüber einem neutralen Inhalt. Der  $q_{FDR}$  liegt bei 0,012 auf Cluster-Level (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: p-Werte für den Haupteffekt des rs220549 (Risikoallel > kein Risikoallel) in der Region parazentral links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$K_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorr}$
0,015	0,012	196	0,001	0,569	0,694	16,41	3,76	<0,001

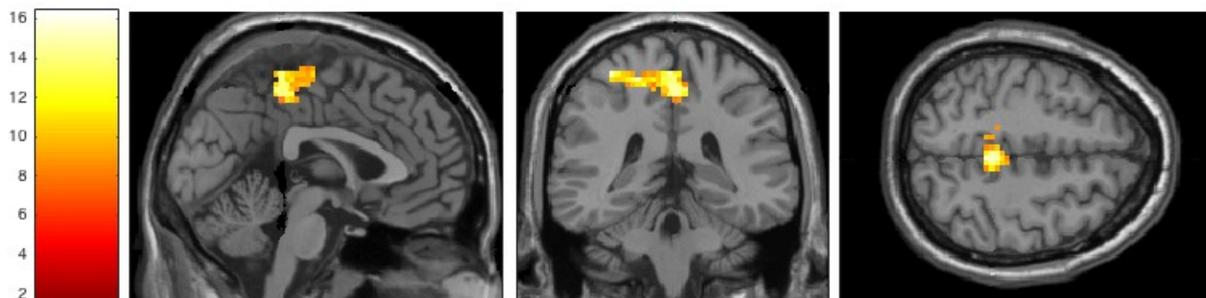


Abbildung 2: Haupteffekt des rs220549 (Risikoallel > kein Risikoallel) parazentral links

Kontrast 12: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle negativ

Wenn man ERT und SRT bei allen emotionalen Valenzen zusammen vergleicht, dann ist zu erkennen, dass Patienten bei ERT stärker aktivieren als die Kontrollen. Der Effekt zeigt sich rechts im mittleren cingulären Kortex (MCC) (siehe Abbildung 3) und wird auf Cluster-Level mit  $p_{FWE}$  0,016 signifikant (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: p-Werte für den (Patienten > Kontrollen) in den Regionen des MCC rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$K_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorr}$
0,016	0,014	272	0,001	0,116	0,289	4,39	4,24	<0,001

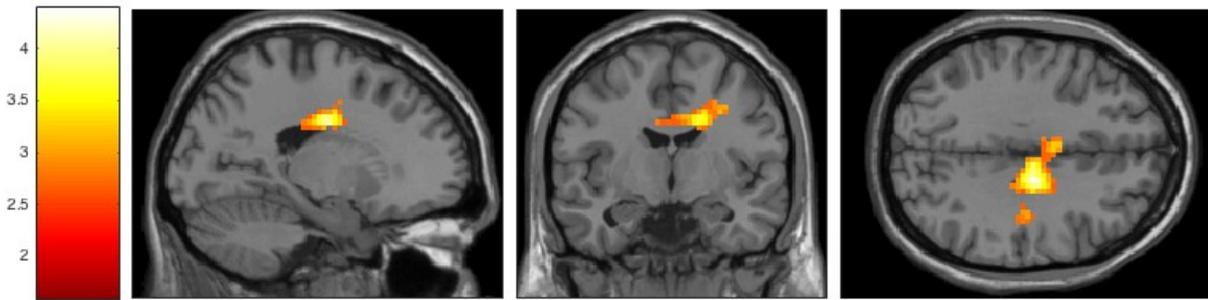


Abbildung 3: Effekt der Diagnose (Patienten > Kontrollen) im MCC rechts

### 3.1.2.2 Modell 2

Für die Kontraste 2, 6, 7, 8, 11 und 13 zeigen sich keine signifikanten Effekte. Die anderen Kontraste werden im Folgenden näher betrachtet.

#### Kontrast 1: Positive Bilder vs. neutrale Bilder

Vergleicht man unter den Kontrollen ohne CA die Risikoallel-Träger mit den Nicht-Risikoallel-Trägern, so zeigen Kontrollen mit Risikoallel eine erhöhte Aktivität in den Regionen der rechten Insel und des rechten Rolandschen Operculums beim Betrachten positiv konnotierter Bilder, im Vergleich zu Bildern mit neutralem Inhalt (siehe Abbildung 4). Der Effekt wird auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,039$  (siehe Tabelle 14) signifikant.

Tabelle 14: p-Werte für den Effekt von rs220549 (Risikoallel > kein Risikoallel) unter Kontrollen ohne CA in den Regionen der rechten Insel und des Rolandschen Operculums

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,053	0,039	68	0,010	0,061	0,068	24,16	4,46	<0,001

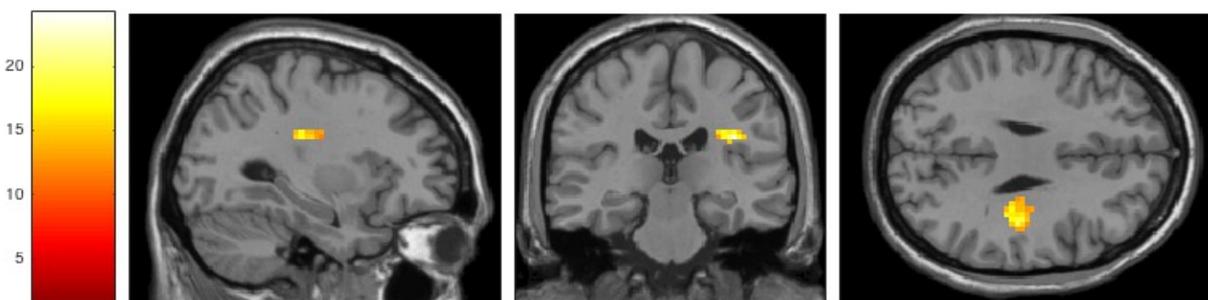


Abbildung 4: Effekt von rs220549 (Risikoallel > kein Risikoallel) unter Kontrollen ohne CA in der rechten Insel und dem Rolandschen Operculum

Für denselben Kontrast wird auch ein Effekt unter Probanden ohne Risikoallel deutlich. Kontrollen ohne CA und ohne Risikoallel aktivieren im Inselkortex mehr als Patienten mit CA, die das Risikoallel ebenfalls nicht tragen (siehe Abbildung 5). Der Effekt wird auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,020$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,031$  signifikant (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: p-Werte für den Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel in der rechten Insel

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,020	0,031	106	0,004	0,491	0,463	3,94	3,77	<0,001

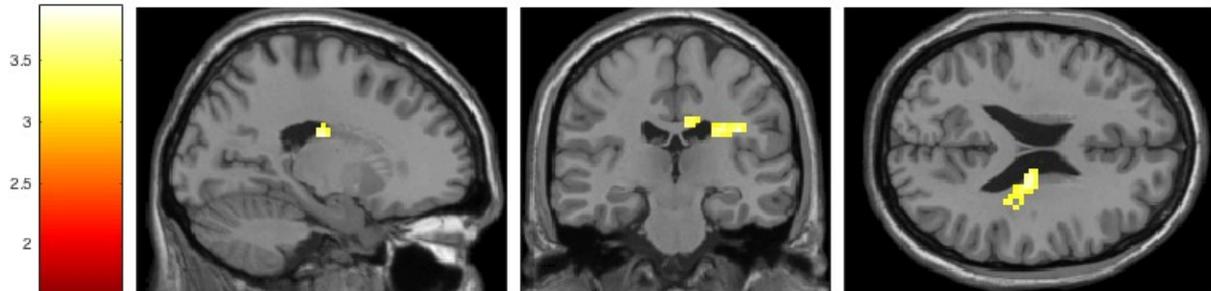


Abbildung 5: Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im rechten Inselkortex

### Kontrast 3: Positive Bilder vs. negative Bilder

Abbildung 6 zeigt den MCC und PCC links, wo unter den Probanden ohne Risikoallel in Kontrollen ohne CA stärker aktiviert wird als in Patienten mit CA beim Betrachten positiver gegenüber negativer Bilder. Der Effekt zeigt sich auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} 0,005$  (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: p-Werte für den Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Probanden ohne Risikoallel in den Regionen des MCC und PCC links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,001	0,005	195	<0,001	0,140	0,849	4,45	4,21	<0,001

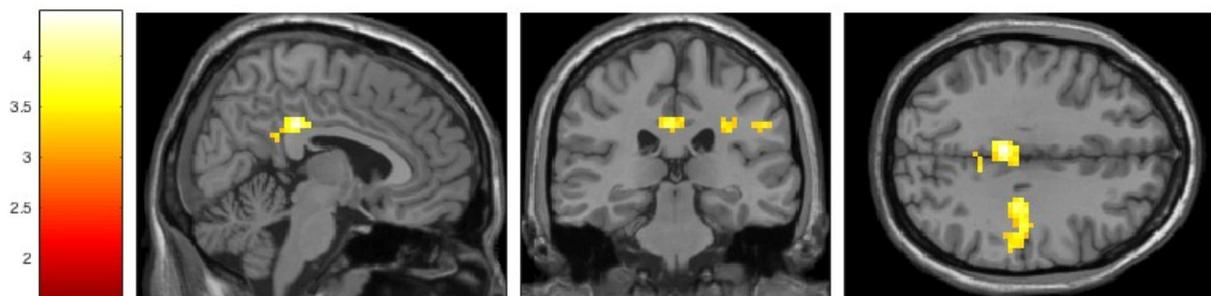


Abbildung 6: Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Probanden ohne Risikoallel im MCC und PCC links

### Kontrast 4: Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs neutral

Unter Probanden ohne Risikoallel zeigt die Patientengruppe mit CA bei dem Vergleich der Aufgabe SRT nach positiven gegenüber neutralen Bildern eine erhöhte Aktivität als die Gruppe der Kontrollen ohne CA.

Diese Aktivierung zeigt sich im MCC links (siehe Abbildung 7) und wurde auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}}$  0,020 (siehe Tabelle 27) signifikant.

Tabelle 17: p-Werte für den Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel in den Regionen des MCC links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,026	0,020	89	0,005	0,368	0,431	4,12	3,39	<0,001

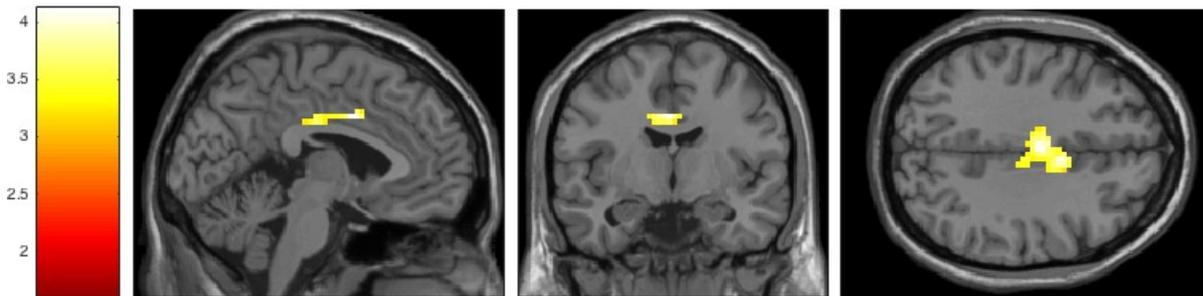


Abbildung 7: Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im MCC links

#### Kontrast 5: Aufmerksamkeitskontrolle negativ vs neutral

Betrachtet man die Aufgabe SRT nach negativen gegenüber neutralen Bildern zeigen Risikoallel-Träger die zur Gruppe der Patienten mit CA gehören eine stärkere Aktivierung als Kontrollen ohne CA in den Regionen des rechten oberen Temporal-Pols (siehe Abbildung 8). Der Effekt zeigt sich auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,020 und  $q_{\text{FDR-corr}}$  0,025 (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: p-Werte für den Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Risikoallel-Trägern in den Regionen des oberen Temporalpols rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,020	0,025	102	0,004	0,692	0,756	3,76	3,61	<0,001

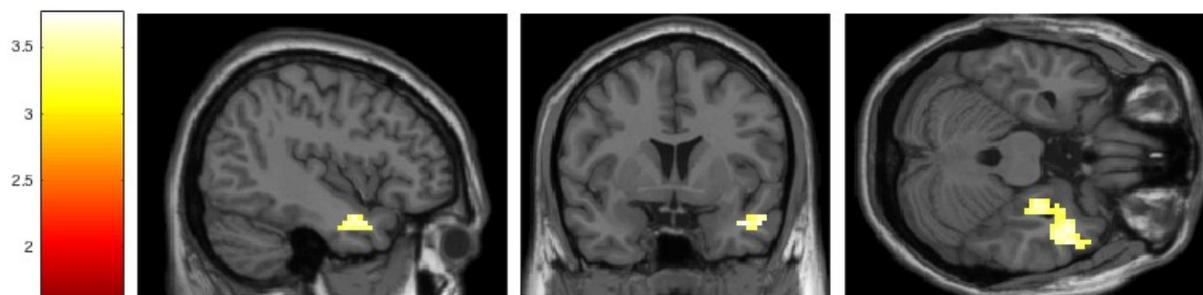


Abbildung 8: Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Risikoallel-Trägern im oberen Temporalpols rechts

### Kontrast 9: Emotionserkennung positiv vs. negativ

Bei ERT nach positiven gegenüber negativen Bildern zeigen Kontrollen ohne CA eine erhöhte Aktivierung im rechten Operculum, wenn sie das Risikoallel tragen (siehe Abbildung 9). Der Effekt wird auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,002$  signifikant (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: p-werte für den Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Kontrollen ohne CA in den Regionen des Pars opercularis im Gyrus frontalis inferior rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,005	0,002	148	0,001	0,067	0,105	4,68	4,41	<0,001

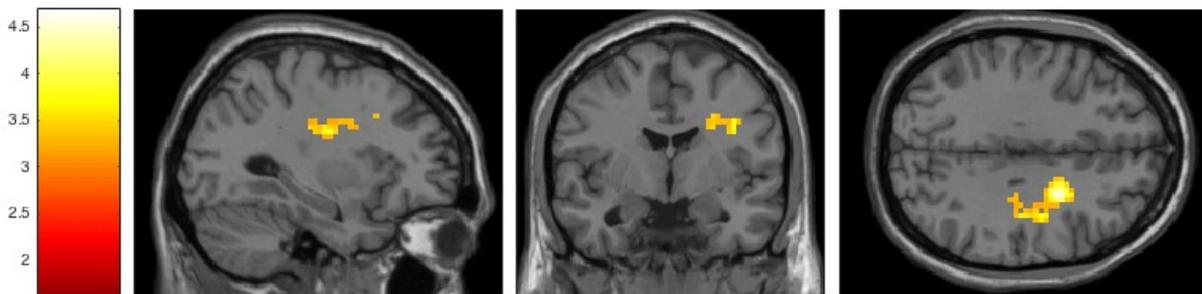


Abbildung 9: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Kontrollen ohne CA im Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior rechts

### Kontrast 10: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle

Vergleicht man ERT und SRT, so zeigen unter den Probanden ohne Risikoallel die Kontrollen ohne CA eine stärkere Aktivierung im rechten MCC als Patienten mit CA (siehe Abbildung 10). Der Effekt wird auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,023$  signifikant (siehe Tabelle 20).

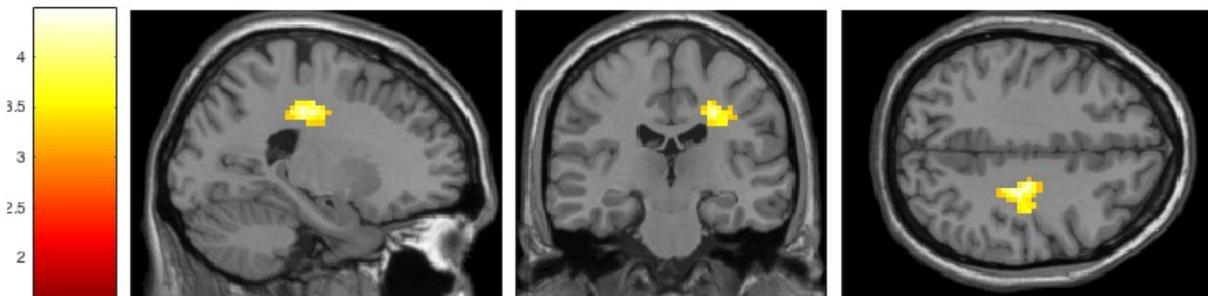


Abbildung 10: Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Probanden ohne Risikoallel im MCC rechts

Tabelle 20: p-Werte für den Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Probanden ohne Risikoallel in den Regionen des MCC rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$K_E$	$p_{uncorr}$	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorr}$
0,017	0,023	114	0,004	0,123	0,319	4,48	4,24	<0,001

Kontrast 12: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle negativ

Nach negativen Bildern zeigt sich in Risikoallel-Trägern ein Effekt bei ERT im Vergleich zu SRT, wobei Kontrollen ohne CA gegenüber Patienten mit CA stärker aktivieren. Der Effekt ist in der Vermis lokalisiert und wird auf Cluster-Level mit  $p_{FWE-corr}$  und  $q_{FDR-corr} < 0,001$  signifikant (siehe Abbildung 11 und Tabelle 21).

Tabelle 21: p-Werte für den Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Risikoallel-Trägern in der Vermis

Cluster-Level				Peak-Level				
$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$K_E$	$p_{uncorr}$	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorr}$
<0,001	<0,001	309	<0,001	0,113	0,296	4,53	4,28	<0,001

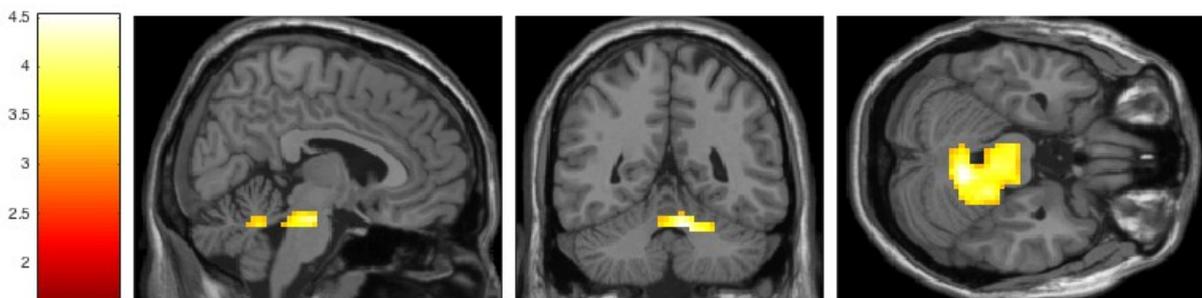


Abbildung 11: Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Risikoallel-Trägern in der Vermis

**3.2 Single Nukleotid-Polymorphismus (SNP) rs220557**

**3.2.1 Ergebnisse der statistischen Analyse der mittels FreeSurfer extrahierten Daten zu Kortex-Oberfläche, Kortex-Schichtdicke und Volumina und subkortikalen Volumina**

Alle Ergebnisse sind in den Anlagen in den Tabellen B.1 bis B2.3 einsehbar. Im Folgenden soll auf die signifikanten Ergebnisse ( $p_{FDR} < 0,05$ ) näher eingegangen werden.

Im strukturellen Modell 1 - Faktoren Diagnose und NR2B - zeigen sich in der Zweifachinteraktion sowie in den Haupteffekten keine signifikanten Werte.

Im strukturellen Modell 2 - Faktoren Diagnose, NR2B und CA - wird keine signifikante Dreifach-Interaktion von Risikoallel, CA und Diagnose gefunden. Ebenso ergeben die Zweifach-Interaktionen aus Risikoallel und

CA, Diagnose und CA sowie Risikoallel und Diagnose keine weiteren signifikanten Effekte. Nach Vereinfachung auf die Haupteffekte finden sich einige Diagnose-Effekte wie in Tabelle 22 dargestellt. Ein Haupteffekt des Risikoallels rs220557 oder der CA zeigt sich in keiner Region.

Tabelle 22: Auszug aus Tabelle B2.3 (Anlagen)

Region Schichtdicke	NR2B_rs220557			Diagnose			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,687	0,103	0,353	6,866	0,010	<b>0,035</b>	8,314	0,005	0,058
caudalanteriorcingulate	0,498	0,482	0,603	7,160	0,008	<b>0,035</b>	0,519	0,472	0,516
cuneus	2,689	0,103	0,353	6,990	0,009	<b>0,035</b>	3,966	0,048	0,099
medialorbitofrontal	0,345	0,558	0,63	6,556	0,011	<b>0,035</b>	1,056	0,306	0,369
paracentral	2,358	0,127	0,353	10,963	0,001	<b>0,018</b>	9,102	0,003	0,053
parsopercularis	1,945	0,165	0,364	5,395	0,022	<b>0,045</b>	1,773	0,185	0,249
parsorbitalis	6,125	0,014	0,163	5,398	0,021	<b>0,045</b>	2,464	0,119	0,181
posteriorcingulate	1,150	0,285	0,499	5,492	0,020	<b>0,045</b>	1,667	0,199	0,256
precentral	3,931	0,049	0,286	8,367	0,004	<b>0,035</b>	9,167	0,003	0,053
precuneus	0,148	0,701	0,767	5,497	0,020	<b>0,045</b>	4,617	0,033	0,088
rostralanteriorcingulate	0,030	0,863	0,888	11,546	<0,001	<b>0,018</b>	1,992	0,160	0,233
rostralmiddlefrontal	8,257	0,005	0,163	6,585	0,011	<b>0,035</b>	4,534	0,035	0,088
superiorfrontal	2,531	0,114	0,353	7,474	0,007	<b>0,035</b>	5,805	0,017	0,073
supramarginal	1,248	0,266	0,49	5,287	0,024	<b>0,047</b>	5,293	0,023	0,073
frontalpole	3,592	0,060	0,3	6,554	0,011	<b>0,035</b>	3,734	0,055	0,107
transversetemporal	0,396	0,530	0,618	8,651	0,004	<b>0,035</b>	2,556	0,112	0,178
insula	0,432	0,512	0,618	6,495	0,012	<b>0,035</b>	6,121	0,014	0,07

### 3.2.2 Ergebnisse der fMRT-Analyse

#### 3.2.2.1 Modell 1: Diagnose x Risikoallel

Für die Kontraste 2, 7, 8 und 13 wurden keine signifikanten Effekte gefunden. Die anderen Kontraste werden im Folgenden näher betrachtet.

#### Kontrast 1: Positive Bilder vs. neutrale Bilder

Es zeigt sich ein Interaktionseffekt von Diagnose und Risikoallel, wenn Probanden positive im Vergleich zu negativen Bildern ansehen. Die Aktivierung zeigt sich im MCC rechts (siehe Abbildung 12). Der Interaktionseffekt wird auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,032$  signifikant (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: p-Werte für die Interaktion von rs220557 und Diagnose in den Regionen des MCC rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,032	0,094	86	0,007	0,071	0,274	22,27	4,38	<0,001

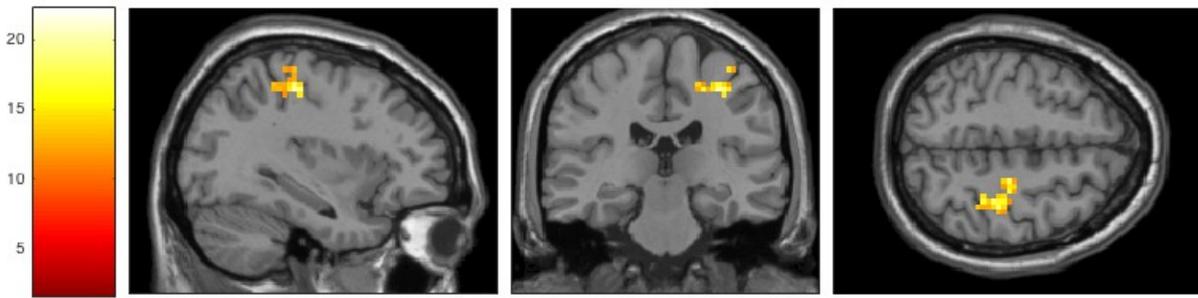


Abbildung 12: Effekt der Interaktion von rs220557 und Diagnose im MCC rechts

Post-hoc-Analysen ergeben kein Ergebnis für den Bereich des MCC rechts.

Zudem findet sich ein Haupteffekt des Risikoallels auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} < 0,025$  im mittleren okzipitalen Gyrus links, sowie mit  $p_{\text{FWE-corr}} < 0,026$  im postzentralen Gyrus links (siehe Tabelle 24 und Abbildungen 13 und 14). Dabei aktivieren Probanden ohne Risikoallel signifikant stärker als Probanden mit Risikoallel.

Tabelle 24: p-Werte für den Effekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) im mittleren okzipitalen Gyrus links, sowie im postzentralen Gyrus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,025	0,078	107	0,006	0,104	0,669	4,41	4,25	<0,001
0,026	0,078	106	0,007	0,173	0,669	4,24	4,10	<0,001

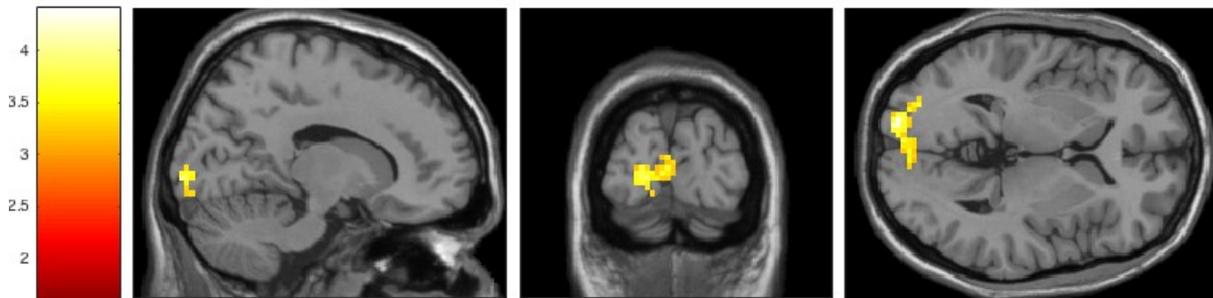


Abbildung 13: Haupteffekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) im linken mittleren okzipitalen Gyrus links

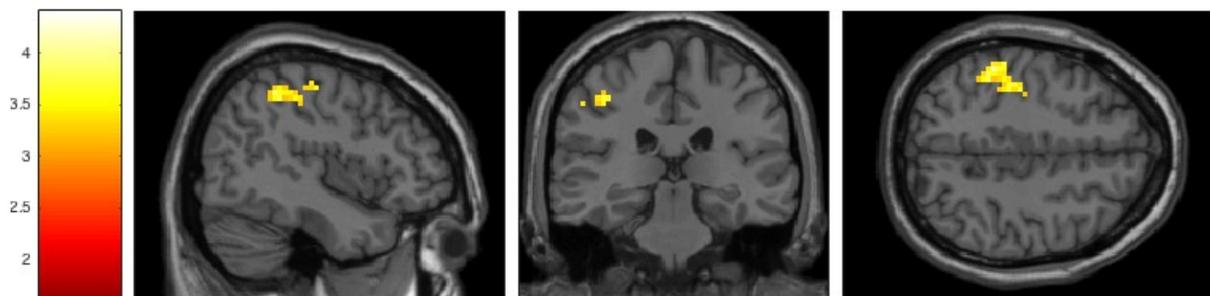


Abbildung 14: Haupteffekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) im postzentralen Gyrus links

In der Untergruppe der Patienten findet sich auch noch ein weiterer Effekt des Risikoallels. Patienten ohne Risikoallel aktivieren stärker als Patienten mit Risikoallel im postzentralen Gyrus rechts. Der Effekt zeigt sich sowohl auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} < 0,001$  als auch auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,029$  (siehe Tabelle 25 und Abbildung 14).

Tabelle 25: p-Werte für den Effekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) unter Patienten im postzentralen Gyrus rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
<0,001	<0,001	937	<0,001	0,029	0,297	4,78	4,58	<0,001

### Kontrast 3: Positive Bilder vs. negative Bilder

Es zeigt sich ein Effekt des Risikoallels bei Fokus auf den Kontrast positive gegenüber negative Bilder. Dabei aktivieren Probanden ohne Risikoallel stärker als Risikoallel-Träger im rechten präzentralen Gyrus (siehe Abbildung 15). Der Effekt zeigt sich auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,015$  (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: p-Werte des Haupteffekts von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) im rechten präzentralen Gyrus

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,167	0,346	46	0,038	0,015	0,091	24,10	4,55	<0,001

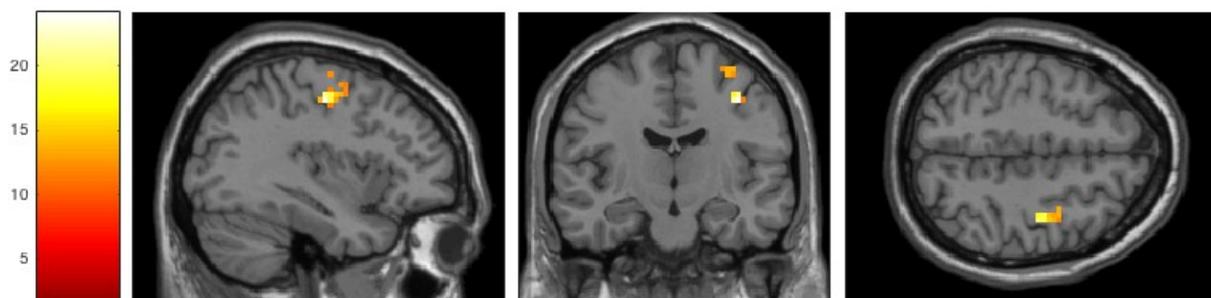


Abbildung 15: Haupteffekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) im rechten präzentralen Gyrus

Für denselben Kontrast lässt sich auch noch eine Interaktion von Diagnose und Risikoallel erkennen, die zu einer verstärkten Aktivierung im linken Precuneus führt (siehe Abbildung 16). Der Effekt zeigt sich auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,041$  (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: p-Werte der Interaktion von rs22057 und Diagnose im linken Precuneus

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,041	0,126	93	0,010	0,138	0,471	4,31	4,16	<0,001

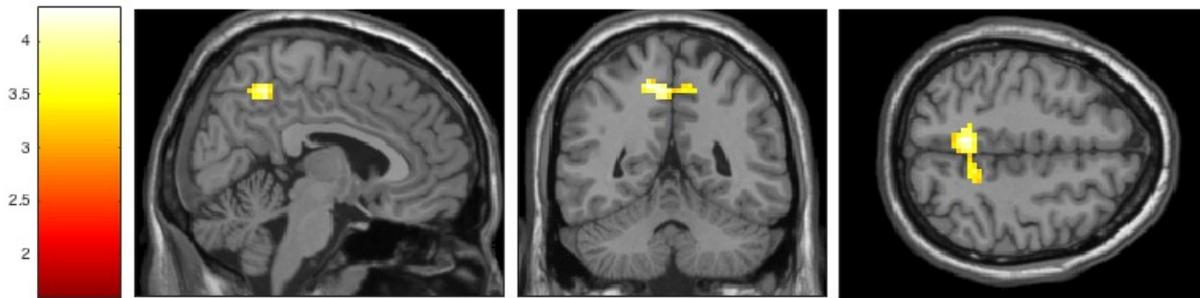


Abbildung 16: Effekt der Interaktion von rs22057 und Diagnose im Precuneus links

Post-hoc-Testungen ergeben im linken Precuneus einen Diagnose-Effekt in Risikoallel-Trägern mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,033$  auf Cluster-Level und  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,008$  auf Peak-Level (siehe Tabelle 28). Dabei aktivieren unter den Probanden ohne Risikoallel Patienten stärker als Kontrollen. In derselben Region kann man auch nochmal den Effekt des Risikoallels in der Patientengruppe beobachten mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,016$  auf Cluster-Level und  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,030$  auf Peak-Level (siehe Tabelle 29). Dabei aktivieren Patienten ohne Risikoallel stärker als Patienten mit Risikoallel.

Tabelle 28: p-Werte für den post-hoc-Test des Diagnose-Effekts (Patienten > Kontrollen) in Probanden ohne Risikoallel im Precuneus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,033	1,000	21	0,184	0,008	0,167	4,18	4,05	<0,001

Tabelle 29: p-Werte für den post-hoc-Test des Effekts des Risikoallels (kein Risikoallel > Risikoallel) in Patienten im Precuneus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,016	0,246	36	0,089	0,030	0,264	3,78	3,68	<0,001

#### Kontrast 4: Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. neutral

Betrachtet man die Aufgabe SRT nach positiven gegenüber neutralen Bildern, zeigt sich auf Peak-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,019$  ein Interaktionseffekt von Diagnose und Risikoallel (siehe Tabelle 30). Dabei findet man eine verstärkte Aktivierung im Gyrus supramarginalis rechts (siehe Abbildung 17).

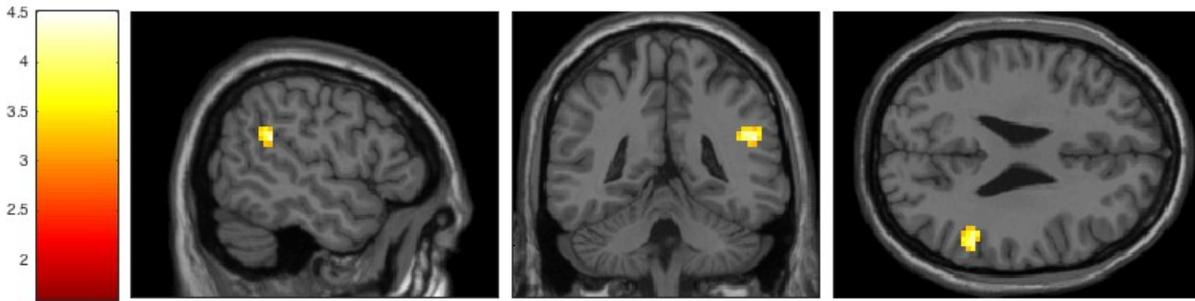


Abbildung 17: Effekt der Interaktion von rs220557 und Diagnose im Gyrus supramarginalis rechts

Tabelle 30: p-Werte für die Interaktion von rs220557 und Diagnose in den Regionen des Gyrus supramarginalis rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,249	0,070	40	0,070	0,076	0,019	4,51	4,34	<0,00

Post-hoc-Testungen bleiben leider ergebnislos, sodass wir den Effekt nicht näher spezifizieren können.

Kontrast 5: Aufmerksamkeitskontrolle negativ vs. neutral

Für die Aufgabe SRT nach negativen Bildern gegenüber neutralen Bildern ergibt sich eine Interaktion von Diagnose und Risikoallel, die mit  $q_{\text{FDR-corr}}$  0,050 auf Cluster-Level signifikant wird (siehe Tabelle 31). Die verstärkte Aktivierung wird im rechten Ncl. caudatus sichtbar (siehe Abbildung 18).

Tabelle 31: p-Werte der Interaktion von rs220557 und Diagnose im rechten Ncl. caudatus

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,066	0,050	77	0,017	0,258	0,293	4,10	3,98	<0,001

In post-hoc-Testungen findet man einen Diagnose-Effekt, der sich in den Risikoallel-Trägern ausprägt. Dabei aktivieren Patienten mit Risikoallel stärker als Kontrollen mit Risikoallel. Dieser Effekt wird auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,021 und auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,002 signifikant (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: p-Werte für den post-hoc-Test des Diagnose-Effekts (Patienten > Kontrollen) in Risikoallel-Trägern im rechten Ncl. caudatus

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,021	0,327	11	0,327	0,002	0,074	4,34	4,19	<0,001

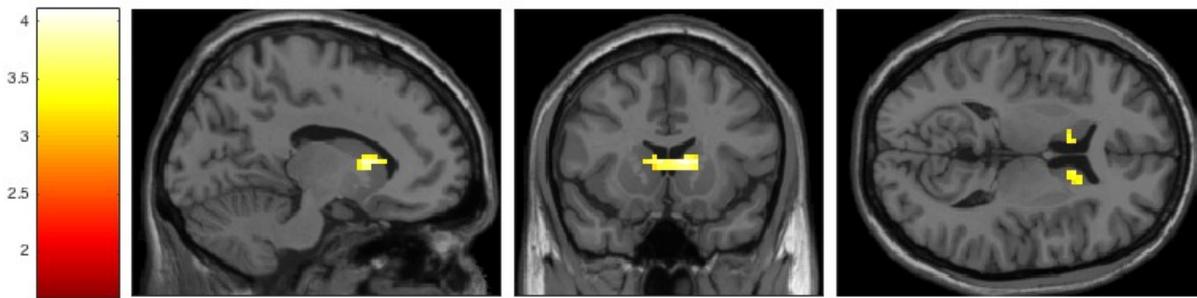


Abbildung 18: Effekt der Diagnose (Patienten > Kontrollen) in Risikoallel-Trägern im rechten Ncl. caudatus

Kontrast 6: Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. negativ

Für SRT nach positiven gegenüber negativen Bildern fand sich ein Diagnoseeffekt, der auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,001$  signifikant ist (siehe Tabelle 33). Dabei aktiveren Patienten mehr als Kontrollen im MCC links (siehe Abbildung 19).

Tabelle 33: p-Werte des Effekts der Diagnose (Patienten > Kontrollen) im MCC links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
<0,001	0,001	257	<0,001	0,117	0,558	4,37	4,21	<0,001

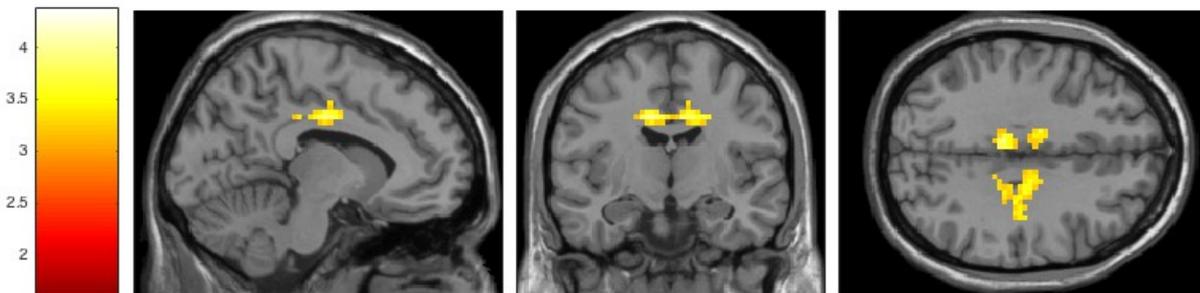


Abbildung 19: Effekt der Diagnose (Patienten > Kontrollen) im MCC links

Kontrast 9: Emotionserkennung positiv vs. negativ

Bei ERT mit dem Fokus auf positiv konnotierten Bilder gegenüber negativen lässt sich eine Interaktion von Diagnose und Risikoallel erkennen, die auf Cluster-Level mit  $q_{\text{FDR-corr}} < 0,001$  signifikant wird (siehe Tabelle 34). Der Effekt zeigt sich im MCC rechts (siehe Abbildung 20).

Tabelle 34: p-Werte der Interaktion von rs220557 und Diagnose im MCC rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
<0,001	<0,001	495	<0,001	0,199	0,581	19,32	4,08	<0,001

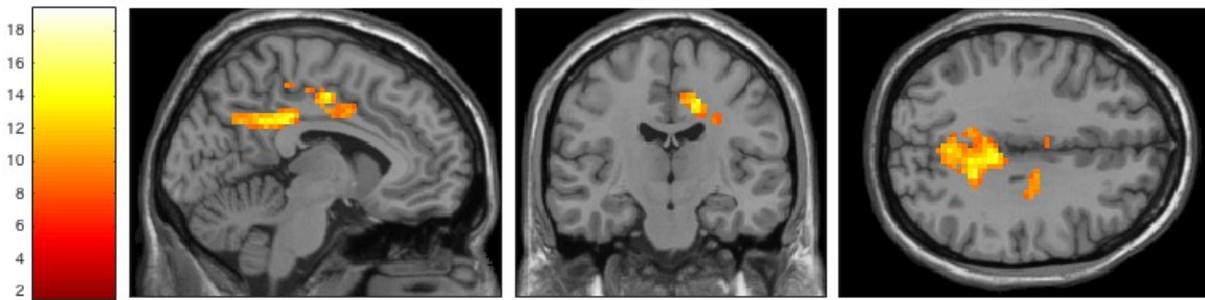


Abbildung 20: Effekt der Interaktion von rs220557 und Diagnose im MCC rechts

Post-hoc-Testungen zur näheren Betrachtung der Interaktion sind uneindeutig. Es können keine signifikanten Effekte gefunden werden, die die Interaktion erklären.

Kontrast 10: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle

Bei Vergleich von ERT und SRT findet man einen Effekt der Diagnose, der auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,005 und  $q_{\text{FDR-corr}}$  0,014 signifikant wird (siehe Tabelle 35). Patienten aktivieren mehr als Kontrollen in den Regionen des rechten Gyrus frontalis superior (siehe Abbildung 21).

Tabelle 35: p-Werte des Haupteffekts der Diagnose (Patienten > Kontrollen) im rechten Gyrus frontalis superior

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,005	0,014	148	0,001	0,068	0,293	22,23	4,38	<0,001

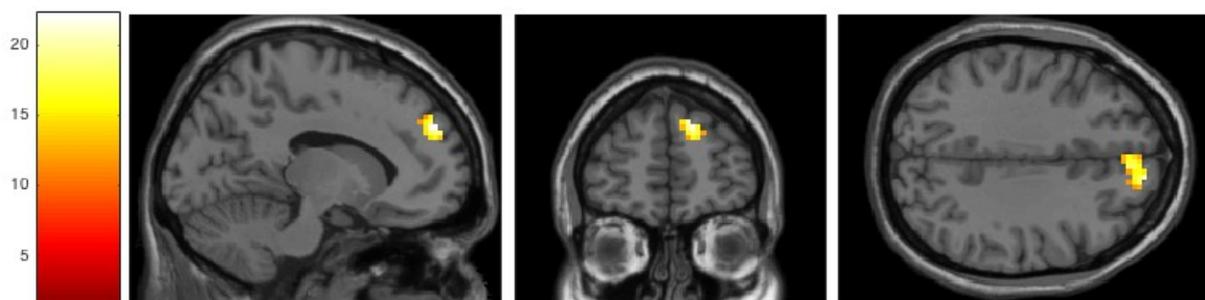


Abbildung 21: Haupteffekt der Diagnose (Patienten > Kontrollen) im rechten Gyrus frontalis superior

Kontrast 11: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle positiv

Betrachtet man aus dem vorherigen Kontrast nur die Effekte die nach positiven Bildern entstehen, lässt sich ein Effekt des Risikoallels beobachten, der mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  0,021 auf Peak-Level signifikant ist (siehe Tabelle 36). Dabei zeigen Probanden ohne Risikoallel eine stärkere Aktivierung im mittleren und oberen Temporallappen links und dem linken Temporalpol als Risikoallel-Träger (siehe Abbildung 22).

Tabelle 36: p-Werte des Effekts von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) in den Regionen des mittleren und superioren Temporallappen und dem temporalen Pol links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,189	0,486	49	0,054	0,021	0,073	4,85	4,65	<0,001

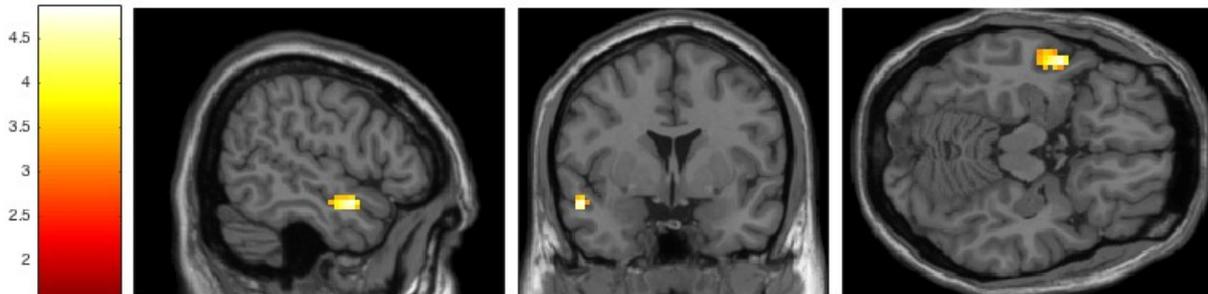


Abbildung 22: Effekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) im mittleren und oberen Temporallappen und dem Temporalpol links

Kontrast 12: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle negativ

Bei ERT nach negativen Bildern im Vergleich zu SRT aktivieren Patienten mehr als Kontrollen in verschiedenen Regionen. Der Diagnoseeffekt wird für den STG rechts auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} 0,001$  und  $q_{\text{FDR-corr}} 0,002$  signifikant. Für den MCC rechts betragen  $p_{\text{FWE-corr}} 0,048$  und  $q_{\text{FDR-corr}} 0,037$  (siehe jeweils Tabelle 37 und Abbildung 23)

Tabelle 37: p-Werte des Haupteffekts der Diagnose (Patienten > Kontrollen) in den Regionen des STG und MCC rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,001	0,002	386	<0,001	0,132	0,267	20,46	4,20	<0,001
0,048	0,037	181	0,003	0,232	0,267	18,84	4,03	<0,001

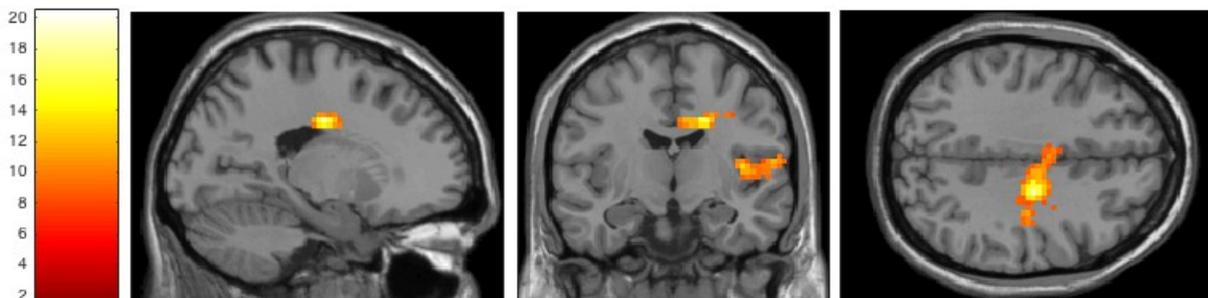


Abbildung 23: Haupteffekt der Diagnose (Patienten > Kontrollen) STG und MCC rechts

### 3.2.2.2 Modell 2

Für die Kontraste 2, 8 und 10-12 zeigen sich keine signifikanten Effekte. Die anderen Kontraste werden im Folgenden näher betrachtet.

#### Kontrast 1: Positive Bilder vs. neutrale Bilder

Es kann beobachtet werden, dass unter den Patienten mit CA diejenigen mit Risikoallel im postzentralen, inferioparietalen und präzentralen Gyrus links mehr aktivieren, als die Probanden ohne Risikoallel, wenn sie positive Bilder ansehen im Vergleich zu neutralen Bildern (siehe Abbildung 24). Der Effekt zeigt sich sowohl auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}}$  und  $q_{\text{FDR-corr}} < 0,001$  als auch auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} 0,010$  (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: p-Werte des Effekts von rs220557 (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im postzentralen, inferioparietalen und präzentralen Gyrus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
<0,001	<0,001	1784	<0,001	0,010	0,069	5,28	4,88	<0,001

Dem entgegen zeigen im benachbarten parietal inferioren Gyrus links für den identischen Kontrast auch Probanden ohne Risikoallel eine höhere Aktivität als Probanden mit Risikoallel. Dabei zeigt sich der Effekt auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} 0,003$  und  $q_{\text{FDR-corr}} 0,009$  (siehe Tabelle 39).

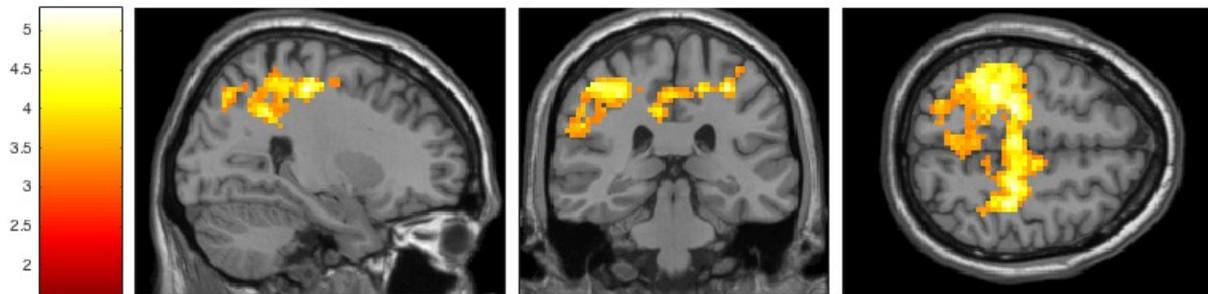


Abbildung 24: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im postzentralen, inferiorparietalen und präzentralen Gyrus links

Tabelle 39: p-Werte des Effekts des Risikoallels (kein Risikoallel > Risikoallel) in Patienten mit CA im unteren parietalen Gyrus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,003	0,009	155	0,001	0,350	0,683	4,16	3,94	<0,001

Unter den Probanden ohne Risikoallel aktivieren außerdem Patienten mit CA mehr als Kontrollen ohne CA im präzentralen Gyrus rechts (siehe Abbildung 25). Dies erreicht Signifikanz sowohl auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} 0,028$  und  $q_{\text{FDR-corr}} 0,019$ , als auch auf Peak-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} 0,008$  und  $q_{\text{FDR-corr}} 0,010$  (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: p-Werte des Effekts von CA und Diagnose (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im rechten präzentralen Gyrus

Cluster-Level				Peak-Level				
$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$P_{\text{uncorr}}$	$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$P_{\text{uncorr}}$
0,028	0,019	96	0,006	0,008	0,010	5,36	4,94	<0,001

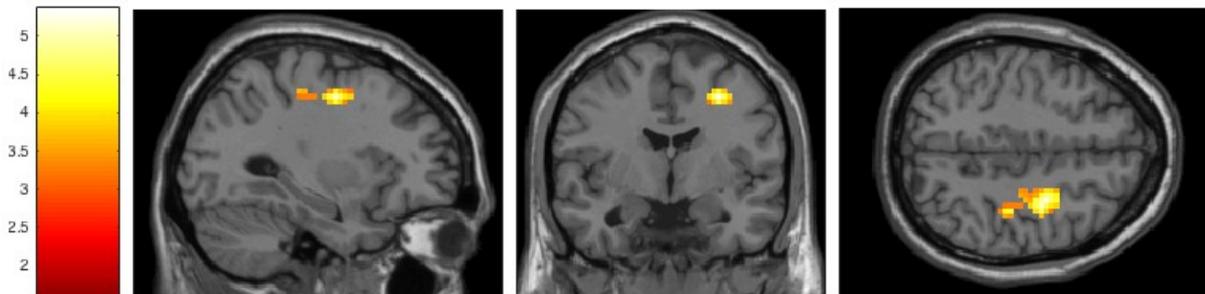


Abbildung 25: Effekt von CA und Diagnose (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im rechten präzentralen Gyrus

Kontrast 3: Positive Bilder vs. negative Bilder

Mit einem ähnlichen Fokus wie Kontrast 1, aber mit dem Vergleich zum Betrachten negativer statt neutraler Bilder wird ein Effekt des Risikoallels unter Patienten mit CA deutlich. Sie aktivieren mehr im linken Cuneus (siehe Abbildung 26), wenn sie kein Risikoallel tragen, als wenn sie es tragen. Dieser Effekt wird auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} < 0,001$  und  $q_{\text{FDR-corr}} 0,001$  signifikant (siehe Tabelle 41).

Tabelle 41: p-Werte des Effekts von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) in Patienten mit CA im linken Cuneus

Cluster-Level				Peak-Level				
$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$P_{\text{uncorr}}$	$P_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$P_{\text{uncorr}}$
<0,001	0,001	286	<0,001	0,096	0,632	4,60	4,32	<0,001

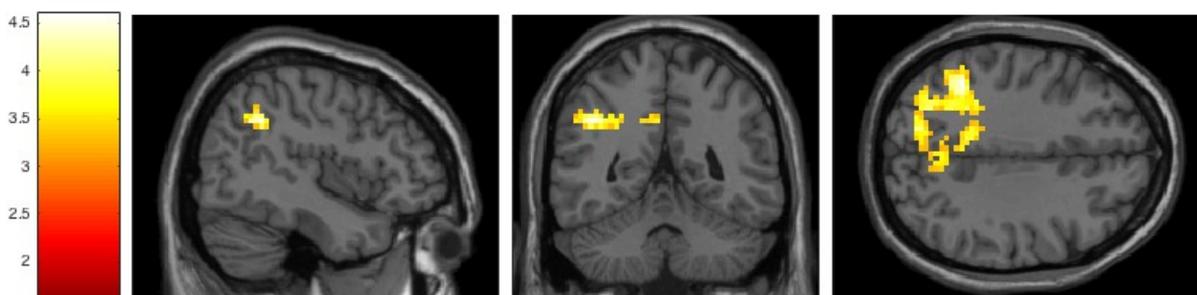


Abbildung 26: Effekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) in Patienten mit CA im linken Cuneus

Kontrast 4: Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. neutral

Bei SRT nach Bildern mit positivem emotionalen Inhalt gegenüber neutralem Inhalt kommt es unter Patienten mit CA zu einer vermehrten Aktivität den Patienten mit Risikoallel gegenüber denen, die das

Risikoallel nicht tragen. Der Effekt, der auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,003$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,009$  signifikant wird (siehe Tabelle 42), tritt in der linken Hemisphäre im unteren und oberen parietalen Gyrus und im postzentralen Gyrus auf (siehe Abbildung 27).

Tabelle 42: p-Werte des Effekts des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA in den Regionen des unteren und oberen parietalen Gyrus und des postzentralen Gyrus links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,003	0,009	155	0,001	0,350	0,683	4,16	3,94	<0,001

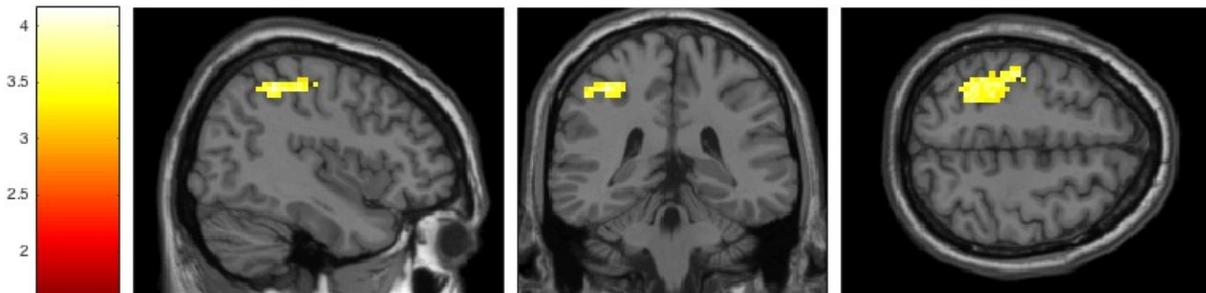


Abbildung 27: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im unteren und oberen parietalen Gyrus und dem postzentralen Gyrus links

#### Kontrast 5: Aufmerksamkeitskontrolle negativ vs. neutral

Wird die Aufgabe untersucht, nachdem negative Bilder gezeigt wurden gegenüber neutralen, stellt sich heraus, dass unter den Probanden ohne Risikoallel die Patienten mit CA stärker aktivieren als Kontrollen ohne CA. Diese Aktivierung findet im rechten Hippocampus und parahippocampalen Gyrus statt (siehe Abbildung 28) und wird auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,044$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,040$  signifikant (siehe Tabelle 43).

Tabelle 43: p-Werte des Effekts von CA und Diagnose (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel in den Regionen des parahippocampalen Gyrus und des Hippocampus rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,044	0,040	206	0,003	0,527	0,484	3,93	3,75	<0,001

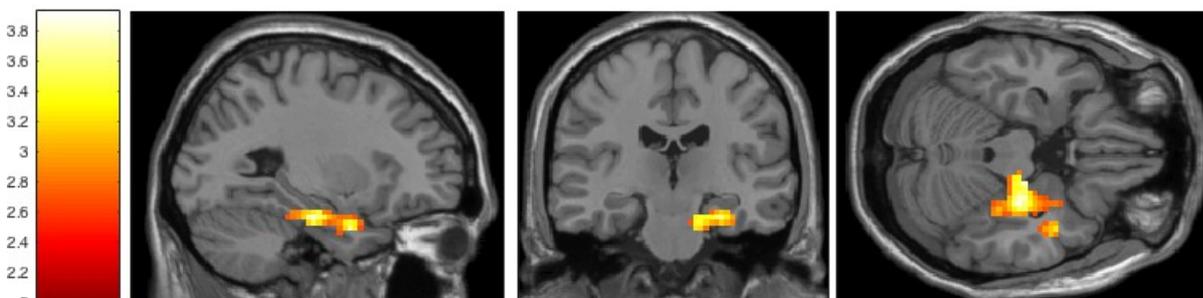


Abbildung 28: Effekt von CA und Diagnose (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im parahippocampalen Gyrus und Hippocampus rechts

Kontrast 6: Aufmerksamkeitskontrolle positiv vs. negativ

SRT nach positiven im Vergleich mit negativen Bildern stellt einen Effekt des Risikoallels unter Patienten mit CA heraus. Dabei kommt es zum einen im rechten ACC zu einer verstärkten Aktivierung in Risikoallel-Trägern, die auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,004$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,11$  signifikant ist (siehe Abbildung 29). Zum anderen findet die Aktivierung auch im linken Gyrus angularis (siehe Abbildung 30) statt und wird dort auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,009$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,014$  signifikant (siehe Tabelle 44).

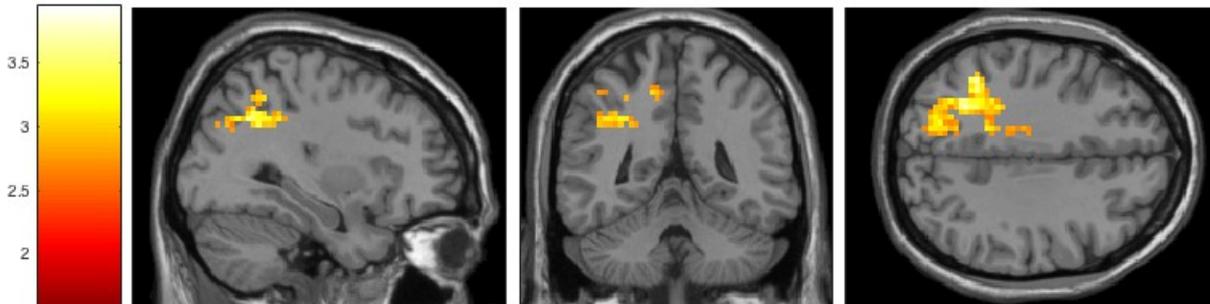


Abbildung 29: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im anterioren cingulären Kortex rechts

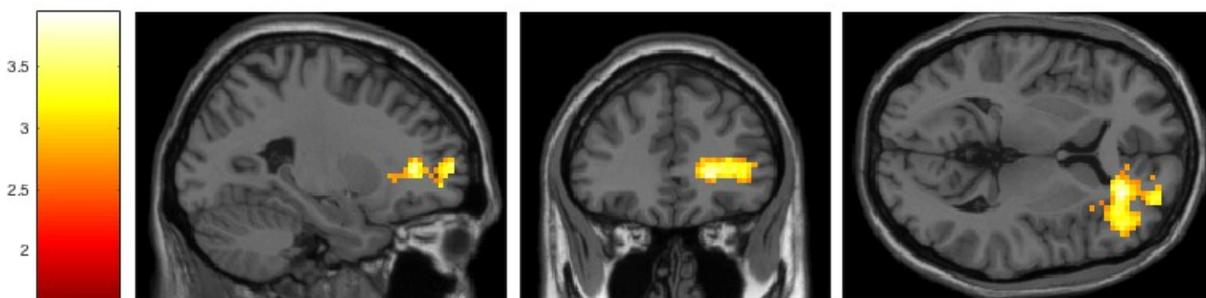


Abbildung 30: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im Gyrus angularis links

Tabelle 44: p-Werte des Effekts des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA in den Regionen des ACC rechts sowie im Gyrus angularis links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,004	0,011	352	<0,001	0,517	0,786	3,94	3,76	<0,001
0,009	0,014	296	0,001	0,670	0,786	3,79	3,62	<0,001

Kontrast 7: Emotionserkennung positiv vs. neutral

Konzentrieren sich die Probanden auf ERT bei positiven gegenüber neutralen Bildern, zeigt sich ein Effekt des Risikoallels in Patienten mit CA. Dabei aktivieren die Probanden ohne Risikoallel mehr als Risikoallel-Träger im präzentralen Gyrus links (siehe Abbildung 31). Auf Cluster-Level erreicht der Effekt das Signifikanzniveau bei  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,015$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,021$  (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: p-Werte des Effekts von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) in Patienten mit CA in den Regionen des präzentralen Gyri links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$K_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorr}$
0,015	0,021	202	0,001	0,520	0,632	17,68	3,82	<0,001

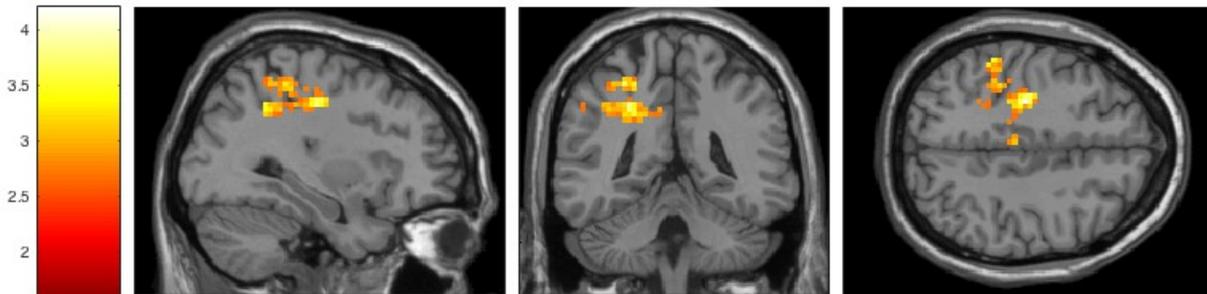


Abbildung 31: Effekt von rs220557 (kein Risikoallel > Risikoallel) in Patienten mit CA im präzentralen Gyri links

Für dieselbe Aufgabe zeigt sich ebenfalls unter den Patienten mit CA ein Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel). Dabei tritt er ebenfalls im präzentralen Gyri links (siehe Abbildung 32) auf wie der Effekt des Risikoallels und wird ebenfalls auf Cluster-Level mit  $p_{FWE-corr}$  0,001 und  $q_{FDR-corr}$  0,002 signifikant (siehe Tabelle 46).

Tabelle 46: p-Werte des Effekts des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im präzentralen Gyri links

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	$K_E$	$p_{uncorr}$	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorr}$
0,001	0,002	427	<0,001	0,307	0,558	4,20	3,98	<0,001

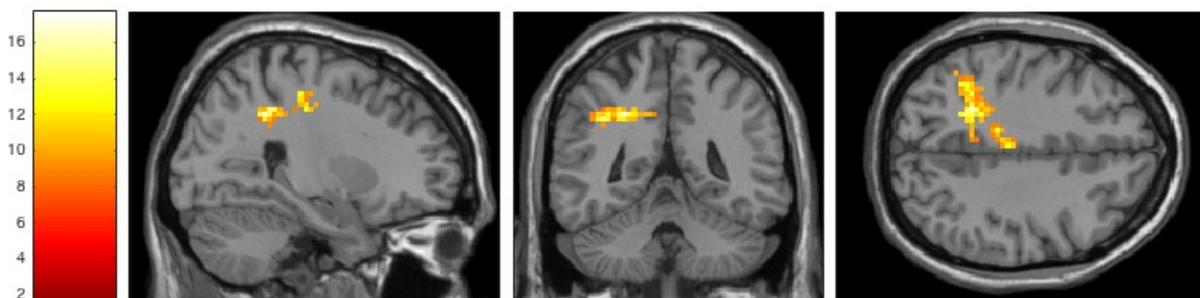


Abbildung 32: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im präzentralen Gyri links

#### Kontrast 9: Emotionserkennung positiv vs. negativ

Bei ERT nach positivem emotionalen statt negativem Inhalt findet sich ein Effekt des Risikoallels unter Patienten mit CA. Dabei aktivieren Risikoallel-Träger stärker als Probanden ohne Risikoallel im Rolandschen Operculum rechts (siehe Abbildung 33). Der Effekt des Risikoallels zeigt sich auf Cluster-

Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,045$  (siehe Tabelle 47).

Tabelle 47: p-Werte des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im Rolandschen Operculum rechts

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,045	0,089	208	0,003	0,673	0,788	3,78	3,61	<0,001

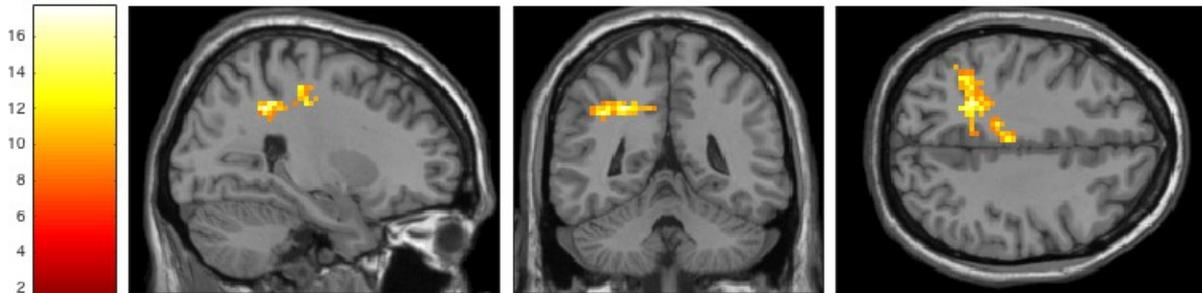


Abbildung 33: Effekt des Risikoallels (Risikoallel > kein Risikoallel) in Patienten mit CA im präzentralen Gyrus links

Kontrast 13: Emotionserkennung vs. Aufmerksamkeitskontrolle neutral

Stellt man ERT und SRT nach neutralen Bildern zum Vergleich, so zeigen unter den Probanden ohne Risikoallel die Kontrollen ohne CA eine stärkere Aktivierung als Patienten mit CA. Dieser Effekt wird auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,006$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,003$  signifikant (siehe Tabelle 48) und zeigt sich im linken Inselkortex (siehe Abbildung 34).

Tabelle 48: p-Werte des Effekts von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Probanden ohne Risikoallel im linken Inselkortex

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,006	0,003	244	<0,001	0,313	0,376	19,60	4,01	<0,001

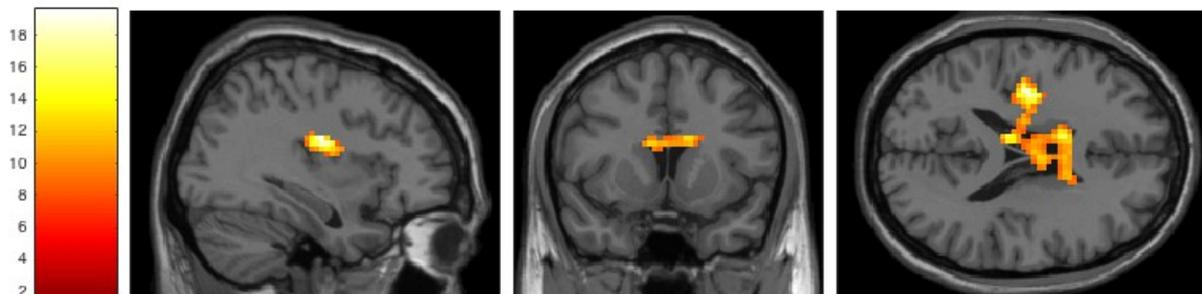


Abbildung 34: Effekt von Diagnose und CA (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Probanden ohne Risikoallel im linken Inselkortex

Dem gegenüber findet man auch den entgegengesetzten Effekt, sodass unter den Probanden ohne Risikoallel

ebenfalls im Inselkortex auch die Patienten mit CA mehr aktivieren als die Kontrollen ohne CA. Der Effekt ist auf Cluster-Level mit  $p_{\text{FWE-corr}} = 0,001$  und  $q_{\text{FDR-corr}} = 0,001$  etwas signifikanter als der zuvor Beschriebene (siehe Tabelle 49 und Abbildung 35).

Tabelle 49: p-Werte des Effekts von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im linken Inselkortex

Cluster-Level				Peak-Level				
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	$K_E$	$p_{\text{uncorr}}$	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	Z	$p_{\text{uncorr}}$
0,001	0,001	414	<0,001	0,171	0,419	4,43	4,17	<0,001

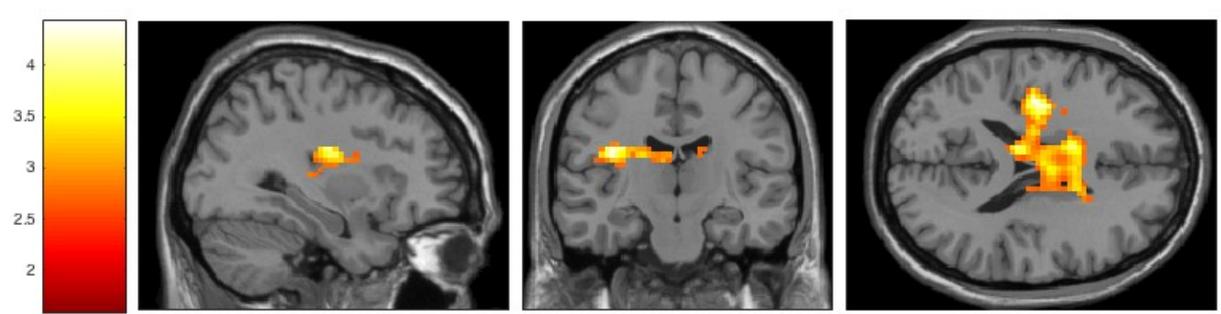


Abbildung 35: Effekt von Diagnose und CA (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Probanden ohne Risikoallel im linken Inselkortex

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht für die Polymorphismen rs220549 und rs220557 strukturelle und funktionelle Auswirkungen auf Depressionen und den Effekt von kindlichem Missbrauch. Im Folgenden soll beleuchtet werden, welche Haupt- und Interaktionseffekte von Diagnose, Missbrauch und Genotyp auftreten und wie diese eingeordnet werden können.

### 4.1 Diagnose-Effekte

Auf struktureller Ebene:

Es stellt sich sowohl in der Analyse der strukturellen Daten, als auch bei Untersuchung der fMRT-Daten heraus, dass zwischen Patienten und Kontrollen in mehreren Hirnregionen signifikante Unterschiede bestehen. In der Freesurfer Analyse zur Untersuchung der strukturellen Veränderungen zeigen sich die Unterschiede im medialen orbitofrontalen Kortex, dem rostral-anterioren und dem posterioren cingulären Kortex, in der Insel und dem ACC. In einer Meta-Analyse von 20 internationalen Kohorten der ENIGMA Arbeitsgruppe wurden eben jene Regionen bereits herausgearbeitet und mit Depression in Verbindung gesetzt, da bei ihnen die kortikale Dicke in depressiven im Vergleich zu gesunden Probanden geringer ist (Schmaal et al. 2017).

Überdies zeigen sich in der Freesurfer-Analyse weitere Haupteffekte der Diagnose in mehreren Regionen, wie z.B. im präfrontalen Kortex: lateralorbitofrontal, in der Pars orbitalis, rostralmittelfrontal sowie im Frontalpol. Weitere Diagnose-Effekte zeigen sich im Gyrus temporalis transversus, der laut einer Studie zur intrinsischen Konnektivität der grauen Substanz bei depressiven Patienten Veränderungen aufweist, die teilweise sogar mit der Stärke der depressiven Symptome korrelieren (Zhang et al. 2019). Ein signifikanter Diagnose-Effekt zeigt sich auch im Cuneus. Der linke Cuneus war bereits in vorhergehenden Studien mit einer verringerten Schichtdicke bei depressiven Patienten aufgefallen (Peng et al. 2019; Han et al. 2020).

Unsere Ergebnisse untermauern eine Pathogenese der depressiven Störung im Rahmen von kortikal- limbischen Fehlfunktionen. Das limbische System besteht aus kortikalen und subkortikalen Regionen, die zusammen den Papez-Kreis formieren. Dazu gehören der cinguläre Gyrus, der Gyrus parahippocampalis sowie weiterhin die Mammillarkörperchen, die Amygdala, Fornix, die anterioren Thalamuskern und der Hippocampus (Bilir et al. 1998).

Als Teile des DMN sind der PCC und der mediale präfrontale Kortex auch bei unseren Analysen auffällig (Davey et al. 2016).

auf funktioneller Ebene:

Auch in der funktionellen MRT ergeben sich immer wieder Effekte, die ganz auf der Diagnose beruhen. Zunächst soll auf die Diagnose-Effekte eingegangen werden, die sich in der Analyse des rs22049 zeigen. Bei SRT nach negativen Bildern aktivieren Patienten vermindert im rechten cingulären Kortex. Der Cortex Cinguli wurde zusammen mit dem Ncl. caudatus in früheren Studien mit Depression und Emotionsregulierung in Verbindung gebracht (Pizzagalli et al. 2009; Yang et al. 2017; Ancelin et al. 2018). Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die Gesunden den Patienten in der Emotionsregulation überlegen sind.

Auch bei Betrachtung von rs220557 finden sich Diagnose-Effekte. Bei der Aufmerksamkeitskontrolle nach positiven vs. negativen Bildern gibt es eine Mehraktivierung im MCC links. Der MCC wird mit der Steuerung des Sozialverhaltens in Verbindung gebracht durch die Vorhersage und Beobachtung sozialer Interaktionen. Man vermutet gar, dass der MCC eine Klasse von Neuronen enthält, die ausschließlich auf den Belohnungsempfang anderer reagieren (Apps et al. 2013). In diesen Bereichen findet also eine Aktivierung in Kontrollen nach positiven Bildern statt, die wir sonst in Patienten nach negativen Bildern finden. Dies gibt Anhalt für den Gedanken, dass depressiv Erkrankte mit emotionalen Wertigkeiten anders umgehen als Gesunde, respektive die Konfrontation mit positiven oder negativen Emotionen anders wahrnehmen und somit auch anders darauf reagieren.

Beim Vergleich von ERT und SRT ergibt sich ein weiterer Haupteffekt der Diagnose im Gyrus frontalis superior rechts. Dabei aktivieren Patienten mehr als Kontrollen während der ERT bzw. Kontrollen mehr als Patienten bei Konzentration auf SRT.

Betrachtet man den Vergleich der beiden Aufgaben nur nach negativen Bildern, kommt es in anderen Regionen, nämlich im rechten STG und rechten MCC, zu einem Diagnose-Effekt. Dabei aktivieren Patienten stärker als Kontrollen. Der STG ist u.a. verantwortlich für die Verarbeitung auditorischer Reize, wirkt aber auch bei der Interpretation von Gesichtsausdrücken mit (Bigler et al. 2007) und wurde im Zusammenhang mit Depression in der ENIGMA Studie bereits als Region beschrieben, die bei Patienten dünner ausgeprägt ist (Schmaal et al. 2017). Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten sich länger oder intensiver mit dem negativen emotionalen Inhalt beschäftigen als Kontrollen, während sie die kognitive Aufgabe bearbeiten. Ähnliches wurde in einer vorhergehenden Studie zur DNS-Methylierung eines Serotoninrezeptors beschrieben (Frodl et al. 2015): Dabei war der Versuchsaufbau zur funktionellen MRT ähnlich wie in der hiesigen Studie und es wurde zusätzlich untersucht, ob die Probanden die kognitiven und emotionalen Aufgaben auch richtig beantworteten und wie lange sie dafür brauchten. Es zeigte sich, dass depressive Patienten eher dazu neigen, positive Bilder als nicht positiv und neutrale Bilder als nicht neutral wahrzunehmen. Außerdem brauchten die Patienten länger als die Kontrollen, um zu antworten. Dabei wurde durch Konzentration auf emotionale Stimuli vs. Ablenkung von emotionalen Stimuli eine erhöhte

Aktivierung in Patienten gegenüber Kontrollen gesehen, die sich im rechten Hippocampus, dem MCC, dem Precuneus und dem rechten präzentralen Gyrus zeigten. Wenn die Aufmerksamkeit von den emotionalen Stimuli abgelenkt werden sollte, aktivierten die Patienten wiederum geringer als die gesunden Kontrollen. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine verlangsamte oder gestörte Verarbeitung von emotionalen Stimuli aufweisen und ihre Aufmerksamkeit schwieriger einer neuen Aufgabe zuwenden können.

## **4.2 Effekte von CA**

Man weiß, dass ein Zusammenhang zwischen frühkindlichem Stress und der Entwicklung einer depressiven Erkrankung besteht (Heim et al. 2008). Wir haben demnach erwartet, Effekte von CA auf die Hirnstruktur nachweisen zu können. Die strukturellen Untersuchungen ergeben jedoch keine signifikanten Effekte von CA, ebenso wenig wie Interaktionseffekte von CA mit Diagnose bzw. Risikoallel.

In der funktionellen Untersuchung ist es uns aus methodischen Gründen nicht möglich, Effekte von CA zu messen, sodass wir über die Auswirkungen von CA auf die Hirnfunktion keine Aussage treffen können.

## **4.3 rs220549**

In einer genomweiten Studie zu mit Neurotizismus assoziierten Polymorphismen ergab rs220459 T>C die zweitbeste Korrelation (Aragam et al. 2013). Im Folgenden sollen die Ergebnisse unserer Analyse vor dem Hintergrund beleuchtet werden, dass der neurotische Phänotyp mit Depression und Angsterkrankungen in Verbindung steht.

Bei der strukturellen Analyse ergibt sich für den SNP rs220549 keine signifikanten Interaktionen oder Haupteffekte des SNP.

In der fMRT können sowohl in Modell 1 als auch in Modell 2 signifikante Ergebnisse gefunden werden. Zunächst sollen die Ergebnisse aus Modell 1 betrachtet werden. Als Zweifach-Interaktion von rs220549 und Diagnose zeigt sich eine Aktivierung im mittleren frontalen Gyrus links bei Betrachten emotional positiver vs. negativer Bilder. Der caudale mittelfrontale Gyrus wurde mit einer reduzierten Kortexoberfläche in depressiv Erkrankten assoziiert (Schmaal et al. 2017), außerdem ist der mittelfrontale Gyrus Teil des DMN (Karim et al. 2017) und der Sprachverarbeitung. Eine erhöhte resting-state-Konnektivität des rechten

mittelfrontalen Gyrus mit dem Precuneus wurde mit einer externen Attribution negativer Stimuli in Verbindung gebracht (Loeffler et al. 2018). Post-hoc-Berechnungen zeigen, dass ein Diagnose-Effekt (Patienten > Kontrollen) in Probanden ohne Risikoallel der Interaktion zugrunde liegt. In Risikoallel-Trägern ist dieser Effekt nicht nachweisbar. Das bedeutet, dass sich unter dem Vorhandensein des Risikoallels Patienten und Kontrollen in ihrer Reaktion auf den Bilderreiz angleichen. Nach negativen Emotionen ist es weiterhin so, dass unter Patienten, diejenigen mit Risikoallel weniger aktivieren, als die ohne Risikoallel. Während Kontrollen ohne Risikoallel also eine besonders starke Aktivierung nach emotional negativen Bildern aufweisen, aktivieren Patienten ohne Risikoallel schon weniger und Träger des Risikoallels am geringsten beim Betrachten der negativen Stimuli.

Des Weiteren zeigt sich ein Haupteffekt des SNP rs220549, der sich als signifikant darstellt. Träger von rs220549 aktivieren generell stärker links parazentral als Nichtrisikoallel-Träger. Dies geschieht bei SRT nach einem ebenfalls emotional positivem vs. neutralen Bild. Als Ort der sensomotorischen Abbildung der kontralateralen unteren Extremität ist diese Aktivierung am ehesten einzuordnen als Teils des Informationsaustauschs zwischen verschiedenen funktionalen Netzen, der bei Depression auch im sensomotorischen Netzwerk gestört ist (Yu et al. 2019).

In den folgenden Betrachtungen geht es um das Modell 2. Dabei sind mit Patienten immer Patienten mit CA gemeint und mit Kontrollen immer Kontrollen ohne CA. Des Weiteren wird zur Vereinfachung vom Effekt der Diagnose gesprochen, wobei impliziert ist, dass es sich um einen Mischeffekt von Diagnose und CA handelt.

Betrachten die Probanden emotional positive vs. neutrale Bilder, so zeigt sich ein Haupteffekt des SNP rs220549 in der Gruppe der Kontrollen anhand einer erhöhten Aktivität in der Insel und dem Rolandschen Operculum. Dabei aktivieren Kontrollen mit Risikoallel stärker als die Kontrollen ohne Risikoallel. Außerdem zeigt sich bei derselben Aufgabe ein Effekt der Diagnose (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in der Gruppe der Nichtrisikoallel-Träger. Dabei aktivieren Patienten ohne Risikoallel ebenfalls stärker als Kontrollen ohne Risikoallel in der Insel. Das Rolandsche Operculum, auch zentrales Operculum genannt, wird der erweiterten Insel-Region zugeordnet, zusammen mit der anterioren Insel (AI), dem frontalen, temporalen und parietalen Operculum und der posterioren Insel. Es bildet somatosensosche, -motorische und vegetative Reize des Oropharynx, gustatorische, olfaktorische und Gleichgewichtsreize ab (Mälfiä et al. 2018). Eine verminderte Aktivität wurde zudem in Trägern des Risikoallels rs1360780 im FK506 Bindungsprotein mit MDD assoziiert (Tozzi et al. 2016). Daher ist eine verstärkte Aktivität bei Kontrollen mit Risikoallel als positiv zu werten. Eine ebenso verstärkte Aktivierung in den Patienten ohne Risikoallel, im Vergleich zu den Kontrollen ohne Risikoallel, ist vor diesem Hintergrund nicht eindeutig zu

interpretieren.

Werden positive vs. negative Bilder betrachtet, zeigt sich ebenfalls ein Effekt der Diagnose (Kontrollen ohne CA > Patienten mit CA) in Nichtrisikoallel-Trägern als verstärkte Aktivierung im linken MCC und linken PCC. Nach emotional negativen Bildern aktivieren Patienten stärker als Kontrollen und umgekehrt bei emotional positiven Bildern. Der PCC ist Teil des DMN und nimmt so daran Teil, unsere innere Aufmerksamkeit zu lenken. Es ist bereits bekannt, dass bei depressiven Patienten eine Hyperkonnektivität des DMN vorliegt (Perrin et al. 2012; Tozzi et al. 2017; Yu et al. 2019). Daher liegt es nahe, davon auszugehen, dass dieser Kontrast ebenfalls von den Patienten ohne Risikoallel geprägt ist, wobei das Risikoallel einer (Über-)Aktivierung des DMN eher entgegen zu stehen scheint.

Im MCC links zeigt sich ein Effekt der Diagnose (Patienten mit CA > Kontrollen ohne CA) in Nichtrisikoallel-Trägern bei der Aufmerksamkeitskontrolle nach positiven vs. neutralen Bildern. Dabei aktivieren unter den Nichtrisikoallel-Trägern Patienten mehr als Kontrollen. Wie bereits weiter oben erwähnt, spielt der MCC eine Rolle in unserem Sozialverhalten und dem Belohnungsempfang anderer (Apps et al. 2013).

Bei der SRT nach emotional negativen Bildern ist derselbe Effekt nur in Risikoallel-Trägern im rechten oberen Temporalpol zu sehen. Der Temporal-Pol wirkt auf die wichtigsten kognitiven Bereiche wie Emotionen, Aufmerksamkeit, Verhalten und Gedächtnis, gerade durch seine vielseitigen Verbindungen zu Amygdala, Pulvinar und dem orbitofrontalen Kortex (Blaizot et al. 2010). Zudem seien die Verbindungen zum Hippocampus in Depressiven verstärkt (Rolls et al. 2018). Eine verstärkte Assoziation zeigte sich auch mit verstärktem Grübeln (Nejad et al. 2013). Über eine verminderte funktionelle Konnektivität vom rechten Temporal-Pol zur Amygdala wurde dies auch mit vermehrter Selbstkritik und bedrohlicher Interpretation emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht (Satyshur et al. 2018).

Man könnte dies so interpretieren, dass Patienten ohne Risikoallel bei SRT nach positiven Emotionen eine erhöhte Aktivität im cingulären Kortex zeigen, also positive Emotionen Anderer nachempfinden. Diese positive Reaktion tritt jedoch unter Risikoallel-Trägern nicht auf. Außerdem könnte es heißen, dass nach negativen Emotionen die Aktivierung des rechten Temporalpols in Kontrollen mit Risikoallel verstärkt wird, während dies in Kontrollen ohne Risikoallel nicht passiert. Dies sind sehr belastende Hinweise für eine negative Auswirkung des Risikoallels rs220549 auf eine depressive Erkrankung in Assoziation mit geminderte Wahrnehmung freudvoller Emotionen und einer verstärkten Reaktion auf negative Emotionen, wie sie bereits zuvor im Rahmen von Depressionen beschrieben wurde (Tozzi et al. 2017).

Bei der ERT nach positiven vs. negativen Stimuli ist es so, dass in den Kontrollen ein Effekt des Risikoallels zu beobachten ist, sodass Kontrollen mit Risikoallel verstärkt im rechten Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis aktivieren.

Werden ERT und SRT verglichen, ergibt sich in Nichtrisikoallel-Trägern eine Aktivierung im rechten MCC. Während bei ERT die Kontrollen verstärkt aktivieren, findet sich bei SRT eine vermehrte Aktivität bei den Patienten. Im Vergleich der Aufgaben nach negativen vs. neutralen Bildern sieht man dagegen in der Vermis des Kleinhirns eine Aktivierung. Diese betrifft Risikoallel-Träger und auch hier aktivieren die Kontrollen mehr bei der emotionalen Aufgabe und die Patienten mehr bei SRT. Es ist bekannt, dass gerade die Vermis in der emotionalen Verarbeitung eine unterschätzte Rolle einnimmt, sie kann sogar als „emotionaler Schrittmacher“ bezeichnet werden (Minichino et al. 2014). Im Vergleich der Aufgaben ist der Effekt also eher der emotionalen Aufgabe zuzurechnen, bei der Kontrollen nach negativen Bildern diesen „Schrittmacher“ vermehrt aktivieren. Dieser Unterschied ist allerdings nicht nachweisbar, wenn das Risikoallel nicht vorliegt. Es ist von einer verstärkten Hemmung der Vermis in Patienten vs. Kontrollen mit Risikoallel auszugehen.

Durch die fehlenden Gruppen, die also nicht in die Analyse einbezogen wurden, ist es nicht möglich, zwischen dem Einfluss der Diagnose und CA zu differenzieren. Ein Vergleich der Ergebnisse aus dem Modell 2 mit denen aus Modell 1 scheitert daran, dass die Ergebnisse sich sehr voneinander unterscheiden.

Es konnten Hinweise gefunden werden, die dafür sprechen, dass die Risikoallelvariante von rs220549 protektive Einflüsse ausüben kann. Trotzdem zeigten sich auch Effekte, die eine erhöhte Vulnerabilität für die Genese einer depressiven Erkrankung bedeuten können. Es erscheint sinnvoll, diesem Polymorphismus weitere Aufmerksamkeit in Bezug auf Depression zu schenken.

#### **4.4 rs220557**

Interaktionen des Polymorphismus rs220557 A>C mit den Faktoren Diagnose oder CA zeigen sich auf struktureller Ebene nicht. Nachstehend werden die Ergebnisse aus der fMRT thematisiert. Der SNP rs220557 war bisher nie Hauptaugenmerk von Studien zur Depression. Man hat in einer Studie, die sich mit Suizidversuchen beschäftigt hat, jedoch herausgefunden, dass dieses Allel mit Alkoholerkrankungen assoziiert ist (Sokolowski et al. 2013). In unseren Untersuchungen ergaben sich einige interessante Interaktionen und Effekte, die im weiteren Verlauf näher beschrieben werden sollen.

Eine Interaktion der Diagnose und des Risikoallels bedingt eine erhöhte Aktivität im rechten MCC zum einen bei Betrachten eines positiv konnotierten Bildes, aber auch bei der ERT nach positiven vs. negativen Bildern. Wie zuvor erläutert, ist der MCC ein wichtiger Steuerpunkt des Sozialverhaltens und des Belohnungsempfindens für Andere (Apps et al. 2013). Post-hoc-Analysen ergeben, dass der Effekt beim

Betrachten des positiven Stimulus auf einen Effekt des Risikoallels in Patienten zurückzuführen ist. Dabei zeigen Patienten mit Risikoallel eine gegenüber Patienten ohne Risikoallel verminderte Aktivität. Unter den Probanden mit Risikoallel kommt es auch zu einer verminderten Aktivierung im linken mittleren okzipitalen Gyrus sowie im Gyrus postzentralis links. Die Interaktion bei der ERT nach positiven vs. negativen Bildern ergab keine signifikanten post-hoc-Analysen. Es könnte darauf hinweisen, dass das Vorhandensein des Risikoallels in Patienten das Nachempfinden von positiven Emotionen anderer vermindert.

Bei Betrachten der negativen vs. positiven Bilder findet sich ein Haupteffekt des Risikoallels im rechten präzentralen Gyrus. Der präzentrale Gyrus gehört zum Motorkortex und zeigte eine Mehraktivierung unter Trägern des Risikoallels. In einer Studie zum Effekt antidepressiver Therapie zeigte sich, dass nach Therapie mit Escitalopram beim Betrachten trauriger Gesichter eine verminderte Aktivierung u.a. im präzentralen Gyrus beidseits stattfindet (Jiang et al. 2012). Eine verstärkte Aktivierung scheint vor diesem Hintergrund für eine erhöhte Vulnerabilität für Depressionen zu sprechen.

Es zeigt sich auch eine Interaktion im linken Precuneus, die post-hoc als Effekt des Risikoallels in Patienten identifiziert wurde. Gleichzeitig zeigt sich die Interaktion auch als Diagnose-Effekt in Probanden ohne Risikoallel. Patienten ohne Risikoallel aktivieren demnach nach positiven vs. negativen Stimuli zum einen stärker als Patienten mit Risikoallel, aber auch mehr als Kontrollen ohne Risikoallel. Der Precuneus wird mit einem Prozess der Emotionsregulation in Verbindung gebracht, bei dem interne oder externe Zuschreibungen erfolgen. Dabei korreliert der Attributionsstil in Patienten mit der Precuneus-Aktivität im Lichte einer gestörten Regulation positiver Emotionen bei Depressiven. Patienten tendieren dazu, positive Stimuli eher nach extern zuzuschreiben. Eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand war dagegen mit einer gesunden Attribution in Patienten und Kontrollen verbunden (Loeffler et al. 2018). Dies bedeutet, dass eine erhöhte Precuneus-Aktivität nach positiven Bildern für eine interne Attribution in Patienten ohne Risikoallel gegenüber Patienten mit Risikoallel stehen könnte. Jedoch scheint vor diesem Hintergrund un schlüssig, warum Patienten ohne Risikoallel auch stärker als Kontrollen ohne Risikoallel aktivieren.

Bei der ERT zeigt sich nach positiven vs. neutralen Bildern eine Interaktion im Gyrus supramarginalis rechts. Post-hoc zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse, sodass diese Interaktion nicht weiter interpretiert werden kann.

Nach negativen vs. neutralen Bildern findet eine Interaktion von Diagnose und Risikoallel subkortikal statt, im rechten Ncl. caudatus. In post-hoc-Analysen stellt es sich als Effekt der Diagnose in den Probanden ohne Risikoallel heraus. Das heißt, dass Patienten ohne Risikoallel stärker als Kontrollen ohne Risikoallel aktivieren und diese wiederum stärker als Kontrollen mit Risikoallel. Tatsächlich wurde in Untersuchungen mit belohnenden Stimuli eine herabgesetzte Aktivität des Ncl. caudatus mit depressiver Erkrankung

assoziiert (Pizzagalli et al. 2009). Nach emotional negativen Bildern zeigten depressive Patienten im Vergleich zu Kontrollen ebenfalls eine im Ncl. caudatus beidseits herabgesetzte Aktivität (Lee et al. 2008). Es zeigt sich also, dass sich die Caudatus-Aktivierung in Patienten ohne Risikoallel umgekehrt zu dem verhält, was man in anderen Studien bei depressiven Patienten feststellen konnte.

Es zeigt sich jedoch bei Gegenüberstellung der Aufgaben nach positiven Bildern, dass Probanden ohne Risikoallel bei Fokus auf den emotionalen Inhalt positiver Bilder stärker als Risikoallel-Träger im mittleren und superioren temporalen Gyrus und im linken Temporal-Pol aktivieren. Diese Regionen sind bekannt für ihre Funktion in Hören und Sprache, aber besonders der STG ist auch ins Sozialverhalten involviert und wird mit einer Fehlfunktion bei Autismus in Verbindung gebracht (Bigler et al. 2007).

Nachfolgend werden Ergebnisse aus dem Modell 2 für rs220557 erläutert. Auch hier gilt, dass die Patienten, von denen die Rede ist, alle CA erlebt haben. Kontroll-Probanden, deren Daten in die Analyse eingingen, waren allesamt nicht Träger des Risikoallels und hatten auch keine relevante CA erlebt.

Bei Betrachten von emotional positiven vs. neutralen Bildern zeigt sich ein Effekt des Risikoallels in Patienten. Diejenigen, die das Risikoallel tragen, aktivieren verstärkt im prä- und postzentralen sowie im unteren parietalen Gyrus, wobei dort mit geringerer Signifikanz auch gegenteilige Effekte sichtbar werden. Unter den Probanden ohne Risikoallel zeigt sich außerdem ein Diagnoseeffekt, sodass Patienten im präzentralen Gyrus stärker als Kontrollen aktivieren. Patienten mit Risikoallel aktivieren also stärker im präzentralen Gyrus als Patienten ohne Risikoallel und diese wiederum mehr als Kontrollen ohne Risikoallel.

Wird der Kontrast von positiven und negativen Bildern betrachtet, so ist zu erkennen, dass das Risikoallel eine Aktivierung in der Patientengruppe bewirkt, die sich im linken Cuneus zeigt. Dort aktivieren die Patienten mit Risikoallel nach negativen Bildern verstärkt gegenüber den Patienten ohne Risikoallel, bzw. umgekehrt nach positiven Bildern. Der Cuneus ist Teil des visuellen Systems, sodass seine Aktivierung beim Betrachten der Bilder natürlich ist. In einer vorherigen resting-state-fMRT-Studie wurde eine verminderte Aktivität des rechten Cuneus mit Depressionen in Verbindung gebracht (Ma et al. 2019).

Für SRT gilt, dass nach positiven Bildern Patienten mit Risikoallel stärker als diejenigen ohne Risikoallel im unteren und oberen parietalen sowie im postzentralen Gyrus links aktivieren. Dabei handelt es sich um sensible und visospatale Kortexareale. Eine vermehrte Aktivierung dort in Patienten mit Risikoallel ist in diesem Rahmen jedoch nicht einzuordnen.

Nach negativen Bildern hingegen fällt der Effekt bei den Probanden ohne Risikoallel auf. Dabei aktivieren Patienten stärker als Kontrollen im rechten parahippocampalen Gyrus und Hippocampus. Dieser Effekt tritt aber nicht in den Trägern des Risikoallels auf, sodass festgestellt werden kann, dass erst die Abwesenheit des

Risikoallels diesen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen hervorruft. Eine verstärkte Aktivierung in den genannten Regionen kann die emotionale Verarbeitung eines Reizes bedeuten, wobei bekannt ist, dass gerade depressive Patienten im Rahmen des Grübelns sich verstärkt mit negativen Reizen beschäftigen. (Disner et al. 2011). Fraglich ist, ob unter den Probanden mit Risikoallel kein signifikanter Unterschied auftritt, weil Patienten sich den Kontrollen angleichen oder umgekehrt.

Außerdem findet sich bei der Aufmerksamkeitskontrolle nach positiven vs. negativen Bildern auch ein Effekt des Risikoallels unter den Patienten, zum einen im ACC und zum anderen im Gyrus angularis links. Dabei aktivieren Patienten mit Risikoallel gegenüber Patienten ohne Risikoallel vermehrt nach negativen Bildern und stärker nach positiven Bildern. Der ACC spielt eine Rolle im ECN, also die Kontrolle der Aufmerksamkeit auf externe Stimuli (Umemoto et al. 2019; Rokita et al. 2020), aber auch im SN (Seeley et al. 2007). Dagegen ist der Gyrus angularis als Teil des DMN eher daran beteiligt, die Aufmerksamkeit auf interne Stimuli zu lenken (Bressler et al. 2010). Da das DMN und das ECN reziprok funktionieren und das SN eine wichtige Schalter-Funktion trägt, ist die Aktivierung als Anstrengung zu werten, die Aufmerksamkeit auf die gestellte Aufgabe zu lenken. Es bleibt offen, ob dieser Effekt sich auch in Kontrollen zeigt oder ob er nur in depressiv Erkrankten auftritt, dadurch wird eine weitere Interpretation erschwert.

Bei ERT ergibt sich nach positiven vs. neutralen Bildern ein Effekt des Risikoallels in der Patientengruppe im präzentralen Gyrus links. Patienten mit Risikoallel aktivieren dort mehr als Patienten, die das Risikoallel nicht tragen. Umgekehrt lässt sich in denselben Regionen auch das Gegenteil beobachten, allerdings ist der Effekt, dass Patienten ohne Risikoallel stärker aktivieren, weniger signifikant.

Bei ERT nach positiven vs. negativen Bildern zeigt sich auch ein weiterer Effekt des Risikoallels in der Patienten-Gruppe im Rolandschen Operculum. Nach positiven Bildern aktivieren vermehrt die Patienten mit Risikoallel, nach negativen Bildern sind es jedoch vermehrt diejenigen ohne das Risikoallel.

Im Vergleich von ERT und SRT findet sich ein Effekt der Diagnose in den Probanden ohne Risikoallel im linken Inselkortex. Dabei aktivieren Patienten ohne Risikoallel mehr bei ERT und Kontrollen ohne Risikoallel mehr bei SRT in der linken Insel. Interessanterweise findet sich in dieser Region mit geringerer Signifikanz auch der gegenteilige Effekt mit stärkerer Aktivierung der Kontrollen bei ERT und stärkerer Aktivierung der Patienten bei SRT. Scheidegger et al. zeigten, dass bei MDD-Patienten in der Insel für gewöhnlich bei kognitiven Anstrengungen eine erweiterte Deaktivierung auftritt. Ketamin könne dies verhindern, indem es, u.a. im Inselkortex, das Zusammenspiel von Emotion und Kognition moduliert. Dabei ruft es auf emotionale Stimuli hin valenzspezifische lateralisierende Effekte hervor. Dabei zeigen der rechte dorsolaterale präfrontale Kortex und die linke Insel eine erhöhte Aktivität nur bei positiven oder neutralen, nicht aber bei negativen emotionalen Stimuli. Ketamin soll so auf eine Abmilderung negativer Bias in MDD wirken, indem negativer emotionaler Inhalt kognitive Prozesse weniger behindert (Scheidegger et al. 2016). Vor diesem Hintergrund lässt sich vermuten, dass der o.g. Effekt darauf basiert, dass Kontrollen bei der SRT mehr als Patienten aktivieren, was ihnen den kognitiven Prozess erleichtern könnte.

Nicht alle signifikanten Ergebnisse der fMRT konnten sicher interpretiert werden, jedoch ergeben sich für rs220557 einige Hinweise auf einen MDD-begünstigenden Effekt der Risikoallelvariante. Unsere Untersuchung gibt Anhalt dafür, dass weitere Untersuchungen zu diesem Risikoallel indiziert sind.

#### **4.5 Einschränkungen**

Die FreeSurfer-Segmentierung ist nicht für alle Regionen ausreichend detailgenau, sodass zum Beispiel der Thalamus, der aus mehreren funktionell heterogenen Kernen zusammengesetzt ist, nur als gesamte Region segmentiert wird.

Die Daten von CAMI und TCIN unterscheiden sich im Übrigen nicht nur u.a. in Auflösung und Schichtdicke, sondern auch in der Stichproben-Selektion. Während bei CAMI mehr rezidivierende Patienten eingeschlossen wurden, war bei TCIN der Anteil der Erstdiagnosen höher. Daher ist die Scanner-Site eine wichtige Covariate in allen Berechnungen. Dabei erreicht die Scanner-Site in den strukturellen Analysen durchgehend signifikante bis hochsignifikante Effekte. Vergleichende Berechnungen nur mit den TCIN-Daten ergeben keine zusätzlichen signifikanten Werte, stattdessen können auch die vorherigen Diagnose-Effekte nur vereinzelt nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse beruhen also vor allem auf CAMI-Daten.

Als problematisch ist zudem anzusehen, dass die Unterteilung in Risikoallel-Träger und Nichtrisikoallel-Träger bei rs220557 nicht optimal erfolgt ist, da wir eine sehr niedrige Allelfrequenz des Majorallels in unserer Stichprobe haben.

Zu Bedenken ist weiterhin, dass wir in den Analysen die Einteilung in Probanden mit oder ohne CA sehr grob vorgenommen haben. Es fand keine Unterteilung zwischen verschiedenen Missbrauchsarten oder dem Schweregrad der CA statt. Dies könnte die Untersuchungen zu einem Effekt von CA verwässert haben und erklären, warum kein signifikantes Ergebnis in den strukturellen Analysen gefunden werden konnte.

Außerdem erfolgten die Berechnungen für die strukturelle Analyse zunächst nur für die Schichtdicke, und nicht für die Oberflächenausdehnung bzw. das Volumen der einzelnen Regionen. Um dem zu entgegen, wurden die Berechnungen nochmals mit den Volumenvariablen durchgeführt, wobei sich keine signifikanten Ergebnisse ergeben.

Für die fMRT-Analyse fällt vor allem in Bezug auf das Modell 2 auf, dass wegen zu geringer Probandenzahlen nur vier bzw. drei von acht möglichen Faktoren-Konstellationen in den Berechnungen vertreten sind. Dadurch bleibt die Aussagefähigkeit sehr begrenzt. Die Dreifach-Interaktion von Diagnose, Risikoallel und CA konnte nicht analysiert werden. Ein Effekt des Risikoallels bezogen auf die Gesamtgruppe der Patienten (mit und ohne CA) und bezogen auf die Gesamtgruppe der Kontrollen (mit und ohne CA) konnte ebenfalls nicht berechnet werden. Dabei ist es sehr sinnvoll, für die Beurteilung des Risikoallels zu wissen, ob es in diesen Gruppen zu Unterschieden führt.

## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die SNPs rs220549 und rs220557 in Hinblick auf ihre mögliche Rolle in der Genese einer depressiven Erkrankung zu untersuchen. Dazu wurde eine Stichprobe von 160 Probanden psychopathologisch befundet, genotypisiert und mittels struktureller und funktioneller MRT untersucht. Die strukturelle Untersuchung ergab Diagnose-Effekte im ACC und PCC, im Cuneus, lateral- und medialorbitofrontal, in der Pars orbitalis, rostralmittelfrontal, superiofrontal, im Frontalpol, parazentral, sowie in der Insel und transverstemporal.

In der fMRT zeigt rs220549 einen Haupteffekt. Dabei aktivieren Risikoallel-Träger mehr als Nichtrisikoallel-Träger bei der SRT nach positiven vs. neutralen Bildern links parazentral. Ein weiterer Haupteffekt von rs220549 zeigt sich in der rechten Inselregion, wo Kontrollen mit Risikoallel beim Betrachten positiver Stimuli stärker als Kontrollen ohne Risikoallel aktivieren. In der Subgruppe der Kontrollen gibt es weiterhin einen Effekt von rs220549. Bei der ERT aktivieren Kontrollen mit Risikoallel stärker als Kontrollen ohne Risikoallel in der rechten Pars opercularis.

Für rs22057 ergibt sich ein Haupteffekt bei Betrachten von negativen vs. positiven Bildern. Dabei aktivieren Träger des Risikoallels mehr als Probanden ohne Risikoallel im rechten präzentralen Gyrus. Außerdem aktivieren bei SRT vs. ERT nach positiven Bildern Probanden ohne Risikoallel mehr als Probanden mit Risikoallel im mittleren und superioren temporalen Gyrus und im linken Temporal-Pol. In der Untergruppe der Patienten ergeben sich weitere Effekte von rs220557. So aktivieren Patienten mit Risikoallel mehr als Patienten ohne Risikoallel im linken Precuneus nach positiven vs. negativen Bildern. Bei Betrachten von emotional positiven vs. neutralen Bildern aktivieren Patienten mit CA und Risikoallel mehr als Patienten mit CA und ohne Risikoallel im prä- und postzentralen sowie im unteren parietalen Gyrus. Beim Betrachten von positiven vs. negativen Bildern aktivieren Patienten mit CA und Risikoallel zudem nach negativen Bildern stärker als Patienten mit CA ohne Risikoallel im linken Cuneus. Außerdem aktivieren bei der SRT nach positiven Bildern Patienten mit CA und Risikoallel stärker als Patienten mit CA ohne Risikoallel im unteren und oberen parietalen und im postzentralen Gyrus links. Weiterhin aktivieren bei der SRT nach positiven vs. negativen Bildern Patienten mit CA und Risikoallel mehr als Patienten mit CA ohne Risikoallel im ACC und im Gyrus angularis links. Bei der ERT nach positiven Bildern zeigt sich, dass Patienten mit CA und Risikoallel mehr als Patienten mit CA ohne Risikoallel im linken präzentralen Gyrus aktivieren. Für die ERT nach positiven vs. negativen Bildern ergibt sich, dass Patienten mit CA und Risikoallel stärker als Patienten mit CA ohne Risikoallel nach positiven Bildern im rechten Rolandschen Operculum aktivieren und umgekehrt nach negativen Bildern.

Für beide Single-Nukleotid-Polymorphismen ergeben sich in der funktionellen Analyse viele Haupt- und Subgruppeneffekte. Zwar konnten mit der bestehenden Literatur nicht alle Effekte näher interpretiert werden, jedoch scheint es so, dass die Risikoallelvarianten von rs220549 und rs220557 tatsächlich eine Vulnerabilität für MDD hervorrufen. Weitere Forschungen zu beiden SNPs sind empfehlenswert.

## 6. Literaturverzeichnis

- Ancelin M-L, Isabelle C, Sylvaine A, Jerome M, Chantal M, Karen R et al.: Lifetime major depression and grey-matter volume. *J Psychiatry Neurosci.* 6 (2018).
- Apps MA, Lockwood P, Balsters J: The role of the midcingulate cortex in monitoring others' decisions. *Front Neurosci.* 251 (2013).
- Aragam N, Wang K-S, Anderson J, Liu X: Tmprss9 and Grin2b are associated with neuroticism. *J Mol Neurosci.* 2. 250–256 (2013).
- Auer DP, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F: Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression. *Biological Psychiatry.* 4. 305–313 (2000).
- Bagby RM, Ryder A, Schuller D, Marshall M: The Hamilton Depression Rating Scale. *Am J Psychiatry.* 12. 2163–2177 (2004).
- Beck AT: An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry.* 4. 561–571 (1961).
- Bedi S, Nelson E, Lynskey M, Mc Cutcheon V, Heath A, Madden P et al.: Risk for Suicidal Thoughts and Behavior after Childhood Sexual Abuse in Women and Men. *Suicide and Life-Threatening Behavior.* 4. 406–415 (2011).
- Bernstein DP, Stein J, Newcomb M, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T et al.: Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect.* 2. 169–190 (2003).
- Bernstein DP, F. L.: *Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-Report Manual.* The Psychological Corporation. San Antonio, Texas 1998.
- Bigler ED, Mortensen S, Neeley E, Ozonoff S, Krasny L, Johnson M et al.: Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Dev Neuropsychol.* 2. 217–238 (2007).
- Bilir E, Craven W, Hugg J, Gilliam F, Martin R, Faught E et al.: Volumetric MRI of the limbic system. *Neuroradiology.* 3. 138–144 (1998).
- Bhagwagar Z, Cowen P, Goodwin G, Harmer C: Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am J Psychiatry.* 1. 166–168 (2004).
- Blaizot X, Mansilla F, Insausti A, Constans J, Salinas-Alamán A, Pró-Sistiaga P et al.: The human parahippocampal region. *Cereb Cortex.* 9. 2198–2212 (2010).
- Bressler SL, Menon V: Large-scale brain networks in cognition. *Trends Cogn Sci (Regul Ed).* 6. 277–290 (2010).
- Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam R: Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *FOC.* 2. 194–206 (2016).
- Chang C-h, Grace A: Amygdala-Ventral Pallidum Pathway Decreases Dopamine Activity After Chronic Mild Stress in Rats. *Biological Psychiatry.* 3. 223–230 (2014).
- Christ C, Waal M de, Dekker J, van Kuijk I, van Schaik D, Kikkert M et al.: Linking childhood emotional abuse and depressive symptoms. *PLoS ONE.* 2. e0211882 (2019).
- Cui Y, Jin J, Zhang X, Xu H, Yang L, Du D et al.: Forebrain NR2B overexpression facilitating the prefrontal cortex long-term potentiation and enhancing working memory function in mice. *PloS one.* 5 (2011).

- Davey CG, Pujol J, Harrison B: Mapping the self in the brain's default mode network. *Neuroimage*. 390–397 (2016).
- DiazGranados N, La Ibrahim, Brutsche N, Ameli R, Henter I, Luckenbaugh D et al.: Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 12 (2010).
- Disner SG, Beevers C, Haigh E, Beck A: Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 8. 467–477 (2011).
- Duncan J: The structure of cognition. *Neuron*. 1. 35–50 (2013).
- Eshel N, Tian J, Bukwich M, Uchida N: Dopamine neurons share common response function for reward prediction error. *Nat Neurosci*. 3. 479–486 (2016).
- Espinoza FA, Anderson N, Vergara V, Harenski C, Decety J, Rachakonda S et al.: Resting-state fMRI dynamic functional network connectivity and associations with psychopathy traits. *Neuroimage Clin*. 101970 (2019).
- Forbes EE, Hariri A, Martin S, Silk J, Moyles D, Fisher P et al.: Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1 (2009).
- Frodl T, Szyf M, Carballedo A, Ly V, Dymov S, Vaisheva F et al.: DNA methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) is associated with brain function involved in processing emotional stimuli. *J Psychiatry Neurosci*. 5. 296–305 (2015).
- Fu CH, Williams S, Cleare A, Brammer M, Walsh N, Kim J et al.: Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*. 9. 877–889 (2004).
- Glick AR: The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2. 143–150 (2015).
- Haenisch B, Bönisch H: Depression and antidepressants. *Pharmacol Ther*. 3. 352–368 (2011).
- Hamilton JP, Chen M, Gotlib I: Neural systems approaches to understanding major depressive disorder. *Neurobiology of Disease*. 4–11 (2013).
- Hamilton M: A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 23. 56–62 (1960).
- Han K-M, Tae W-S, Kim A, Kang Y, Kang W, Kang J et al.: Serum FAM19A5 levels. *Brain Behav Immun*. 852–859 (2020).
- Hasler G, van der Veen J, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets W: Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*. 2. 193 (2007).
- Hayashi Y, Okamoto Y, Takagaki K, Okada G, Toki S, Inoue T et al.: Direct and indirect influences of childhood abuse on depression symptoms in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 1. 837 (2015).
- Heim C, Newport D, Mletzko T, Miller A, Nemeroff C: The link between childhood trauma and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 6. 693–710 (2008).

Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh D, Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger A et al.: Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 4. 1155–1159 (2011).

J Lang P, M Bradley M, N & Cuthbert B: *International Affective Picture System (IAPS)* (2008).

James SL, Abate D, Abate K, Abay S, Abbafati C, Abbasi N et al.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017. *The Lancet*. 10159. 1789–1858 (2018).

Jaworska N, MacMaster F, Gaxiola I, Cortese F, Goodyear B, Ramasubbu R: A Preliminary Study of the Influence of Age of Onset and Childhood Trauma on Cortical Thickness in Major Depressive Disorder. *Biomed Res Int* (2014).

Jiang W, Yin Z, Pang Y, Wu F, Kong L, Xu K: Brain functional changes in facial expression recognition in patients with major depressive disorder before and after antidepressant treatment. *Neural Regen Res*. 15. 1151–1157 (2012).

Johnstone T, van Reekum C, Urry H, Kalin N, Davidson R: Failure to regulate. *J Neurosci*. 33. 8877–8884 (2007).

Karim HT, Andreescu C, Tudorascu D, Smagula S, Butters M, Karp J et al.: Intrinsic functional connectivity in late-life depression. *Mol Psychiatry*. 3. 450–457 (2017).

Kim JM, Chalem Y, di N, Hong J, Won S, Milea D: A cross-sectional study of functional disabilities and perceived cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder in South Korea. *Psychiatry research* (2016)

Khan A, McCormack H, Bolger E, McGreenery C, Vitaliano G, Polcari A et al.: Childhood Maltreatment, Depression, and Suicidal Ideation. *Front Psychiatry*. 10. 1114 (2015).

Lam D, Ancelin M-L, Ritchie K, Freak-Poli R, Saffery R, Ryan J: Genotype-dependent associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) DNA methylation and late-life depression. *BMC Psychiatry*. 1. 2378 (2018).

Lee B-T, Seok J-H, Lee B-C, Cho S, Yoon B-J, Lee K-U et al.: Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3. 778–785 (2008).

Loeffler LA, Radke S, Habel U, Ciric R, Satterthwaite T, Schneider F et al.: The regulation of positive and negative emotions through instructed causal attributions in lifetime depression - A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage Clin*. 1233–1245 (2018).

Ma X, Liu J, Liu T, Ma L, Wang W, Shi S et al.: Altered Resting-State Functional Activity in Medication-Naive Patients With First-Episode Major Depression Disorder vs. Healthy Control. *Front Behav Neurosci*. 89 (2019).

Malberg JE: Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*. 3. 196–205 (2004).

Măliia M-D, Donos C, Barborica A, Popa I, Ciurea J, Cinatti S et al.: Functional mapping and effective connectivity of the human operculum. *Cortex*. 303–321 (2018).

Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M et al.: Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Front. Hum. Neurosci.* (2014).

Mathews DC, Henter I, Zarate C: Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder. *Drugs.* 10. 1313–1333 (2012).

Mayberg HS, Liotti M, Brannan S, McGinnis S, Mahurin R, Jerabek P et al.: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood. *Am J Psychiatry.* 5. 675–682 (1999).

McAdams C, Leonard B: Neutrophil and monocyte phagocytosis in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 6. 971–984 (1993).

McMakin DL, Olino T, Porta G, Dietz L, Emslie G, Clarke G et al.: Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 4 (2012).

Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfliegerer B: Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 4 (2003).

Minichino A, Bersani F, Trabucchi G, Albano G, Primavera M, Delle Chiaie R et al.: The role of cerebellum in unipolar and bipolar depression. *Riv Psichiatr.* 3. 124–131 (2014).

Morris AS, Silk J, Steinberg L, Myers S, Robinson L: The Role of the Family Context in the Development of Emotion Regulation. *Social development (Oxford, England).* 2 (2007).

Murrough JW, Iosifescu D, Chang L, Al J, Green C, Am Perez et al.: Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry.* 10 (2013).

Nejad AB, Fossati P, Lemogne C: Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Front. Hum. Neurosci.* 666 (2013).

Paoletti P, Bellone C, Zhou Q: NMDA receptor subunit diversity. *Nat Rev Neurosci.* 6. 383–400 (2013).

Peng W, Jia Z, Huang X, Lui S, Kuang W, Sweeney J et al.: Brain structural abnormalities in emotional regulation and sensory processing regions associated with anxious depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2019).

Perrin JS, Merz S, Bennett D, Currie J, Steele D, Reid I et al.: Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 14. 5464–5468 (2012).

Phillips ML, Ladouceur C, Drevets W: A neural model of voluntary and automatic emotion regulation. *Mol Psychiatry.* 9. 829, 833-57 (2008).

Pizzagalli DA, Holmes A, Dillon D, Goetz E, Birk J, Bogdan R et al.: Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 6. 702–710 (2009).

Qu N, He Y, Wang C, Xu P, Yang Y, Cai X et al.: A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. *Mol Psychiatry.* 5. 1006–1021 (2020).

Rokita KI, Holleran L, Dauvermann M, Mothersill D, Holland J, Costello L et al.: Childhood Trauma, Brain Structure and Emotion Recognition in Patients with Schizophrenia and Healthy Participants. *Soc Cogn*

Affect Neurosci (2020).

Rolls ET, Cheng W, Gilson M, Qiu J, Hu Z, Ruan H et al.: Effective Connectivity in Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2. 187–197 (2018).

Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson C, Wu Y-T, Appel M, Rothman D et al.: Subtype-Specific Alterations of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid and Glutamate in Patients With Major Depression. *Archives of General Psychiatry*. 7. 705 (2004).

Satyshur MD, Layden E, Gowins J, Buchanan A, Gollan J: Functional connectivity of reflective and brooding rumination in depressed and healthy women. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 5. 884–901 (2018).

Scheidegger M, Henning A, Walter M, Boeker H, Weigand A, Seifritz E et al.: Effects of ketamine on cognition-emotion interaction in the brain. *Neuroimage. Pt A*. 8–15 (2016).

Schmaal L, Hibar D, Sämann P, Hall G, Baune B, Jahanshad N et al.: Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 6. 900–909 (2017).

Schmaal L, Veltman D, van Erp T, Sämann P, Frodl T, Jahanshad N et al.: Subcortical brain alterations in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 6. 806–812 (2016).

Schmidt D, Loscher W: Plasma and cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 10. 931–935 (1982).

Schulz D, Smith D, Yu M, Lee H, Henn F: Selective breeding for helplessness in rats alters the metabolic profile of the hippocampus and frontal cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1. 199–212 (2013).

Seeley WW, Menon V, Schatzberg A, Keller J, Glover G, Kenna H et al.: Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*. 9. 2349–2356 (2007).

Shao X, Zhu G: Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 333 (2020).

Sokolowski M, Ben-Efraim Y, Wasserman J, Wasserman D: Glutamatergic GRIN2B and polyaminergic ODC1 genes in suicide attempts. *Mol Psychiatry*. 9. 985–992 (2013).

Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Denollet J: Sensitivity and specificity of observer and self-report questionnaires in major and minor depression following myocardial infarction. *Psychosomatics*. 5. 423–428 (2001).

Thase ME, Corya S, Osuntokun O, Case M, Henley D, Sanger T et al.: A Randomized, Double-Blind Comparison of Olanzapine/Fluoxetine Combination, Olanzapine, and Fluoxetine in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 02. 224–236 (2007).

Tozzi L, Carballedo A, Wetterling F, McCarthy H, O'Keane V, Gill M et al.: Single-Nucleotide Polymorphism of the FKBP5 Gene and Childhood Maltreatment as Predictors of Structural Changes in Brain Areas Involved in Emotional Processing in Depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2. 487–497 (2016).

Tozzi L, Doolin K, Farrel C, Joseph S, O'Keane V, Frodl T: Functional magnetic resonance imaging correlates of emotion recognition and voluntary attentional regulation in depression. *J Affect Disord*. 535–544 (2017).

- Trivedi MH, Rush A, Wisniewski S, Nierenberg A, Warden D, Ritz L et al.: Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR\*D. *AJP*. 1. 28–40 (2006).
- Umemoto A, Inzlicht M, Holroyd C: Electrophysiological indices of anterior cingulate cortex function reveal changing levels of cognitive effort and reward valuation that sustain task performance. *Neuropsychologia*. 67–76 (2019).
- Wang Y-P, Gorenstein C: Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II. *Braz J Psychiatry*. 4. 416–431 (2013).
- Waselus M, Valentino R, van Bockstaele E: Collateralized dorsal raphe nucleus projections. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 4. 266–280 (2011).
- Wise RA: Dopamine and reward. *neurotox res*. 2-3. 169–183 (2008).
- Yang X-H, Tian K, Wang D-F, Wang Y, Cheung E, Xie G-R et al.: Anhedonia correlates with abnormal functional connectivity of the superior temporal gyrus and the caudate nucleus in patients with first-episode drug-naive major depressive disorder. *J Affect Disord*. 284–290 (2017).
- Yang Y, Zhong N, Imamura K, Lu S, Li M, Zhou H et al.: Task and Resting-State fMRI Reveal Altered Salience Responses to Positive Stimuli in Patients with Major Depressive Disorder. *PLoS ONE*. 5. e0155092 (2016).
- Yu M, Linn K, Shinohara R, Oathes D, Cook P, Duprat R et al.: Childhood trauma history is linked to abnormal brain connectivity in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17. 8582–8590 (2019).
- Zarate CA, Singh J, Carlson P, Brutsche N, Ameli R, Luckenbaugh D et al.: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 8 (2006).
- Zhang C, Li Z, Wu Z, Chen J, Wang Z, Peng D et al.: A study of N-methyl-D-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression. *Psychopharmacology*. 4 (2014).
- Zhang H, Qiu M, Ding L, Mellor D, Li G, Shen T et al.: Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 78–85 (2019).
- Zhao X, Song C, Wang N, He J, Yang X, Zhang H et al.: The association between polymorphism of norepinephrine transporter G1287A and major depressive disorder, antidepressant response. *Psychiatric Genetics*. 4. 101–109 (2020).

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

rs220549 und rs220557 - zwei Single-Nukleotid-Polymorphismen der NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors und ihre strukturellen und funktionellen Auswirkungen in depressiven Patienten

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

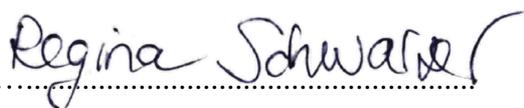
mit Unterstützung durch Herrn Prof. Thomas Frodl

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 21.04.2021

  
.....

## **Muster der Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 21.04.2021

Regina Schwarze

## **Bildungsweg**

Der Lebenslauf ist aus Datenschutzgründen in dieser Version nicht enthalten.

# Anlagenverzeichnis

<b>Abbildungen der Freesurfer-Segmentierung und Labelbezeichnungen.....</b>	<b>I</b>
Abbildung 1: laterale Ansicht einer linken Hemisphäre.....	I
Abbildung 2: mediale Ansicht einer rechten Hemisphäre .....	I
Abbildung 3: Sagittalschnitt einer Hemisphäre .....	II
Abbildung 4: Gehirn im Coronarschnitt .....	II
Abbildung 5: Kriterien für Gruppe 1 anhand von tfd37 .....	III
Abbildung 6: Kriterien für Gruppe 2 anhand von 992087.....	III
Abbildung 7: Kriterien für Gruppe 3 anhand von 965276.....	III
<b>Tabellen für SNP rs220549 .....</b>	<b>IV</b>
Tabelle A1.1: rs220549, Zweifach-Interaktion .....	IV
Tabelle A1.2: rs220549, Haupteffekte .....	V
Tabelle A2.1a: rs220549, Dreifach-Interaktion .....	VI
Tabelle A2.1b: rs220549, Dreifach-Interaktion.....	VII
Tabelle A2.1c: rs220549, Dreifachinteraktion .....	VIII
Tabelle A 2.2a: rs220549, Zweifach-Interaktion .....	IX
Tabelle A2.2b: rs220549, Zweifach-Interaktion .....	X
Tabelle A2.3: rs220549, Haupteffekte .....	XI
<b>Tabellen für SNP rs220557 .....</b>	<b>XII</b>
Tabelle B1.1: Modell 1, Zweifach-Interaktion .....	XII
Tabelle B1.2: rs220557, Haupteffekte .....	XIII
Tabelle B2.1a: rs220557, Dreifach-Interaktion .....	XIV
Tabelle B2.1b: rs220557, Dreifach-Interaktion .....	XV
Tabelle B2.1c: rs220557, Dreifach-Interaktion .....	XVI
Tabelle B2.2a: rs220557, Zweifach-Interaktion .....	XVII
Tabelle B2.2b: rs220557, Zweifach-Interaktion .....	XVIII
Tabelle B2.3: rs220557, Haupteffekte .....	XIX

## Abbildungen der Freesurfer-Segmentierung und Labelbezeichnungen

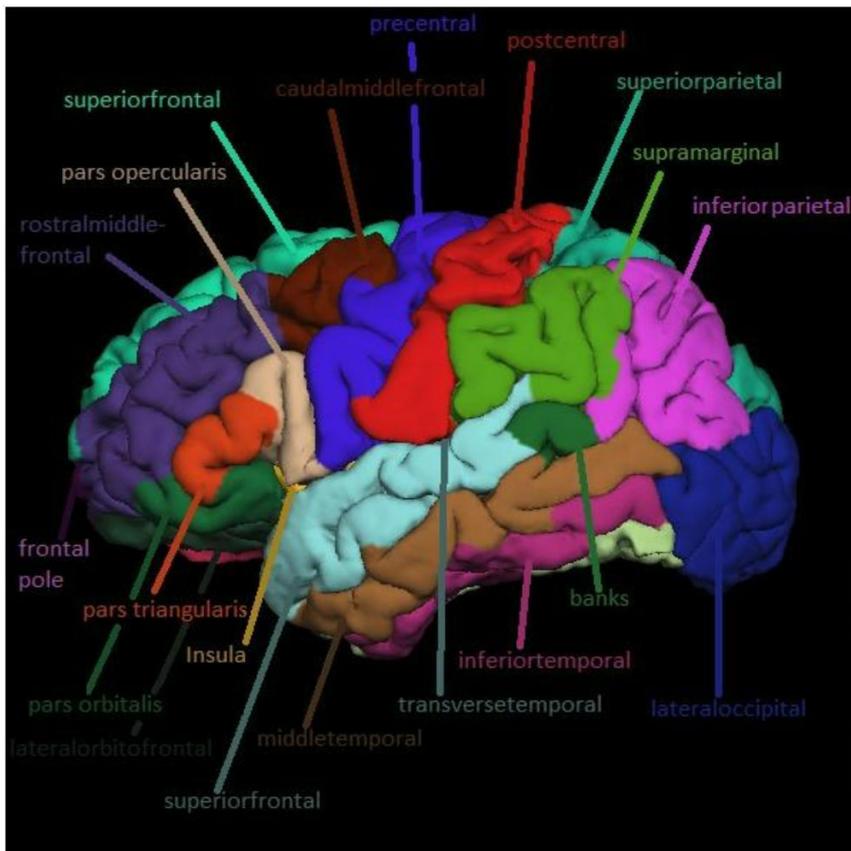


Abbildung 1: laterale Ansicht einer linken Hemisphäre

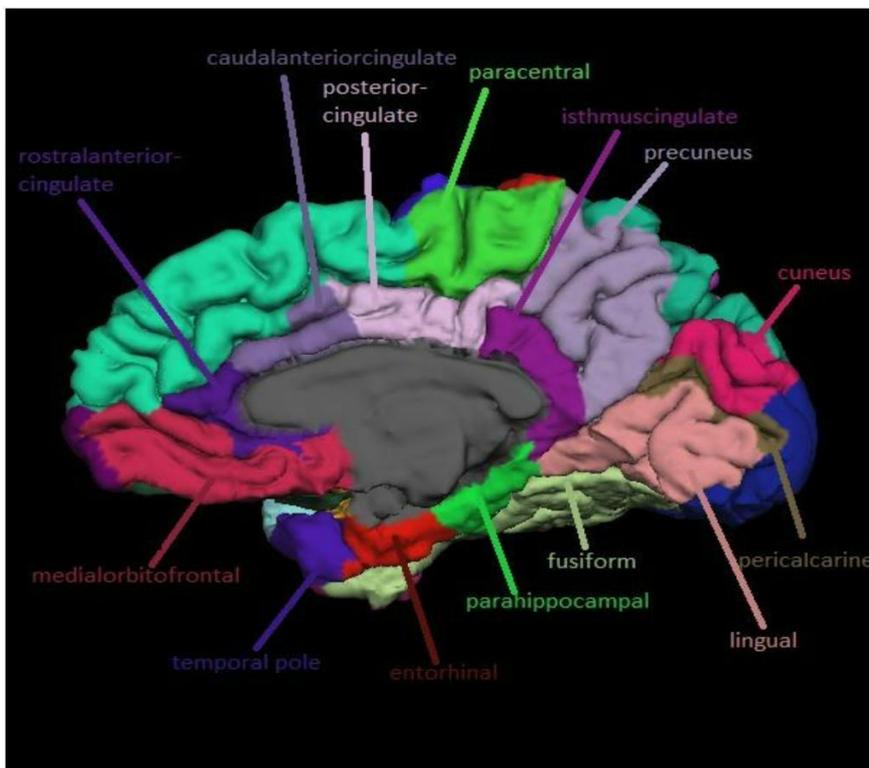


Abbildung 2: mediale Ansicht einer rechten Hemisphäre

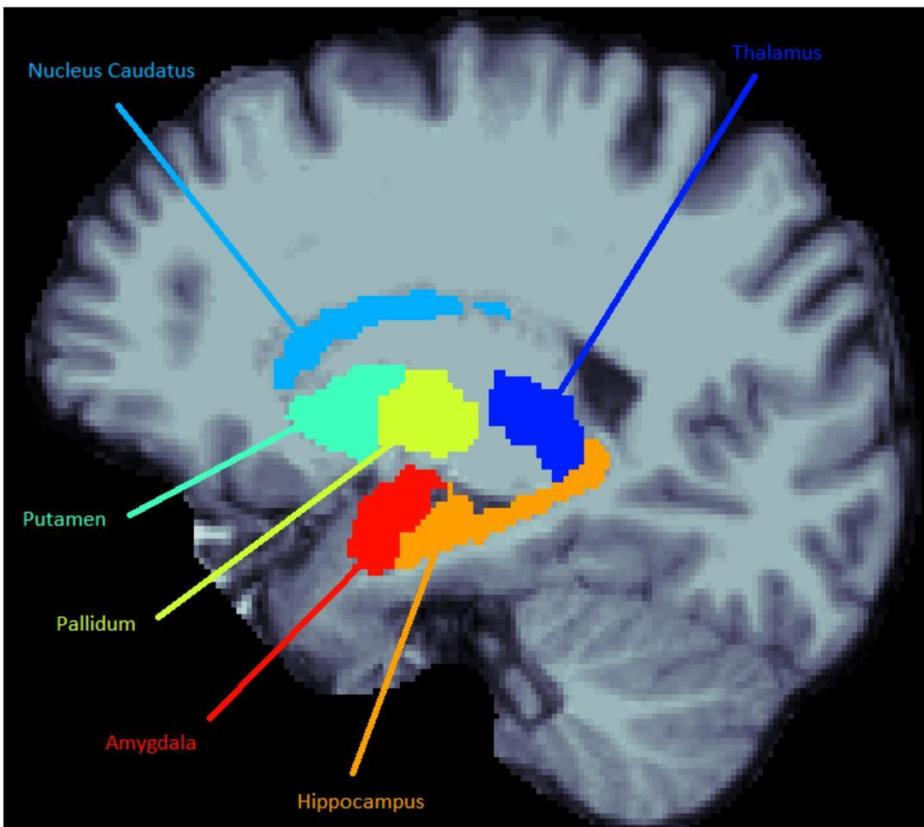


Abbildung 3: Sagittalschnitt einer Hemisphäre

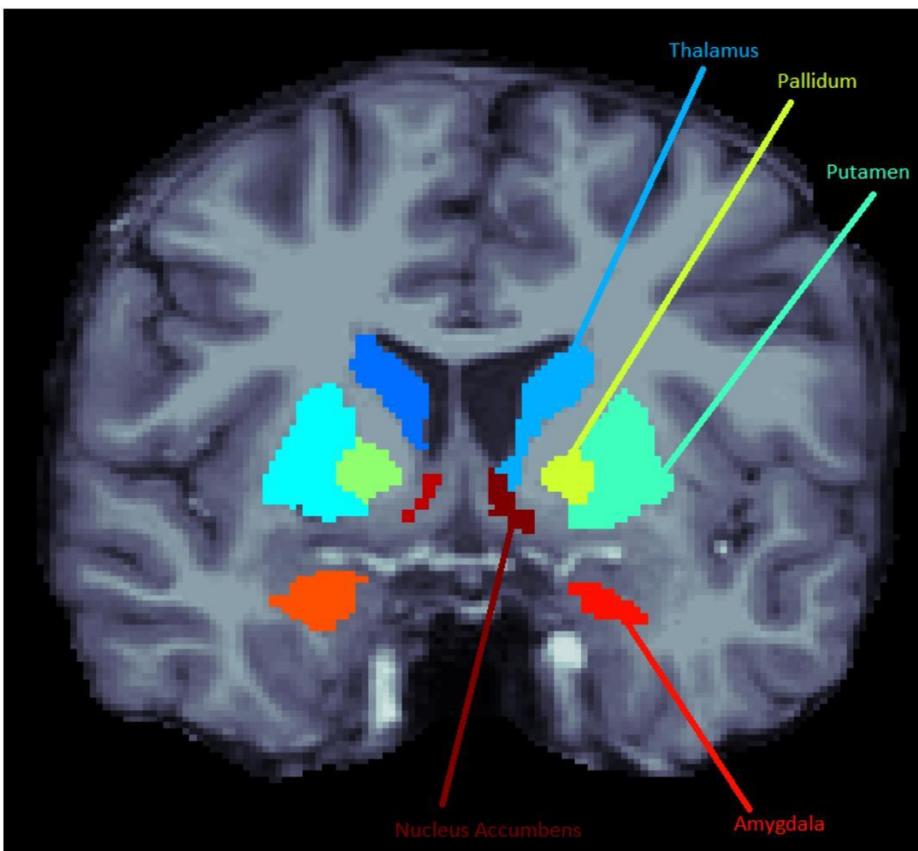


Abbildung 4: Gehirn im Coronarschnitt

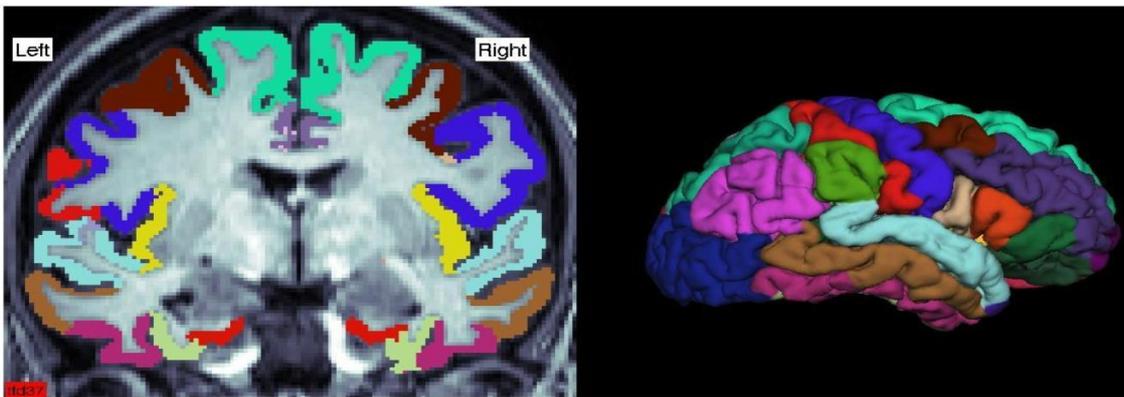


Abbildung 5: Kriterien für Gruppe 1 anhand von tfd37

Im Schnittbild ist zu erkennen, dass die Segmentierung den Furchen des Großhirns genau folgt und die graue Substanz gut abdeckt, das Kleinhirn wurde korrekt ausgespart. In der Außenansicht sind alle Lappen erkennbar, und die Label wurden dem Freesurfer-Standard entsprechend platziert.

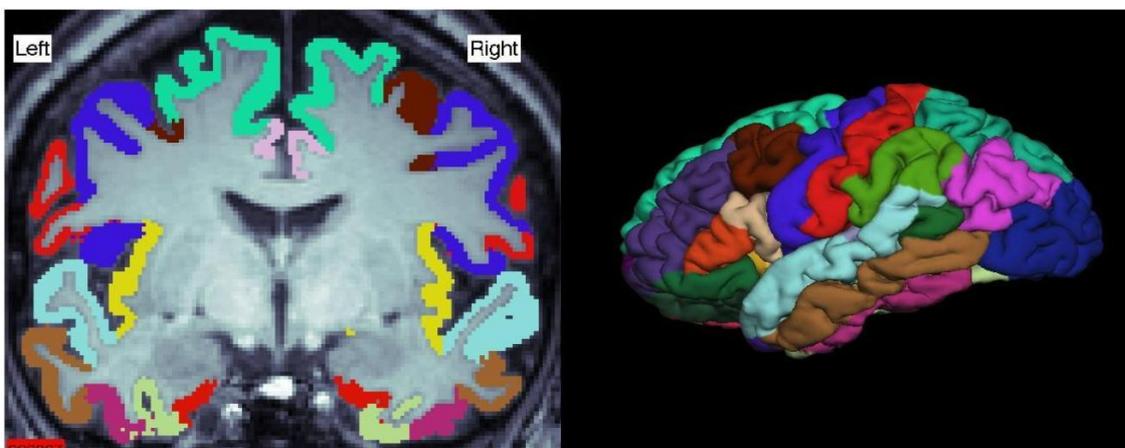


Abbildung 6: Kriterien für Gruppe 2 anhand von 992087

Der Horizontalschnitt zeigt, dass der Hirnoberfläche nicht überall bis in die Tiefe gefolgt wird. In der Außenansicht lässt sich das Label Banks (dunkelgrün) in grenzwertiger Größe auf der Oberfläche des STG erkennen.



Abbildung 7: Kriterien für Gruppe 3 anhand von 965276

Im Horizontalschnitt ist eindeutig zu erkennen, dass sich die Segmentierung auf die subkortikalen Strukturen ausdehnt.

## Tabellen für SNP rs220549

Tabelle A1.1: rs220549, Zweifach-Interaktion

Region	Diagnose			NR2B_rs220549			Diagnose x NR2B		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	1,354	0,246	0,506	0,438	0,509	0,886	0,717	0,398	0,858
banks	5,219	0,024	0,175	0,006	0,941	0,973	<0,000	0,993	0,993
caudalanteriorcingulate	8,294	0,005	0,088	4,624	0,033	0,578	0,469	0,494	0,858
caudalmiddlefrontal	<0,000	0,997	0,997	1,991	0,160	0,743	1,298	0,256	0,858
cuneus	4,448	0,037	0,215	0,858	0,356	0,884	0,510	0,476	0,858
entorhinal	0,004	0,952	0,98	0,178	0,674	0,939	0,158	0,692	0,933
fusiform	0,080	0,777	0,877	0,115	0,735	0,939	1,538	0,217	0,858
inferioparietal	0,098	0,755	0,877	0,393	0,532	0,886	0,002	0,962	0,99
inferiotemporal	0,989	0,322	0,593	0,051	0,822	0,939	1,066	0,303	0,858
isthmuscingulate	0,063	0,803	0,878	1,789	0,183	0,743	0,621	0,432	0,858
lateraloccipital	0,527	0,469	0,685	0,347	0,557	0,886	0,048	0,827	0,963
lateralorbitofrontal	2,025	0,157	0,423	0,496	0,482	0,886	0,552	0,459	0,858
lingual	0,541	0,463	0,685	0,369	0,545	0,886	1,188	0,277	0,858
medialorbitofrontal	5,145	0,025	0,175	1,370	0,244	0,776	0,004	0,948	0,99
middletemporal	0,373	0,542	0,742	0,025	0,875	0,957	1,774	0,185	0,858
parahippocampal	0,357	0,551	0,742	1,729	0,191	0,743	0,504	0,479	0,858
paracentral	3,386	0,068	0,238	0,070	0,792	0,939	0,334	0,564	0,858
parsopercularis	2,045	0,155	0,423	<0,001	0,992	0,992	1,090	0,298	0,858
parsorbitalis	4,000	0,470	0,685	2,829	0,095	0,743	0,156	0,693	0,933
parstriangularis	0,875	0,351	0,614	0,726	0,396	0,884	0,368	0,545	0,858
pericalcarine	0,140	0,708	0,854	3,242	0,074	0,743	0,089	0,765	0,956
postcentral	0,257	0,613	0,795	0,901	0,344	0,884	1,848	0,176	0,858
posteriorcingulate	3,727	0,055	0,218	1,777	0,185	0,743	0,101	0,752	0,956
precentral	1,498	0,223	0,488	0,068	0,795	0,939	1,045	0,308	0,858
precuneus	1,220	0,271	0,527	0,175	0,677	0,939	1,457	0,229	0,858
rostralanteriorcingulate	9,360	0,003	0,088	0,952	0,331	0,884	0,038	0,846	0,963
rostralmiddlefrontal	3,210	0,075	0,239	1,947	0,165	0,743	0,012	0,914	0,99
superiorfrontal	1,495	0,223	0,488	0,323	0,571	0,886	1,936	0,166	0,858
superiorparietal	0,011	0,916	0,972	0,700	0,404	0,884	0,527	0,469	0,858
superiortemporal	0,689	0,408	0,68	0,067	0,796	0,939	0,319	0,573	0,858
supramarginal	1,877	0,173	0,433	1,472	0,227	0,776	0,034	0,853	0,963
frontalpole	6,484	0,012	0,14	5,097	0,025	0,578	2,321	0,130	0,858
temporalpole	0,189	0,664	0,83	0,005	0,945	0,973	0,300	0,585	0,858
transversetemporal	4,169	0,043	0,215	0,045	0,832	0,939	0,294	0,588	0,858
insula	3,718	0,056	0,218	0,305	0,582	0,886	0,583	0,446	0,858
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	0,023	0,880	0,88	1,957	0,164	0,796	1,468	0,228	0,608
Thalamus	0,100	0,752	0,88	0,235	0,629	0,912	0,882	0,349	0,629
Nc. Caudatus	0,224	0,637	0,88	0,167	0,684	0,912	0,032	0,859	0,878
Putamen	6,569	0,011	0,088	0,877	0,350	0,796	1,623	0,205	0,608
Pallidum	1,102	0,296	0,789	0,718	0,398	0,796	0,734	0,393	0,629
Hippocampus	1,709	0,193	0,772	1,468	0,228	0,796	0,024	0,878	0,878
Amygdala	0,713	0,400	0,8	0,005	0,942	0,942	0,090	0,764	0,878
Nc. Accumbens	0,033	0,857	0,88	0,015	0,902	0,942	2,039	0,155	0,608

Tabelle A1.2: rs220549, Haupteffekte

Region Schichtdicke	Diagnose			NR2B_rs220549		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,35	0,127	0,247	0,692	0,407	0,772
banks	5,919	0,016	0,14	0,006	0,938	0,975
caudalanteriorcingulate	7,935	0,005	0,088	4,257	0,041	0,63
caudalmiddlefrontal	0,164	0,686	0,828	2,709	0,102	0,63
cuneus	3,951	0,049	0,172	0,657	0,419	0,772
entorhinal	0,006	0,939	0,953	0,127	0,722	0,871
fusiform	0,018	0,892	0,946	0,330	0,566	0,825
inferioparietal	0,100	0,753	0,842	0,398	0,529	0,805
inferiotemporal	0,477	0,491	0,661	0,001	0,971	0,975
isthmuscingulate	0,295	0,588	0,735	2,278	0,133	0,63
lateraloccipital	0,482	0,489	0,661	0,412	0,522	0,805
lateralorbitofrontal	3,142	0,078	0,182	0,733	0,393	0,772
lingual	1,352	0,247	0,412	0,673	0,413	0,772
medialorbitofrontal	5,709	0,018	0,14	1,397	0,239	0,697
middletemporal	1,239	0,267	0,425	0,008	0,930	0,975
parahippocampal	0,783	0,378	0,551	2,167	0,143	0,63
paracentral	4,661	0,032	0,144	0,142	0,706	0,871
parsopercularis	3,545	0,062	0,182	0,042	0,838	0,975
parsorbitalis	3,946	0,049	0,172	2,696	0,103	0,63
parstriangularis	1,458	0,229	0,401	0,964	0,328	0,772
pericalcarine	0,086	0,770	0,842	3,172	0,077	0,63
postcentral	0,003	0,953	0,953	1,478	0,226	0,697
posteriorcingulate	4,686	0,032	0,144	2,015	0,158	0,63
precentral	2,746	0,100	0,219	0,207	0,650	0,871
precuneus	2,539	0,113	0,233	0,421	0,517	0,805
rostralanteriorcingulate	10,145	0,002	0,07	0,921	0,339	0,772
rostralmiddlefrontal	3,487	0,064	0,182	1,970	0,162	0,63
superiorfrontal	3,170	0,077	0,182	0,697	0,405	0,772
superiorparietal	0,136	0,713	0,832	0,514	0,475	0,805
superiortemporal	1,169	0,281	0,428	0,137	0,712	0,871
supramarginal	1,937	0,166	0,306	1,448	0,231	0,697
frontalpole	4,640	0,033	0,144	4,015	0,047	0,63
temporalpole	0,429	0,513	0,665	0,001	0,975	0,975
transversetemporal	5,574	0,020	0,14	0,013	0,908	0,975
insula	3,161	0,077	0,182	0,176	0,675	0,871
subkortikale Volumina						
lateral ventricle	0,342	0,559	0,763	1,429	0,234	0,936
Thalamus	<0,001	0,996	0,996	0,101	0,751	0,986
Nc. Caudatus	0,321	0,572	0,763	0,147	0,702	0,986
Putamen	5,126	0,025	0,2	0,510	0,476	0,966
Pallidum	0,659	0,418	0,763	0,495	0,483	0,966
Hippocampus	1,785	0,184	0,736	1,458	0,229	0,936
Amygdala	1,008	0,317	0,763	<0,001	0,986	0,986
Nc. Accumbens	0,096	0,757	0,865	0,020	0,889	0,986

Tabelle A2.1a: rs220549, Dreifach-Interaktion

Region	NR2B_rs220549			Diagnose			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	0,381	0,538	0,918	3,594	0,06	0,147	8,745	0,004	0,028
banks	0,174	0,677	0,918	3,049	0,830	0,88	0,053	0,818	0,818
caudalanteriorcingulate	1,455	0,230	0,889	8,784	0,004	0,047	0,231	0,631	0,675
caudalmiddlefrontal	1,584	0,210	0,889	0,467	0,495	0,597	8,748	0,004	0,028
cuneus	0,608	0,437	0,889	6,723	0,01	0,07	4,435	0,037	0,086
entorhinal	0,113	0,737	0,945	0,188	0,666	0,752	1,450	0,231	0,289
fusiform	0,042	0,837	0,945	0,058	0,810	0,88	3,212	0,075	0,146
inferioparietal	0,203	0,653	0,918	0,999	0,319	0,454	7,968	0,005	0,029
inferiotemporal	0,004	0,949	0,949	0,975	0,325	0,454	0,224	0,636	0,675
isthmuscingulate	1,575	0,211	0,889	0,004	0,950	0,95	0,154	0,696	0,716
lateraloccipital	0,462	0,498	0,917	1,913	0,169	0,296	5,097	0,025	0,085
lateralorbitofrontal	0,219	0,640	0,918	3,672	0,057	0,147	1,638	0,203	0,28
lingual	1,033	0,311	0,889	1,341	0,249	0,404	4,434	0,037	0,086
medialorbitofrontal	0,723	0,397	0,889	5,610	0,019	0,083	0,779	0,379	0,442
middletemporal	0,015	0,902	0,949	0,560	0,456	0,57	1,727	0,191	0,279
parahippocampal	3,217	0,075	0,889	0,981	0,324	0,454	1,989	0,161	0,258
paracentral	0,169	0,682	0,918	6,895	0,010	0,07	10,264	0,002	0,028
parsopercularis	0,014	0,907	0,949	2,711	0,102	0,21	2,385	0,125	0,23
parsorbitalis	2,569	0,111	0,889	4,753	0,031	0,099	1,971	0,162	0,258
parstriangularis	0,271	0,604	0,918	1,929	0,167	0,296	4,844	0,029	0,085
pericalcarine	1,847	0,176	0,889	1,312	0,254	0,404	3,671	0,057	0,117
postcentral	0,849	0,358	0,889	0,022	0,883	0,909	5,777	0,017	0,066
posteriorcingulate	0,611	0,436	0,889	4,951	0,028	0,099	1,899	0,170	0,259
precentral	0,008	0,928	0,949	4,451	0,037	0,108	11,412	<0,001	0,028
precuneus	0,180	0,672	0,918	2,574	0,111	0,216	4,298	0,040	0,088
rostralanteriorcingulate	0,927	0,337	0,889	10,663	0,001	0,035	1,473	0,227	0,289
rostralmiddlefrontal	1,449	0,231	0,889	4,760	0,031	0,099	4,437	0,037	0,086
superiorfrontal	0,047	0,829	0,945	3,512	0,063	0,147	7,334	0,008	0,04
superiorparietal	0,993	0,321	0,889	0,753	0,387	0,502	8,876	0,003	0,028
superiortemporal	0,838	0,361	0,889	0,930	0,337	0,454	0,398	0,529	0,597
supramarginal	1,820	0,179	0,889	3,218	0,075	0,164	6,659	0,011	0,048
frontalpole	2,846	0,094	0,889	8,556	0,004	0,047	2,194	0,141	0,247
temporalpole	0,083	0,774	0,945	0,330	0,566	0,66	1,265	0,262	0,316
transversetemporal	0,053	0,818	0,945	5,857	0,017	0,083	1,602	0,208	0,28
insula	0,556	0,457	0,889	5,949	0,016	0,083	4,841	0,029	0,085
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	0,931	0,336	0,672	0,135	0,713	0,951	0,931	0,336	0,733
Thalamus	0,014	0,906	0,906	0,268	0,605	0,951	0,390	0,533	0,733
Nc. Caudatus	0,185	0,668	0,843	0,005	0,942	0,994	1,913	0,169	0,733
Putamen	1,664	0,199	0,555	6,221	0,014	0,112	0,899	0,345	0,733
Pallidum	1,597	0,208	0,555	1,471	0,227	0,605	0,091	0,764	0,788
Hippocampus	4,459	0,036	0,288	1,979	0,162	0,605	0,449	0,504	0,733
Amygdala	0,383	0,537	0,843	1,043	0,309	0,618	0,359	0,550	0,733
Nc. Accumbens	0,112	0,738	0,843	<0,001	0,994	0,994	0,072	0,788	0,788

Tabelle A2.1b: rs220549, Dreifach-Interaktion

Region	Diagnose x CA			Diagnose x NR2B		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	4,233	0,041	0,197	2,045	0,155	0,543
banks	12,911	<0,001	0,032	0,560	0,456	0,703
caudalanteriorcingulate	0,108	0,743	0,867	1,150	0,285	0,593
caudalmiddlefrontal	8,064	0,005	0,07	3,151	0,078	0,543
cuneus	0,074	0,786	0,887	0,567	0,453	0,703
entorhinal	1,848	0,176	0,305	0,112	0,738	0,908
fusiform	2,179	0,142	0,292	2,867	0,093	0,543
inferioparietal	2,926	0,089	0,235	0,022	0,882	0,908
inferiotemporal	3,323	0,070	0,233	2,114	0,148	0,543
isthmuscingulate	<0,001	0,983	0,983	0,370	0,544	0,791
lateraloccipital	0,938	0,335	0,51	0,026	0,871	0,908
lateralorbitofrontal	0,188	0,665	0,822	1,784	0,184	0,565
lingual	2,190	0,141	0,292	2,368	0,126	0,543
medialorbitofrontal	0,174	0,677	0,822	<0,001	0,999	0,999
middletemporal	4,100	0,045	0,197	3,429	0,066	0,543
parahippocampal	0,008	0,927	0,983	1,137	0,288	0,593
paracentral	3,773	0,054	0,21	1,469	0,227	0,568
parsopercularis	1,944	0,165	0,305	1,642	0,201	0,565
parsorbitalis	2,847	0,094	0,235	0,036	0,850	0,908
parstriangularis	3,191	0,076	0,233	0,544	0,462	0,703
pericalcarine	0,755	0,386	0,563	0,250	0,618	0,832
postcentral	3,116	0,080	0,233	3,396	0,067	0,543
posteriorcingulate	0,002	0,962	0,983	0,026	0,872	0,908
precentral	4,601	0,034	0,197	2,460	0,119	0,543
precuneus	1,919	0,168	0,305	2,677	0,104	0,543
rostralanteriorcingulate	0,169	0,681	0,822	0,044	0,834	0,908
rostralmiddlefrontal	6,004	0,015	0,131	0,332	0,565	0,791
superiorfrontal	4,231	0,041	0,197	2,982	0,086	0,543
superiorparietal	2,504	0,116	0,271	0,638	0,426	0,703
superiortemporal	0,173	0,678	0,822	1,582	0,210	0,565
supramarginal	7,695	0,006	0,07	0,191	0,663	0,859
frontalpole	0,552	0,459	0,643	1,213	0,272	0,593
temporalpole	1,788	0,183	0,305	0,901	0,344	0,669
transversetemporal	0,006	0,937	0,983	0,808	0,370	0,682
insula	1,358	0,246	0,391	0,025	0,875	0,908
subkortikale Volumina						
lateral ventricle	0,020	0,888	0,961	1,07	0,303	0,606
Thalamus	0,117	0,733	0,961	1,586	0,210	0,606
Nc. Caudatus	0,002	0,961	0,961	0,011	0,918	0,918
Putamen	0,397	0,530	0,961	1,241	0,267	0,606
Pallidum	1,472	0,227	0,961	0,475	0,492	0,787
Hippocampus	0,012	0,914	0,961	0,167	0,683	0,809
Amygdala	0,344	0,558	0,961	0,141	0,708	0,809
Nc. Accumbens	0,004	0,951	0,961	1,978	0,162	0,606

Tabelle A2.1c: rs220549, Dreifachinteraktion

Region	CA x NR2B			Diagnose x NR2B x CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	0,125	0,724	0,947	1,121	0,291	0,729
banks	0,405	0,525	0,947	2,045	0,155	0,678
caudalanteriorcingulate	0,255	0,614	0,947	4,603	0,034	0,678
caudalmiddlefrontal	0,17	0,681	0,947	0,725	0,396	0,729
cuneus	0,856	0,356	0,947	0,547	0,461	0,733
entorhinal	1,821	0,179	0,947	0,001	0,975	0,983
fusiform	0,705	0,402	0,947	0,013	0,910	0,965
inferioparietal	0,505	0,479	0,947	0,881	0,349	0,729
inferiotemporal	0,145	0,704	0,947	0,741	0,391	0,729
isthmuscingulate	0,059	0,808	0,947	<0,001	0,983	0,983
lateraloccipital	0,103	0,749	0,947	0,112	0,739	0,862
lateralorbitofrontal	2,406	0,123	0,947	0,260	0,594	0,819
lingual	0,017	0,895	0,947	4,246	0,041	0,678
medialorbitofrontal	0,005	0,943	0,947	0,072	0,788	0,89
middletemporal	0,297	0,586	0,947	1,741	0,189	0,729
parahippocampal	0,540	0,464	0,947	2,500	0,116	0,678
paracentral	0,021	0,884	0,947	3,076	0,082	0,678
parsopercularis	0,004	0,947	0,947	0,811	0,369	0,729
parsorbitalis	0,348	0,556	0,947	0,435	0,511	0,778
parstriangularis	0,336	0,563	0,947	0,138	0,721	0,862
pericalcarine	0,156	0,694	0,947	0,250	0,618	0,819
postcentral	0,050	0,823	0,947	1,178	0,279	0,729
posteriorcingulate	1,206	0,274	0,947	0,554	0,458	0,733
precentral	0,007	0,935	0,947	0,882	0,349	0,729
precuneus	0,256	0,614	0,947	0,557	0,457	0,733
rostralanteriorcingulate	0,087	0,769	0,947	0,294	0,589	0,819
rostralmiddlefrontal	0,469	0,495	0,947	0,231	0,632	0,819
superiorfrontal	0,024	0,877	0,947	0,121	0,729	0,862
superiorparietal	0,939	0,334	0,947	0,813	0,369	0,729
superiortemporal	2,499	0,116	0,947	2,472	0,118	0,678
supramarginal	0,020	0,887	0,947	3,512	0,063	0,678
frontalpole	0,644	0,424	0,947	0,934	0,336	0,729
temporalpole	0,086	0,769	0,947	2,103	0,149	0,678
transversetemporal	1,175	0,280	0,947	0,025	0,874	0,956
insula	0,684	0,410	0,947	1,119	0,292	0,729
subkortikale Volumina						
lateral ventricle	1,175	0,280	0,572	2,993	0,086	0,172
Thalamus	0,992	0,321	0,572	0,250	0,618	0,618
Nc. Caudatus	0,998	0,319	0,572	0,009	0,025	0,1
Putamen	0,630	0,429	0,572	3,688	0,057	0,152
Pallidum	0,042	0,838	0,838	1,548	0,215	0,344
Hippocampus	0,805	0,371	0,572	6,717	0,011	0,088
Amygdala	3,223	0,075	0,572	0,616	0,434	0,496
Nc. Accumbens	0,394	0,531	0,607	0,783	0,378	0,496

Tabelle A 2.2a: rs220549, Zweifach-Interaktion

Region	NR2B_rs220549			Diagnosis			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	0,094	0,759	0,935	3,842	0,052	0,133	8,203	0,005	0,035
banks	0,001	0,982	0,982	3,335	0,070	0,144	0,008	0,931	0,931
caudalanteriorcingulate	3,746	0,055	0,935	7,890	0,006	0,061	0,478	0,490	0,553
caudalmiddlefrontal	1,100	0,296	0,935	0,540	0,464	0,541	8,349	0,004	0,035
cuneus	0,338	0,562	0,935	6,994	0,009	0,063	4,183	0,043	0,107
entorhinal	0,119	0,731	0,935	0,191	0,663	0,725	1,467	0,228	0,306
fusiform	0,033	0,857	0,935	0,062	0,804	0,853	3,226	0,075	0,146
inferioparietal	0,029	0,684	0,935	1,116	0,292	0,396	7,526	0,007	0,04
inferiotemporal	0,119	0,731	0,935	0,883	0,349	0,448	0,152	0,698	0,719
isthmuscingulate	1,732	0,190	0,935	0,004	0,948	0,948	0,158	0,691	0,719
lateraloccipital	0,680	0,411	0,935	1,985	0,161	0,268	5,027	0,026	0,091
lateralorbitofrontal	0,444	0,506	0,935	3,583	0,060	0,133	1,805	0,181	0,275
lingual	0,159	0,690	0,935	1,604	0,207	0,329	3,561	0,061	0,126
medialorbitofrontal	0,967	0,327	0,935	5,590	0,019	0,083	0,841	0,361	0,421
middletemporal	0,087	0,769	0,935	0,680	0,411	0,496	1,403	0,238	0,306
parahippocampal	1,871	0,173	0,935	1,165	0,282	0,396	1,565	0,213	0,298
paracentral	0,018	0,895	0,935	7,364	0,007	0,061	9,128	0,003	0,035
parsopercularis	0,028	0,867	0,935	2,901	0,091	0,177	2,137	0,146	0,243
parsorbitalis	2,174	0,143	0,935	4,959	0,027	0,093	1,814	0,180	0,275
parstriangularis	0,187	0,666	0,935	2,006	0,159	0,268	4,763	0,031	0,099
pericalcarine	2,538	0,113	0,935	1,257	0,264	0,396	3,926	0,049	0,107
postcentral	0,382	0,538	0,935	0,045	0,833	0,858	5,311	0,023	0,089
posteriorcingulate	1,130	0,290	0,935	4,790	0,030	0,093	2,140	0,146	0,243
precentral	0,043	0,836	0,935	4,705	0,032	0,093	10,902	0,001	0,035
precuneus	0,042	0,838	0,935	2,733	0,100	0,184	4,045	0,046	0,107
rostralanteriorcingulate	0,704	0,403	0,935	10,961	0,001	0,035	1,364	0,245	0,306
rostralmiddlefrontal	1,239	0,268	0,935	4,926	0,028	0,093	4,302	0,040	0,107
superiorfrontal	0,013	0,908	0,935	3,622	0,059	0,133	7,262	0,008	0,04
superiorparietal	1,792	0,183	0,935	0,851	0,358	0,448	8,440	0,004	0,035
superiortemporal	0,205	0,651	0,935	1,108	0,294	0,396	0,224	0,637	0,697
supramarginal	0,650	0,421	0,935	3,574	0,061	0,133	5,682	0,018	0,079
frontalpole	4,345	0,039	0,935	8,261	0,005	0,061	2,518	0,115	0,212
temporalpole	0,027	0,869	0,935	0,433	0,511	0,577	0,961	0,329	0,397
transversetemporal	0,037	0,848	0,935	5,871	0,017	0,083	1,671	0,198	0,289
insula	0,196	0,659	0,935	6,270	0,013	0,076	4,425	0,037	0,107
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	2,438	0,121	0,708	0,218	0,642	0,856	0,624	0,431	0,795
Thalamus	0,082	0,775	0,886	0,241	0,624	0,856	0,463	0,497	0,795
Nc. Caudatus	0,234	0,629	0,886	0,005	0,947	0,953	1,973	0,162	0,795
Putamen	0,532	0,467	0,886	6,692	0,011	0,088	0,566	0,453	0,795
Pallidum	0,855	0,357	0,886	1,652	0,201	0,536	0,031	0,860	0,86
Hippocampus	1,840	0,177	0,708	2,344	0,128	0,512	0,163	0,687	0,822
Amygdala	0,158	0,692	0,886	0,958	0,329	0,658	0,466	0,496	0,795
Nc. Accumbens	0,004	0,947	0,947	0,004	0,953	0,953	0,13	0,719	0,822

Tabelle A2.2b: rs220549, Zweifach-Interaktion

Region	CA x Diagnosis			Diagnosis x NR2B			NR2B x CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	3,337	0,070	0,35	1,715	0,192	0,643	0,176	0,676	0,943
banks	10,945	0,001	0,035	0,331	0,566	0,825	0,523	0,471	0,943
caudalanteriorcingulate	0,095	0,758	0,884	0,649	0,422	0,77	0,397	0,53	0,943
caudalmiddlefrontal	7,354	0,007	0,123	2,840	0,094	0,643	0,216	0,642	0,943
cuneus	0,003	0,953	0,977	0,725	0,296	0,707	0,78	0,379	0,943
entorhinal	2,008	0,159	0,371	0,112	0,738	0,943	1,845	0,176	0,943
fusiform	2,292	0,132	0,35	2,882	0,092	0,643	0,725	0,396	0,943
inferioparietal	2,257	0,135	0,35	0,001	0,973	0,975	0,439	0,514	0,943
inferiotemporal	2,704	0,102	0,35	1,850	0,176	0,643	0,189	0,664	0,943
isthmuscingulate	0,001	0,977	0,977	0,375	0,541	0,823	0,059	0,808	0,943
lateraloccipital	0,834	0,363	0,566	0,015	0,903	0,975	0,118	0,732	0,943
lateralorbitofrontal	0,383	0,537	0,714	2,003	0,159	0,643	2,325	0,129	0,943
lingual	0,824	0,366	0,566	1,644	0,202	0,643	0,065	0,799	0,943
medialorbitofrontal	0,271	0,603	0,754	0,001	0,975	0,975	0,008	0,929	0,956
middletemporal	2,923	0,089	0,35	2,886	0,091	0,643	0,391	0,533	0,943
parahippocampal	0,149	0,700	0,845	0,765	0,383	0,745	0,687	0,409	0,943
paracentral	2,203	0,140	0,35	0,996	0,32	0,707	0,064	0,801	0,943
parsopercularis	1,401	0,239	0,465	1,403	0,238	0,694	0,015	0,903	0,956
parsorbitalis	2,452	0,120	0,35	0,012	0,912	0,975	0,4	0,528	0,943
parstriangularis	3,111	0,080	0,35	0,492	0,484	0,778	0,315	0,576	0,943
pericalcarine	0,574	0,450	0,63	0,197	0,658	0,886	0,183	0,67	0,943
postcentral	2,289	0,132	0,35	2,965	0,087	0,643	0,085	0,771	0,943
posteriorcingulate	0,032	0,859	0,97	0,005	0,944	0,975	1,317	0,253	0,943
precentral	3,828	0,052	0,35	2,147	0,145	0,643	0,019	0,889	0,956
precuneus	1,494	0,224	0,461	2,430	0,121	0,643	0,306	0,581	0,943
rostralanteriorcingulate	0,357	0,551	0,714	0,078	0,781	0,943	0,691	0,793	0,943
rostralmiddlefrontal	5,866	0,017	0,193	0,273	0,602	0,843	0,514	0,474	0,943
superiorfrontal	4,206	0,420	0,613	2,898	0,091	0,643	0,018	0,894	0,956
superiorparietal	1,904	0,170	0,372	0,482	0,489	0,778	0,84	0,361	0,943
superiortemporal	0,002	0,964	0,977	1,141	0,287	0,707	2,794	0,097	0,943
supramarginal	5,326	0,022	0,193	0,043	0,836	0,975	0,001	0,978	0,978
frontalpole	1,151	0,285	0,525	0,982	0,323	0,707	0,555	0,458	0,943
temporalpole	0,904	0,343	0,566	0,600	0,440	0,77	0,146	0,703	0,943
transversetemporal	0,017	0,896	0,977	0,862	0,355	0,731	1,167	0,282	0,943
insula	0,800	0,372	0,566	0,084	0,773	0,943	0,798	0,373	0,943
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	0,451	0,503	0,944	0,678	0,412	0,659	0,947	0,332	0,531
Thalamus	0,042	0,838	0,944	1,465	0,228	0,608	1,063	0,304	0,531
Nc. Caudatus	0,006	0,936	0,944	0,013	0,908	0,928	0,997	0,320	0,531
Putamen	0,005	0,944	0,944	1,815	0,180	0,608	0,451	0,503	0,647
Pallidum	2,709	0,102	0,816	0,716	0,399	0,659	0,079	0,780	0,78
Hippocampus	0,789	0,376	0,944	0,008	0,928	0,928	1,077	0,301	0,531
Amygdala	0,140	0,709	0,944	0,080	0,778	0,928	3,420	0,066	0,528
Nc. Accumbens	0,113	0,738	0,944	2,333	0,129	0,608	0,331	0,566	0,647

Tabelle A2.3: rs220549, Haupteffekte

Region Schichtdicke	NR2B_rs220549			Diagnose			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	0,333	0,565	0,942	6,518	0,012	0,035	8,069	0,005	0,058
banks	0,008	0,929	0,987	4,842	0,029	0,055	0,002	0,962	0,962
caudalanteriorcingulate	4,025	0,047	0,774	7,738	0,006	0,035	0,315	0,575	0,629
caudalmiddlefrontal	2,032	0,156	0,774	2,035	0,156	0,228	7,483	0,007	0,061
cuneus	0,400	0,528	0,942	6,737	0,010	0,035	3,736	0,055	0,126
entorhinal	0,035	0,852	0,987	0,300	0,585	0,62	2,183	0,142	0,216
fusiform	0,171	0,680	0,987	0,694	0,406	0,444	3,468	0,065	0,126
inferioparietal	0,164	0,687	0,987	1,628	0,204	0,255	6,419	0,012	0,07
inferiotemporal	0,009	0,924	0,987	0,224	0,637	0,656	0,091	0,764	0,786
isthmuscingulate	2,408	0,123	0,774	0,082	0,775	0,775	0,262	0,609	0,646
lateraloccipital	0,750	0,388	0,905	2,442	0,120	0,191	5,521	0,020	0,078
lateralorbitofrontal	0,441	0,508	0,942	5,544	0,020	0,047	2,833	0,094	0,165
lingual	0,440	0,508	0,942	3,193	0,076	0,127	3,563	0,061	0,126
medialorbitofrontal	1,162	0,283	0,838	6,547	0,012	0,035	0,787	0,277	0,334
middletemporal	<0,001	0,988	0,988	2,144	0,145	0,221	1,321	0,252	0,315
parahippocampal	1,949	0,165	0,774	1,766	0,186	0,25	2,338	0,128	0,204
paracentral	0,007	0,934	0,987	10,561	0,001	0,018	9,133	0,003	0,053
parsopercularis	0,010	0,921	0,987	5,027	0,026	0,054	1,919	0,168	0,235
parsorbitalis	2,191	0,141	0,774	5,885	0,016	0,043	2,022	0,157	0,229
parstriangularis	0,639	0,425	0,93	3,502	0,063	0,11	3,645	0,058	0,126
pericalcarine	2,647	0,106	0,774	1,054	0,306	0,369	4,205	0,042	0,105
postcentral	0,985	0,323	0,838	0,720	0,397	0,444	4,994	0,027	0,086
posteriorcingulate	1,844	0,177	0,774	5,734	0,018	0,045	1,438	0,232	0,301
precentral	0,022	0,883	0,987	8,092	0,005	0,035	10,162	0,002	0,053
precuneus	0,216	0,642	0,987	5,151	0,025	0,054	4,187	0,042	0,105
rostralanteriorcingulate	0,718	0,298	0,838	11,546	<0,001	0,018	1,494	0,223	0,3
rostralmiddlefrontal	1,438	0,232	0,838	6,609	0,011	0,035	4,310	0,040	0,105
superiorfrontal	0,348	0,556	0,942	7,080	0,009	0,035	6,035	0,015	0,075
superiorparietal	0,936	0,335	0,838	1,843	0,177	0,248	6,767	0,010	0,07
superiortemporal	0,095	0,758	0,987	1,712	0,193	0,25	0,811	0,369	0,417
supramarginal	0,972	0,326	0,838	4,799	0,030	0,055	4,960	0,027	0,086
frontalpole	3,355	0,069	0,774	7,300	0,008	0,035	3,236	0,074	0,136
temporalpole	0,003	0,959	0,987	0,956	0,330	0,385	1,003	0,318	0,371
transversetemporal	0,061	0,806	0,987	7,712	0,006	0,035	2,525	0,114	0,19
insula	0,058	0,810	0,987	6,398	0,012	0,035	5,615	0,019	0,078
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	1,585	0,210	0,773	0,625	0,431	0,69	0,331	0,566	0,767
Thalamus	0,073	0,787	0,896	0,039	0,844	0,965	0,256	0,614	0,767
Nc. Caudatus	0,093	0,760	0,896	0,001	0,975	0,975	3,000	0,085	0,68
Putamen	0,403	0,526	0,842	5,528	0,020	0,16	0,437	0,510	0,767
Pallidum	0,409	0,524	0,842	0,889	0,347	0,69	0,208	0,649	0,767
Hippocampus	1,321	0,252	0,773	2,246	0,136	0,544	0,618	0,433	0,767
Amygdala	0,005	0,290	0,773	1,127	0,290	0,69	0,063	0,803	0,803
Nc. Accumbens	0,017	0,896	0,896	0,164	0,686	0,915	0,181	0,671	0,767

## Tabellen für SNP rs220557

Tabelle B1.1: Modell 1, Zweifach-Interaktion

Region Schichtdicke	Diagnose			NR2B_rs220549			Diagnose x NR2B		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,48	0,117	0,228	2,929	0,090	0,31	0,140	0,709	0,995
banks	6,132	0,014	0,14	6,274	0,013	0,152	0,008	0,931	0,995
caudalanteriorcingulate	6,915	0,009	0,14	0,468	0,495	0,619	0,019	0,889	0,995
caudalmiddlefrontal	0,175	0,676	0,811	2,518	0,115	0,31	0,838	0,361	0,995
cuneus	3,852	0,052	0,18	2,521	0,114	0,31	0,444	0,506	0,995
entorhinal	0,073	0,787	0,861	1,876	0,173	0,36	0,185	0,668	0,995
fusiform	0,001	0,970	0,97	1,817	0,180	0,36	0,203	0,653	0,995
inferioparietal	0,154	0,695	0,811	1,301	0,256	0,448	1,070	0,303	0,995
inferiotemporal	0,459	0,499	0,672	0,928	0,337	0,53	1,078	0,301	0,995
isthmuscingulate	0,107	0,744	0,84	0,772	0,381	0,53	0,001	0,982	0,995
lateraloccipital	0,601	0,439	0,615	0,153	0,696	0,761	0,010	0,921	0,995
lateralorbitofrontal	2,936	0,089	0,206	5,481	0,021	0,184	0,144	0,705	0,995
lingual	1,109	0,294	0,447	3,210	0,075	0,31	0,136	0,713	0,995
medialorbitofrontal	5,420	0,021	0,147	0,419	0,518	0,625	0,036	0,850	0,995
middletemporal	1,122	0,291	0,447	1,814	0,180	0,36	0,199	0,656	0,995
parahippocampal	0,770	0,382	0,557	0,841	0,361	0,53	1,096	0,297	0,995
paracentral	4,574	0,034	0,18	2,138	0,146	0,36	1,318	0,253	0,995
parsopercularis	3,870	0,051	0,18	1,776	0,185	0,36	0,173	0,678	0,995
parsorbitalis	3,405	0,067	0,18	6,893	0,010	0,152	0,799	0,373	0,995
parstriangularis	1,332	0,250	0,417	1,856	0,093	0,31	1,332	0,250	0,995
pericalcarine	0,035	0,853	0,905	4,283	0,040	0,235	0,054	0,817	0,995
postcentral	0,013	0,911	0,938	0,693	0,406	0,53	0,571	0,451	0,995
posteriorcingulate	4,270	0,040	0,18	1,041	0,309	0,515	<0,001	0,995	0,995
precentral	3,038	0,083	0,206	4,081	0,045	0,235	<0,001	0,991	0,995
precuneus	2,574	0,111	0,228	0,179	0,673	0,76	<0,001	0,990	0,995
rostralanteriorcingulate	9,313	0,003	0,105	0,011	0,916	0,916	0,638	0,426	0,995
rostralmiddlefrontal	3,492	0,064	0,18	9,021	0,003	0,105	0,777	0,379	0,995
superiorfrontal	3,415	0,067	0,18	2,697	0,103	0,31	0,002	0,968	0,995
superiorparietal	0,303	0,583	0,756	0,685	0,409	0,53	0,264	0,608	0,995
superiortemporal	1,471	0,227	0,397	0,022	0,882	0,908	0,118	0,732	0,995
supramarginal	2,195	0,141	0,26	1,660	0,200	0,368	0,945	0,332	0,995
frontalpole	3,830	0,052	0,18	3,994	0,047	0,235	0,422	0,517	0,995
temporalpole	0,264	0,608	0,76	0,732	0,394	0,53	0,303	0,583	0,995
transversetemporal	5,961	0,016	0,14	0,126	0,723	0,767	6,685	0,011	0,385
insula	2,834	0,094	0,206	0,289	0,591	0,69	1,010	0,316	0,995
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	0,023	0,880	0,88	1,957	0,164	0,796	1,468	0,228	0,608
Thalamus	0,100	0,752	0,88	0,235	0,629	0,912	0,882	0,349	0,629
Nc. Caudatus	0,224	0,637	0,88	0,167	0,684	0,912	0,032	0,859	0,878
Putamen	6,569	0,011	0,088	0,877	0,350	0,796	1,623	0,205	0,608
Pallidum	1,102	0,296	0,789	0,718	0,398	0,796	0,734	0,393	0,629
Hippocampus	1,709	0,193	0,772	1,468	0,228	0,796	0,024	0,878	0,878
Amygdala	0,713	0,400	0,8	0,005	0,942	0,942	0,090	0,764	0,878
Nc. Accumbens	0,033	0,857	0,88	0,015	0,902	0,942	2,039	0,155	0,608

Tabelle B1.2: rs220557, Haupteffekte

Region Schichtdicke	Diagnose			NR2B_rs220549		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,35	0,127	0,247	0,692	0,407	0,772
banks	5,919	0,016	0,14	0,006	0,938	0,975
caudalanteriorcingulate	7,935	0,005	0,088	4,257	0,041	0,63
caudalmiddlefrontal	0,416	0,686	0,828	2,709	0,102	0,63
cuneus	3,951	0,049	0,172	0,657	0,419	0,772
entorhinal	0,006	0,939	0,953	0,127	0,722	0,871
fusiform	0,018	0,892	0,946	0,330	0,566	0,825
inferioparietal	0,100	0,753	0,842	0,398	0,529	0,805
inferiotemporal	0,477	0,491	0,661	0,001	0,971	0,975
isthmuscingulate	0,295	0,588	0,735	2,278	0,133	0,63
lateraloccipital	0,482	0,489	0,661	0,412	0,522	0,805
lateralorbitofrontal	3,142	0,078	0,182	0,733	0,393	0,772
lingual	1,352	0,247	0,412	0,673	0,413	0,772
medialorbitofrontal	5,709	0,018	0,14	1,397	0,239	0,697
middletemporal	1,239	0,267	0,425	0,008	0,930	0,975
parahippocampal	0,783	0,378	0,551	2,167	0,143	0,63
paracentral	4,661	0,032	0,144	0,142	0,706	0,871
parsopercularis	3,545	0,062	0,182	0,042	0,838	0,975
parsorbitalis	3,946	0,049	0,172	2,696	0,103	0,63
parstriangularis	1,458	0,229	0,401	0,964	0,328	0,772
pericalcarine	0,086	0,770	0,842	3,172	0,077	0,63
postcentral	0,003	0,953	0,953	1,478	0,226	0,697
posteriorcingulate	4,686	0,032	0,144	2,015	0,158	0,63
precentral	2,746	0,100	0,219	0,207	0,650	0,871
precuneus	2,539	0,113	0,233	0,421	0,517	0,805
rostralanteriorcingulate	10,145	0,002	0,07	0,921	0,339	0,772
rostralmiddlefrontal	3,487	0,064	0,182	1,970	0,162	0,63
superiorfrontal	3,170	0,077	0,182	0,697	0,405	0,772
superiorparietal	0,136	0,713	0,832	0,514	0,475	0,805
superiortemporal	1,169	0,281	0,428	0,137	0,712	0,871
supramarginal	1,937	0,166	0,306	1,448	0,231	0,697
frontalpole	4,640	0,033	0,144	4,015	0,047	0,63
temporalpole	0,429	0,513	0,665	0,001	0,975	0,975
transversetemporal	4,474	0,020	0,14	0,013	0,908	0,975
insula	3,161	0,077	0,182	0,176	0,675	0,871
subkortikale Volumina						
lateral ventricle	0,342	0,559	0,763	1,429	0,234	0,936
Thalamus	<0,001	0,996	0,996	0,101	0,751	0,986
Nc. Caudatus	0,321	0,572	0,763	0,147	0,702	0,986
Putamen	5,126	0,025	0,2	0,510	0,476	0,966
Pallidum	0,659	0,418	0,763	0,495	0,483	0,966
Hippocampus	1,785	0,184	0,736	1,458	0,229	0,936
Amygdala	1,008	0,317	0,763	<0,001	0,986	0,986
Nc. Accumbens	0,096	0,757	0,865	0,020	0,889	0,986

Tabelle B2.1a: rs220557, Dreifach-Interaktion

Region	NR2B_rs220557			Diagnose			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	1,585	0,210	0,565	5,352	0,022	0,075	8,833	0,003	0,035
banks	2,196	0,141	0,565	3,920	0,050	0,097	0,056	0,813	0,813
caudalanteriorcingulate	0,080	0,777	0,867	6,647	0,011	0,07	0,508	0,477	0,522
caudalmiddlefrontal	0,758	0,385	0,597	1,097	0,297	0,375	8,276	0,005	0,044
cuneus	1,498	0,223	0,565	6,145	0,014	0,07	4,181	0,043	0,089
entorhinal	0,934	0,335	0,597	0,065	0,799	0,823	2,432	0,121	0,184
fusiform	0,665	0,416	0,607	0,340	0,561	0,597	4,266	0,041	0,089
inferioparietal	0,993	0,321	0,597	1,039	0,310	0,375	6,470	0,012	0,051
inferiotemporal	0,804	0,371	0,597	0,396	0,530	0,597	0,061	0,805	0,813
isthmuscingulate	0,737	0,392	0,597	0,004	0,947	0,947	0,272	0,603	0,64
lateraloccipital	0,006	0,936	0,964	2,380	0,125	0,199	5,800	0,017	0,057
lateralorbitofrontal	2,720	0,101	0,565	5,052	0,026	0,075	3,481	0,064	0,107
lingual	3,008	0,085	0,565	2,538	0,113	0,188	3,878	0,051	0,094
medialorbitofrontal	1,001	0,319	0,597	5,766	0,018	0,07	0,981	0,323	0,377
middletemporal	0,834	0,363	0,597	1,789	0,183	0,278	1,832	0,178	0,231
parahippocampal	0,489	0,486	0,68	1,276	0,260	0,35	2,021	0,157	0,211
paracentral	1,516	0,220	0,565	9,574	0,002	0,035	10,748	0,001	0,035
parsopercularis	1,124	0,291	0,597	4,129	0,044	0,091	2,031	0,156	0,211
parsorbitalis	3,912	0,050	0,565	4,331	0,039	0,088	2,521	0,114	0,181
parstriangularis	1,877	0,173	0,565	2,952	0,088	0,154	4,192	0,042	0,089
pericalcarine	3,433	0,066	0,565	1,034	0,311	0,375	4,293	0,040	0,089
postcentral	0,069	0,793	0,867	0,336	0,563	0,597	6,387	0,013	0,051
posteriorcingulate	2,342	0,128	0,565	4,625	0,033	0,083	1,430	0,234	0,293
precentral	1,599	0,208	0,565	7,226	0,008	0,07	10,323	0,002	0,035
precuneus	0,069	0,793	0,867	4,313	0,040	0,088	4,873	0,029	0,078
rostralanteriorcingulate	0,015	0,903	0,958	10,882	0,001	0,035	2,021	0,157	0,211
rostralmiddlefrontal	5,891	0,016	0,56	5,180	0,024	0,075	4,995	0,027	0,078
superiorfrontal	1,477	0,226	0,565	5,929	0,016	0,07	6,611	0,011	0,051
superiorparietal	0,405	0,525	0,707	1,492	0,224	0,314	6,493	0,012	0,051
superiortemporal	0,071	0,791	0,867	1,500	0,223	0,314	0,728	0,395	0,446
supramarginal	0,997	0,320	0,597	3,384	0,068	0,125	5,730	0,018	0,057
frontalpole	4,118	0,044	0,565	5,876	0,017	0,07	3,689	0,057	0,1
temporalpole	0,231	0,632	0,79	0,596	0,441	0,515	1,275	0,261	0,315
transversetemporal	0,002	0,965	0,965	9,140	0,003	0,035	3,956	0,049	0,094
insula	0,280	0,598	0,775	4,906	0,028	0,075	6,979	0,009	0,051
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	1,592	0,209	0,776	0,836	0,362	0,579	0,087	0,769	0,789
Thalamus	0,304	0,582	0,776	0,105	0,746	0,853	0,264	0,608	0,789
Nc. Caudatus	0,002	0,962	0,962	0,009	0,923	0,923	3,007	0,085	0,789
Putamen	2,250	0,136	0,776	5,133	0,025	0,2	0,476	0,491	0,789
Pallidum	0,405	0,526	0,776	1,475	0,226	0,52	0,078	0,781	0,789
Hippocampus	0,050	0,824	0,942	2,135	0,146	0,52	0,348	0,556	0,789
Amygdala	0,498	0,481	0,776	1,277	0,260	0,52	0,072	0,789	0,789
Nc. Accumbens	0,453	0,502	0,776	0,134	0,715	0,853	0,278	0,599	0,789

Tabelle B2.1b: rs220557, Dreifach-Interaktion

Region	Diagnose x CA			Diagnose x NR2B		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,572	0,111	0,429	0,269	0,605	0,97
banks	10,146	0,002	0,07	0,085	0,771	0,97
caudalanteriorcingulate	0,227	0,634	0,785	0,008	0,929	0,97
caudalmiddlefrontal	6,441	0,012	0,21	1,565	0,213	0,97
cuneus	<0,001	0,985	0,985	0,180	0,672	0,97
entorhinal	1,740	0,189	0,429	0,340	0,561	0,97
fusiform	1,685	0,196	0,429	0,045	0,832	0,97
inferioparietal	1,788	0,183	0,429	1,473	0,227	0,97
inferiotemporal	1,840	0,177	0,429	0,608	0,437	0,97
isthmuscingulate	0,048	0,828	0,906	0,372	0,543	0,97
lateraloccipital	0,750	0,388	0,617	0,007	0,933	0,97
lateralorbitofrontal	0,188	0,665	0,785	0,106	0,746	0,97
lingual	0,293	0,589	0,785	0,053	0,819	0,97
medialorbitofrontal	0,179	0,673	0,785	0,001	0,970	0,97
middletemporal	1,848	0,176	0,429	0,088	0,767	0,97
parahippocampal	0,209	0,648	0,785	2,708	0,102	0,97
paracentral	1,703	0,194	0,429	1,651	0,201	0,97
parsopercularis	0,944	0,333	0,583	0,008	0,927	0,97
parsorbitalis	1,936	0,166	0,429	1,022	0,314	0,97
parstriangularis	2,149	0,145	0,429	0,560	0,455	0,97
pericalcarine	0,647	0,423	0,636	0,090	0,765	0,97
postcentral	1,978	0,162	0,429	0,132	0,717	0,97
posteriorcingulate	0,003	0,959	0,985	0,035	0,851	0,97
precentral	3,011	0,085	0,429	0,015	0,904	0,97
precuneus	1,133	0,289	0,549	0,026	0,873	0,97
rostralanteriorcingulate	0,310	0,579	0,785	0,426	0,515	0,97
rostralmiddlefrontal	4,940	0,028	0,245	0,819	0,367	0,97
superiorfrontal	3,153	0,078	0,429	0,002	0,963	0,97
superiorparietal	1,180	0,279	0,549	0,463	0,497	0,97
superiortemporal	0,003	0,960	0,985	0,939	0,334	0,97
supramarginal	4,975	0,027	0,245	2,182	0,142	0,97
frontalpole	1,092	0,298	0,549	0,055	0,815	0,97
temporalpole	0,611	0,436	0,636	0,180	0,672	0,97
transversetemporal	0,074	0,786	0,887	7,298	0,008	0,28
insula	0,831	0,363	0,605	0,221	0,639	0,097
subkortikale Volumina						
lateral ventricle	0,642	0,424	0,968	2,117	0,148	0,395
Thalamus	0,012	0,913	0,968	0,231	0,632	0,792
Nc. Caudatus	0,031	0,860	0,968	0,271	0,603	0,792
Putamen	0,002	0,968	0,968	0,646	0,423	0,792
Pallidum	2,368	0,126	0,968	0,156	0,693	0,792
Hippocampus	0,688	0,408	0,968	2,980	0,086	0,395
Amygdala	0,267	0,606	0,968	2,537	0,113	0,395
Nc. Accumbens	0,117	0,732	0,968	0,027	0,869	0,869

Tabelle B2.1c: rs220557, Dreifach-Interaktion

Region	CA x NR2B			Diagnose x NR2B x CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,828	0,095	0,333	0,051	0,821	0,909
banks	0,822	0,366	0,641	1,439	0,232	0,909
caudalanteriorcingulate	0,003	0,957	0,978	1,218	0,271	0,909
caudalmiddlefrontal	4,238	0,041	0,33	0,073	0,788	0,909
cuneus	1,407	0,238	0,48	0,032	0,858	0,909
entorhinal	0,086	0,770	0,929	<0,001	0,993	0,993
fusiform	1,464	0,228	0,48	0,110	0,740	0,909
inferioparietal	3,550	0,062	0,33	0,767	0,383	0,909
inferiotemporal	0,005	0,941	0,978	0,426	0,515	0,909
isthmuscingulate	2,314	0,130	0,379	0,110	0,741	0,909
lateraloccipital	0,112	0,738	0,923	0,029	0,864	0,909
lateralorbitofrontal	0,522	0,471	0,746	0,567	0,453	0,909
lingual	0,235	0,629	0,815	0,423	0,516	0,909
medialorbitofrontal	0,285	0,594	0,815	2,344	0,128	0,909
middletemporal	0,008	0,927	0,978	0,096	0,757	0,909
parahippocampal	3,535	0,062	0,33	0,079	0,778	0,909
paracentral	1,062	0,304	0,56	0,456	0,500	0,909
parsopercularis	3,425	0,066	0,33	0,087	0,768	0,909
parsorbitalis	1,484	0,225	0,48	0,060	0,807	0,909
parstriangularis	0,001	0,978	0,978	0,031	0,860	0,909
pericalcarine	0,018	0,892	0,978	0,083	0,773	0,909
postcentral	4,351	0,039	0,33	0,022	0,883	0,909
posteriorcingulate	1,349	0,247	0,48	3,105	0,080	0,909
precentral	0,628	0,429	0,715	0,380	0,539	0,909
precuneus	2,130	0,147	0,396	0,268	0,605	0,909
rostralanteriorcingulate	0,478	0,490	0,746	0,028	0,867	0,909
rostralmiddlefrontal	1,669	0,198	0,48	0,052	0,821	0,909
superiorfrontal	2,314	0,130	0,379	0,142	0,707	0,909
superiorparietal	2,860	0,093	0,333	0,358	0,550	0,909
superiortemporal	3,092	0,081	0,333	0,537	0,465	0,909
supramarginal	8,498	0,004	0,14	1,016	0,315	0,909
frontalpole	0,003	0,955	0,978	1,181	0,279	0,909
temporalpole	0,241	0,624	0,815	0,143	0,706	0,909
transversetemporal	0,237	0,627	0,815	0,402	0,527	0,909
insula	6,008	0,015	0,263	1,018	0,315	0,909
subkortikale Volumina						
lateral ventricle	0,008	0,927	0,945	1,082	0,300	0,977
Thalamus	0,567	0,453	0,945	0,345	0,558	0,977
Nc. Caudatus	0,018	0,893	0,945	0,001	0,977	0,977
Putamen	0,005	0,945	0,945	0,016	0,900	0,977
Pallidum	2,018	0,158	0,945	0,181	0,671	0,977
Hippocampus	0,228	0,633	0,945	0,319	0,573	0,977
Amygdala	1,101	0,296	0,945	0,011	0,916	0,977
Nc. Accumbens	0,490	0,485	0,945	2,172	0,143	0,977

Tabelle B2.2a: rs220557, Zweifach-Interaktion

Region	NR2B_rs220557			Diagnosis			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	1,608	0,207	0,611	5,423	0,021	0,073	8,953	0,003	0,035
banks	4,242	0,041	0,287	2,772	0,054	0,105	0,037	0,848	0,848
caudalanteriorcingulate	0,544	0,462	0,681	6,814	0,010	0,062	0,568	0,452	0,494
caudalmiddlefrontal	1,091	0,298	0,611	1,088	0,299	0,374	8,281	0,005	0,044
cuneus	1,931	0,167	0,585	6,164	0,014	0,062	4,187	0,043	0,089
entorhinal	1,092	0,298	0,611	0,065	0,799	0,823	2,451	0,120	0,183
fusiform	1,020	0,314	0,611	0,331	0,566	0,6	4,246	0,041	0,089
inferioparietal	0,529	0,468	0,681	1,096	0,297	0,374	6,656	0,011	0,047
inferiotemporal	0,502	0,480	0,681	0,373	0,542	0,6	0,074	0,786	0,809
isthmuscingulate	0,632	0,428	0,681	0,003	0,955	0,955	0,261	0,610	0,647
lateraloccipital	0,024	0,878	0,96	2,382	0,125	0,199	5,816	0,017	0,054
lateralorbitofrontal	4,286	0,040	0,287	4,970	0,027	0,073	3,392	0,068	0,113
lingual	2,596	0,109	0,486	2,612	0,108	0,18	3,995	0,047	0,091
medialorbitofrontal	0,222	0,638	0,816	5,939	0,016	0,062	1,089	0,298	0,348
middletemporal	1,233	0,271	0,611	1,777	0,185	0,282	1,814	0,180	0,233
parahippocampal	0,747	0,389	0,681	1,266	0,262	0,353	2,006	0,159	0,214
paracentral	1,122	0,291	0,611	9,743	0,002	0,035	10,068	0,001	0,035
parsopercularis	1,052	0,307	0,611	4,195	0,042	0,086	2,078	0,152	0,214
parsorbitalis	4,963	0,027	0,287	4,332	0,039	0,085	2,512	0,115	0,183
parstriangularis	1,980	0,162	0,585	2,992	0,086	0,151	4,253	0,041	0,089
pericalcarine	4,454	0,037	0,287	1,023	0,313	0,378	4,281	0,040	0,089
postcentral	0,117	0,733	0,885	0,333	0,565	0,6	6,411	0,012	0,047
posteriorcingulate	0,894	0,346	0,637	4,790	0,030	0,075	1,571	0,212	0,265
precentral	2,572	0,111	0,486	7,164	0,008	0,062	10,234	0,002	0,035
precuneus	0,006	0,937	0,976	4,403	0,038	0,085	4,990	0,027	0,073
rostralanteriorcingulate	0,004	0,948	0,976	10,997	0,001	0,035	2,055	0,154	0,214
rostralmiddlefrontal	6,383	0,013	0,287	5,249	0,023	0,073	5,072	0,026	0,073
superiorfrontal	1,349	0,247	0,611	6,024	0,015	0,062	6,731	0,010	0,047
superiorparietal	0,202	0,653	0,816	1,544	0,216	0,315	6,644	0,011	0,047
superiortemporal	<0,001	0,998	0,998	1,453	0,230	0,322	0,685	0,409	0,462
supramarginal	0,459	0,499	0,681	3,499	0,063	0,116	5,918	0,016	0,054
frontalpole	3,071	0,082	0,478	6,032	0,015	0,062	3,846	0,052	0,091
temporalpole	0,444	0,506	0,681	0,583	0,446	0,52	1,253	0,265	0,32
transversetemporal	0,088	0,767	0,895	9,070	0,003	0,035	3,885	0,051	0,091
insula	0,030	0,864	0,96	5,044	0,026	0,073	7,187	0,008	0,047
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	0,897	0,345	0,848	0,781	0,378	0,605	0,066	0,798	0,798
Thalamus	0,680	0,411	0,848	0,095	0,759	0,867	0,244	0,622	0,798
Nc. Caudatus	0,004	0,950	0,986	0,010	0,922	0,922	3,035	0,084	0,798
Putamen	2,776	0,098	0,784	5,155	0,025	0,2	0,474	0,492	0,798
Pallidum	0,268	0,606	0,97	1,516	0,220	0,52	0,087	0,768	0,798
Hippocampus	<0,001	0,986	0,986	2,197	0,140	0,52	0,376	0,541	0,798
Amygdala	0,644	0,424	0,848	1,280	0,260	0,52	0,071	0,791	0,798
Nc. Accumbens	0,021	0,886	0,986	0,103	0,749	0,867	0,222	0,638	0,798

Tabelle B2.2b: rs220557, Zweifach-Interaktion

Region	CA x Diagnosis			Diagnosis x NR2B			NR2B x CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,644	0,106	0,436	0,291	0,590	0,966	2,806	0,096	0,35
banks	9,687	0,002	0,07	0,038	0,845	0,966	0,983	0,323	0,569
caudalanteriorcingulate	0,298	0,586	0,758	<0,001	1,000	1	0,017	0,896	0,985
caudalmiddlefrontal	6,422	0,012	0,21	1,531	0,218	0,966	4,364	0,038	0,311
cuneus	<0,001	0,994	0,996	0,195	0,659	0,966	1,453	0,23	0,474
entorhinal	1,757	0,187	0,436	0,345	0,558	0,966	0,088	0,768	0,927
fusiform	1,648	0,201	0,44	0,058	0,810	0,966	1,538	0,217	0,474
inferioparietal	1,946	0,165	0,436	1,662	0,199	0,966	3,345	0,069	0,311
inferiotemporal	1,966	0,163	0,436	0,699	0,404	0,966	0,001	0,977	0,985
isthmuscingulate	0,039	0,843	0,922	0,410	0,523	0,966	2,269	0,134	0,394
lateraloccipital	0,740	0,391	0,622	0,010	0,921	0,966	0,122	0,727	0,909
lateralorbitofrontal	0,151	0,699	0,816	0,150	0,699	0,966	0,606	0,438	0,697
lingual	0,341	0,560	0,758	0,08	0,778	0,966	0,194	0,66	0,869
medialorbitofrontal	0,267	0,606	0,758	0,026	0,873	0,966	0,182	0,67	0,869
middletemporal	1,814	0,180	0,436	0,075	0,785	0,966	0,013	0,909	0,985
parahippocampal	0,228	0,634	0,765	2,667	0,105	0,966	3,649	0,058	0,311
paracentral	1,828	0,178	0,436	1,53	0,218	0,966	0,976	0,325	0,569
parsopercularis	0,99	0,321	0,552	0,014	0,907	0,966	3,387	0,068	0,311
parsorbitalis	1,914	0,169	0,436	0,995	0,320	0,966	1,543	0,216	0,474
parstriangularis	2,204	0,140	0,436	0,589	0,444	0,966	0,002	0,968	0,985
pericalcarine	0,683	0,410	0,624	0,105	0,746	0,966	0,025	0,876	0,985
postcentral	1,973	0,162	0,436	0,143	0,706	0,966	4,444	0,037	0,311
posteriorcingulate	0,003	0,954	0,996	0,108	0,743	0,966	1,068	0,303	0,569
precentral	2,904	0,09	0,436	0,029	0,864	0,966	0,704	0,403	0,672
precuneus	1,213	0,273	0,503	0,041	0,839	0,966	2,046	0,155	0,417
rostralanteriorcingulate	0,301	0,584	0,758	0,414	0,521	0,966	0,468	0,495	0,753
rostralmiddlefrontal	5,054	0,026	0,228	0,863	0,354	0,966	1,647	0,201	0,474
superiorfrontal	3,267	0,073	0,436	0,006	0,938	0,966	2,258	0,135	0,394
superiorparietal	1,272	0,261	0,503	0,537	0,465	0,966	2,746	0,1	0,35
superiortemporal	<0,001	0,996	0,996	0,837	0,362	0,966	3,301	0,071	0,311
supramarginal	5,277	0,023	0,228	2,443	0,120	0,966	8,132	0,005	0,175
frontalpole	1,241	0,267	0,503	0,014	0,747	0,966	<0,001	0,985	0,985
temporalpole	0,581	0,447	0,652	0,210	0,648	0,966	0,27	0,604	0,869
transversetemporal	0,055	0,816	0,921	7,655	0,006	0,21	0,197	0,657	0,869
insula	0,952	0,331	0,552	0,153	0,696	0,966	4,695	0,018	0,311
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	0,752	0,387	0,961	1,893	0,171	0,456	0,027	0,869	0,952
Thalamus	0,021	0,884	0,961	0,281	0,597	0,762	0,512	0,476	0,952
Nc. Caudatus	0,032	0,858	0,961	0,277	0,599	0,762	0,019	0,891	0,952
Putamen	0,002	0,961	0,961	0,638	0,426	0,762	0,004	0,952	0,952
Pallidum	2,309	0,131	0,961	0,186	0,667	0,762	2,125	0,147	0,952
Hippocampus	0,636	0,426	0,961	3,173	0,077	0,436	0,194	0,660	0,952
Amygdala	0,277	0,599	0,961	2,598	0,109	0,436	1,098	0,296	0,952
Nc. Accumbens	0,063	0,802	0,961	0,080	0,778	0,778	0,643	0,424	0,952

Tabelle B2.3: rs220557, Haupteffekte

Region Schichtdicke	NR2B_rs220557			Diagnose			CA		
	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)	F	p	p (FDR)
thickness gesamt	2,687	0,103	0,353	6,866	0,010	0,035	8,314	0,005	0,058
banks	6,458	0,012	0,163	4,892	0,028	0,052	0,009	0,924	0,924
caudalanteriorcingulate	0,498	0,482	0,603	7,160	0,008	0,035	0,519	0,472	0,516
caudalmiddlefrontal	2,144	0,145	0,363	2,000	0,159	0,214	7,358	0,007	0,061
cuneus	2,689	0,103	0,353	6,990	0,009	0,035	3,966	0,048	0,099
entorhinal	1,838	0,177	0,364	0,139	0,710	0,731	1,903	0,170	0,238
fusiform	1,926	0,167	0,364	0,637	0,426	0,466	3,614	0,059	0,109
inferioparietal	0,968	0,327	0,545	1,803	0,181	0,235	6,661	0,011	0,07
inferiotemporal	0,634	0,427	0,575	0,271	0,603	0,64	0,063	0,803	0,827
isthmuscingulate	0,814	0,368	0,559	0,011	0,918	0,918	0,202	0,653	0,693
lateraloccipital	0,108	0,743	0,788	2,759	0,099	0,158	5,549	0,020	0,073
lateralorbitofrontal	5,424	0,021	0,184	5,628	0,019	0,045	3,135	0,079	0,138
lingual	3,074	0,082	0,353	2,999	0,085	0,142	4,045	0,046	0,099
medialorbitofrontal	0,345	0,558	0,63	6,556	0,011	0,035	1,056	0,306	0,369
middletemporal	1,649	0,201	0,391	2,098	0,150	0,214	1,621	0,205	0,256
parahippocampal	0,727	0,395	0,559	1,739	0,189	0,236	2,685	0,103	0,172
paracentral	2,358	0,127	0,353	10,963	0,001	0,018	9,102	0,003	0,053
parsopercularis	1,945	0,165	0,364	5,395	0,022	0,045	1,773	0,185	0,249
parsorbitalis	6,125	0,014	0,163	5,398	0,021	0,045	2,464	0,119	0,181
parstriangularis	2,307	0,131	0,353	3,375	0,068	0,119	4,191	0,042	0,098
pericalcarine	4,513	0,035	0,245	0,982	0,323	0,39	4,593	0,034	0,088
postcentral	0,714	0,399	0,559	0,796	0,374	0,43	5,279	0,023	0,073
posteriorcingulate	1,150	0,285	0,499	5,492	0,020	0,045	1,667	0,199	0,256
precentral	3,931	0,049	0,286	8,367	0,004	0,035	9,167	0,003	0,053
precuneus	0,148	0,701	0,767	5,497	0,020	0,045	4,617	0,033	0,088
rostralanteriorcingulate	0,030	0,863	0,888	11,546	<0,001	0,018	1,992	0,160	0,233
rostralmiddlefrontal	8,257	0,005	0,163	6,585	0,011	0,035	4,534	0,035	0,088
superiorfrontal	2,531	0,114	0,353	7,474	0,007	0,035	5,805	0,017	0,073
superiorparietal	0,524	0,470	0,603	2,275	0,134	0,204	6,509	0,012	0,07
superiortemporal	0,015	0,903	0,903	2,024	0,157	0,214	0,836	0,362	0,409
supramarginal	1,248	0,266	0,49	5,287	0,024	0,047	5,293	0,023	0,073
frontalpole	3,592	0,060	0,3	6,554	0,011	0,035	3,734	0,055	0,107
temporalpole	0,831	0,363	0,559	0,774	0,381	0,43	0,991	0,321	0,375
transversetemporal	0,396	0,530	0,618	8,651	0,004	0,035	2,556	0,112	0,178
insula	0,432	0,512	0,618	6,495	0,012	0,035	6,121	0,014	0,07
subkortikale Volumina									
lateral ventricle	1,533	0,218	0,846	0,741	0,391	0,626	0,267	0,606	0,787
Thalamus	0,646	0,423	0,846	0,048	0,826	0,923	0,216	0,643	0,787
Nc. Caudatus	0,017	0,897	0,977	0,009	0,923	0,923	3,362	0,069	0,552
Putamen	2,532	0,114	0,846	5,288	0,023	0,184	0,659	0,418	0,787
Pallidum	0,007	0,935	0,977	0,949	0,332	0,626	0,278	0,599	0,787
Hippocampus	0,068	0,795	0,977	2,241	0,136	0,544	0,837	0,362	0,787
Amygdala	0,679	0,411	0,846	0,964	0,328	0,626	0,018	0,894	0,894
Nc. Accumbens	0,001	0,977	0,977	0,186	0,667	0,889	0,161	0,689	0,787