

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Auf einen Blick: Einfluss des
HTR1A-Polymorphismus rs878567 auf
das Serotonin-1A-Bindungspotenzial
in vivo**

Baldinger P, Hahn A, Friedl M
Kranz GS, Ungersböck J, Höflich A
Mitterhauser M, Rujescu D
Wadsak W, Lanzenberger R, Kasper S

*Journal für Neurologie
Neurochirurgie und Psychiatrie*
2012; 13 (1), 36-38

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Einfluss des HTR1A-Polymorphismus rs878567 auf das Serotonin-1A-Bindungspotenzial in vivo

P. Baldinger¹, A. Hahn¹, M. Friedl², G. S. Kranz¹, J. Ungersböck³, A. Höflich¹, M. Mitterhauser³,
D. Rujescu², W. Wadsak³, R. Lanzenberger¹, S. Kasper¹

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien; der ²Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland; dem ³PET-Zentrum, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

In den vergangenen Jahren wurde in der biologisch-psychiatrischen Grundlagenforschung ein Schwerpunkt auf die Differenzierung von psychischen Phänotypen im Sinne von verschiedenen Diagnosen nach ICD-10 gelegt. Einerseits zeigt sich klinisch eine gewisse Überlappung von Symptomen bei deutlich unterschiedlichen Störungen, wie beispielsweise eine erhöhte Impulsivität und Stimmungsschwankungen z. B. bei der bipolaren und der Borderline-Störung, andererseits kann sich aber auch ein und dieselbe Diagnose bei jedem Patienten auf unterschiedliche Art und Weise äußern. Bei einer depressiven Störung kann bei einem Betroffenen die Freud- und Interessenlosigkeit im Vordergrund stehen, während bei einem anderen Patienten die deutliche Antriebslosigkeit oder Schlafstörungen Ursache für den Leidensdruck sein können. Ein moderner Ansatz der klinischen Neurowissenschaften ist die Beschreibung so genannter Endophänotypen als eine Ebene zwischen den potenziellen Ursachen einer Erkrankung (Umwelt- und genetische Faktoren) und dem klinischen Bild, das ein betroffener Mensch bietet [1]. Diese Endophänotypen sollen dazu dienen, die Komplexität der neuropsychiatrischen Pathogenese zu verringern, wobei die entsprechenden Daten für diesen Ansatz großteils aus den Neurowissenschaften und der genetischen Forschung kommen [2].

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass – ungleich der bekannten hereditären Störungen, wie z. B. der frühen Alzheimer-Form („Early-onset“ Alzheimer-Demenz), die unter anderem durch eine Mutation des Amyloid-Vorläuferproteins auf Chromosom 21 verursacht ist, – eine Vielzahl an minimalen genetischen Veränderungen, so genannten Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs), zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung einer psychiatrischen Erkrankung, aber nicht zwingend zu deren Ausbruch führt. Eine große Anzahl an Assoziationsstudien konnte verschiedene „Risikopolymorphismen“ in Genen der diversen Transmittersysteme identifizieren, die bei Menschen mit einer psychiatrischen Erkrankung in höherer Ausprägung zu finden sind als bei gesunden Probanden. In Bezug auf affektive Erkrankungen – und hier insbesondere die depressive Störung – wurde ein Schwerpunkt auf die Erforschung von Variationen in Genen, die für Proteine des serotonergen Systems kodieren, wie den Serotonin-Transporter (5-Hydroxytryptamin-Transporter oder 5-HTT), und die diversen Serotonin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren) gelegt [3, 4]. Ein zentraler Modulator der serotonergen Signalweiterleitung ist der inhibierende 5-HT_{1A}-Rezeptor, der einerseits als Autorezeptor auf serotonergen Neuronen in den Raphe-Nuclei des Mittelhirns exprimiert wird und

somit die Ausschüttung von 5-HT aus diesen Zellen hemmt, und andererseits in erhöhter Konzentration auf GABAergen und glutamatergen Neuronen in subkortikalen (z. B. Insula, Amygdala, Hippokampus) und kortikalen (z. B. anteriorer zingulärer Kortex, medialer Orbitofrontalkortex) Projektionsgebieten lokalisiert ist [5].

Mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) konnte in einer Vielzahl an Studien in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass das 5-HT_{1A}-Bindungspotenzial (5-HT_{1A}-BP) bei Patienten mit einer schweren depressiven Störung in bestimmten Hirnarealen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert ist. Die Ergebnisse sind teils widersprüchlich, doch zumeist wird ein vermindertes 5-HT_{1A}-BP bei Depression gefunden [6].

Der bislang am häufigsten untersuchte SNP des 5-HT_{1A}-Rezeptors ist rs6295, ein funktioneller Polymorphismus des 5-HT_{1A}-Gens (HTR1A), bei welchem an Stelle 1019bp ein C-Allel durch ein G-Allel ersetzt wird, was mit einer verminderten Transkription des HTR1A-Gens einhergeht [7, 8]. Bei Patienten, die an einer Depression leiden, konnte das G-Allel dieses SNPs doppelt so häufig nachgewiesen werden wie bei gesunden Probanden, was zu der Annahme führt, dass diese Variation eine Schlüsselrolle in der Entstehung dieser Erkrankung spielt [8]. Auch in Bezug auf verschiedene Persönlichkeitsfaktoren konnte ein Einfluss des SNPs rs6295 gezeigt werden, da das G-Allel mit erhöhten Ausprägungen auf Depressions- und Angstskalen assoziiert ist [9]. Einige Studien konnten unter Verwendung einer Kombination aus PET-Bildaten von psychisch Kranken mit dem jeweiligen Genotyp nachweisen, dass das regionale 5-HT_{1A}-BP vom Allelstatus im Sinne eines gesteigerten 5-HT_{1A}-BP bei Vorhandensein eines G-Allels abhängt [10, 11].

Ziel der hier präsentierten Studie war es, diese Art von Assoziation zwischen 5-HT_{1A}-BP, quantifiziert mittels PET und dem hochspezifischen und selektiven Radioliganden [Carbonyl-¹¹C]WAY-100635, und einem noch hinsichtlich der hier erörterten Fragestellung untersuchten SNP des HTR1A-Gens, rs878567, zu zeigen.

■ Methoden und Probanden

48 Probanden nahmen an der Querschnittsstudie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien teil. Das durchschnittliche Alter lag bei 39,27 Jahren (Standardabweichung 14,98 Jahre). Das Vorhandensein psychiatrischer Erkrankungen wurde mithilfe



Abbildung 1: Biplanare Ansicht der voxelbasierten Ergebnisse überlagert auf ein Template des MNI-Atlas nach Vergleich des Serotonin-1A-Rezeptor-Bindungspotenzials von AA-homozygoten Probanden gegen AG- und GG-Träger. Abgebildet ist die T-Statistik mittels ANOVA in SPM8 mit Alter, Geschlecht und injizierter Dosis des Radioliganden [Carbonyl- ^{11}C]WAY-100635 als Kovariaten, wobei rot markierte Regionen die stärksten Veränderungen – hier im ventralen Striatum sowie dem orbitofrontalen Kortex beidseits – darstellen.

des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) ausgeschlossen. Eine körperliche Untersuchung, ein Elektrokardiogramm sowie eine Laboruntersuchung dienten dem Ausschluss einer somatischen Erkrankung. Schwere interistische und neurologische Erkrankungen, klinisch relevante Normabweichungen in den angeführten Untersuchungen, jeglicher Substanzabusus sowie die Einnahme von Psychopharmaka waren Ausschlussgründe für die Studienteilnahme.

Die PET-Messungen wurden an der Universitätsklinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Wien mithilfe eines GE-Advance-PET-Geräts (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) durchgeführt. Die Probanden unterzogen sich einmalig einer PET unter Verwendung des für den 5-HT_{1A}-Rezeptor hochspezifischen und selektiven Radioliganden [Carbonyl- ^{11}C]WAY-100635. Dieser radioaktiv markierte Tracer wurde in einem vollautomatischen PET-Synthesizer (GE Healthcare, Uppsala, Schweden) in der Zyklotron-Einheit des PET-Zentrums hergestellt [12]. Die Messungen wurden über einen Zeitraum von 90 Min. durchgeführt, der Beginn war zeitgleich mit der intravenösen (V. cubitalis) Bolusinjektion des Radioliganden [Carbonyl- ^{11}C]WAY-100635 (Injektionsdosis = 3 MBq/kg Körpergewicht).

Von jedem Probanden wurden aus einer Kubitalvene 9 ml Blut in einer EDTA-Monovette entnommen. Die DNA-Isolierung wurde mithilfe des Qiagen® „QIAamp DNA Mini Kit“ aus mononuklearen Zellen aus der Blutprobe (200 µl) durchgeführt (siehe QIAamp, „DNA Mini and Blood Mini Handbook“: <http://www.qiagen.com/literature/default.aspx?Term=&Language=EN&LiteratureType=1&ProductCategory=232&r=1281>). Unter Verwendung einer matrixgestützten Massenspektrometrie (MALDI) erfolgte an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München die Genotypisierung der DNA-Proben für den SNP rs878567 [13]. Die Auswertung wurde mithilfe der Software „AssayDesign“ 3.1 (Sequenom®, San Diego) durchgeführt.

Die PET-Daten wurden mittels SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) auf ein radioligandenspezifisches Template im stereotaktischen Raum, definiert durch das „Montreal Neurological Institute“ (MNI space), normalisiert [14, 15]. Die Quantifizierung des 5-HT_{1A}-BP erfolgte voxelweise mithilfe des „Multilinear Reference Tissue Model 2“ (MRTM2) in PMOD 3.3 [16]. Für die statistische Auswertung wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) in SPM8 angewendet. Hierbei wurden für den rs878567 AA-homozygote Probanden gegen G-Allel-Träger (AG + GG) verglichen und zusätzlich Alter, Geschlecht sowie die injizierte Dosis des Radioliganden als Kovariaten eingefügt.

■ Ergebnisse

Der Gruppenvergleich von AA-homozygoten Probanden gegen AG- und GG-Träger mittels ANOVA zeigte signifikante Unterschiede des 5-HT_{1A}-BP im Bereich des ventralen Striatums beidseits (Abb. 1). Tatsächlich ergab sich bei Trägern eines G-Allels in dieser Hirnregion ein erhöhtes 5-HT_{1A}-BP im Gegensatz zu AA-homozygoten Probanden (Voxel-Level: $t > 2,7$; $p < 0,005$ unkorrigiert; Cluster-Level: $p < 0,05$ „family-wise error“ korrigiert). Abbildung 1 zeigt einen Koronarschnitt des signifikanten zusammenhängenden Clusters bestehend aus 864 Voxel mit einem Volumen von 6,9 cm³, der sich vom Zwischenhirn bis in den Orbitofrontalkortex erstreckt (OFC).

■ Diskussion

Die hier präsentierte Studie zeigt, dass Träger eines G-Allels des 5-HT_{1A}-SNP rs878567 ein erhöhtes 5-HT_{1A}-Bindungspotenzial im ventralen Striatum aufweisen, verglichen mit homozygoten Trägern des A-Allels. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass der SNP rs878567 Einfluss auf das 5-HT_{1A}-BP hat und dass dieser Effekt regional spezifisch ist. Das ventrale Striatum (in Tierstudien als Nucleus accumbens bezeichnet) umfasst einen zentralen Teil des Belohnungssystems und ist dafür verantwortlich, dass wir Freude empfinden können, namentlich Hedonie [17]. Diese Fähigkeit, ebenso wie Moti-

vation, ist bei depressiven Menschen häufig gestört. Auch der OFC, dessen Aufgabe es ist, emotionale Erlebnisse zu bewerten und mit sensorischen Informationen und Gedächtnisinhalten zu integrieren, ist in Vorgänge des Belohnungssystems involviert [17]. Interessanterweise ist der OFC – im Gegensatz zum Striatum, wo die Dichte des 5-HT_{1A}-Rezeptors eher gering ist, – ein wichtiges Projektionsareal des 5-HT_{1A}-Rezeptors, da zahlreiche Neurone aus dem Mittelhirn in diese Hirnregion ziehen [5]. In einer Vielzahl an Studien konnte nachgewiesen werden, dass das 5-HT_{1A}-BP bei Patienten mit Panikstörung [18] und Sozialphobie [19, 20] in Regionen des limbischen Systems inklusive OFC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert ist. Man könnte somit argumentieren, dass sowohl in Regionen mit einem hohen als auch mit einem niedrigen Gehalt an 5-HT_{1A}-Rezeptoren die Assoziation mit dem SNP rs878567 gegeben ist und diese dementsprechend nicht von der Dichte des 5-HT_{1A}-Rezeptors abhängt.

Die bislang veröffentlichten Studienergebnisse in Bezug auf den SNP rs878567 und seine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen sind widersprüchlich. In 2 Arbeiten untersuchten Serretti et al. den Effekt des SNPs rs878567 auf suizidales Verhalten und verschiedene Persönlichkeitsskalen und kamen jeweils zu keinen signifikanten Ergebnissen [21, 22]. Auch in Bezug auf Depressions-, Angst- und Neurotizismusdimensionen konnten Hettema et al. keinen Zusammenhang mit diesem SNP herstellen [23]. Während 2 Arbeiten bei Patienten mit bipolarer Störung, schwerer Depression und Schizophrenie keine signifikanten Ergebnisse lieferten [24, 25], konnten Kishi et al. eine erhöhte Prävalenz der methamphetamininduzierten Psychose unter den A-Allel-Trägern in der japanischen Bevölkerung feststellen [26]. Das A-Allel wurde auch in einer Publikation von Mekli et al. als Risikoallel identifiziert: In einer Bevölkerungsstichprobe wurden erhöhte Angst- und Depressions-Testergebnisse unter Berücksichtigung von frühen belastenden Life-Events festgestellt [9]. Im Gegensatz dazu steht eine Studie von einer Bevölkerungsstichprobe mit 1255 Teilnehmern, die zeigte, dass G-Allel-Träger, die eine positive Anamnese bezüglich physischem Missbrauch im Kindesalter hatten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer depressiven Störung aufwiesen [27].

In Anlehnung an diese Daten könnte man aus unseren Ergebnissen schließen, dass der SNP rs878567 Einfluss auf das 5-HT_{1A}-BP ausübt, das wiederum bei psychiatrischen Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden verändert ist [6]. Durch die Modulierung eines essenziellen Rezeptors in der Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen stellt der SNP rs878567 ein weiteres potenzielles Risikoallel neben dem SNP rs6295 dar, das in Zukunft Forschungsziel weiterer Studienkonzepte sein sollte, insbesondere da Regionen des Belohnungssystems involviert sind, die nachweislich bei beispielsweise Schizophrenie und Depression betroffen sind. Bislang bietet diese Studie die ersten Daten bezüglich des SNP rs878567 und PET, weitere Forschung, die sowohl genetische Faktoren als auch Bildgebungsdaten berücksichtigt, ist jedoch notwendig, um klare Schlüsse über den Einfluss des SNPs rs878567 zu ziehen und neue Endophänotypen in der Psychiatrie zu definieren.

Korrespondenzadresse:

O. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: sci-biolpsy@meduniwien.ac.at

Literatur:

1. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Ann Rev Clin Psychol* 2006; 2: 267–90.
2. Hasler G, Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 604–19.
3. Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009; 164: 300–30.
4. Kasper S, Tauscher J, Willeit M, et al. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder – implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 133–46.
5. Hall H, Lundkvist C, Halldin C, et al. Autoradiographic localization of 5-HT_{1A} receptors in the post-mortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]WAY-100635. *Brain Res* 1997; 745: 96–108.
6. Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, et al. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol* 2007; 34: 865–77.
7. Wu S, Comings DE. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT_{1A} receptor gene. *Psychiatr Genet* 1999; 9: 105–6.
8. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003; 23: 8788–99.
9. Mekli K, Payton A, Miyajima F, et al. The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 129–39.
10. Willeit M, Praschak-Rieder N. Imaging the effects of genetic polymorphisms on radioligand binding in the living human brain: A review on genetic neuroreceptor imaging of monoaminergic systems in psychiatry. *Neuroimage* 2010; 53: 878–92.
11. Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, et al. Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-11C]WAY-100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 106–13.
12. Wadsak W, Mien LK, Ettlinger DE, et al. Simple and fully automated preparation of [carbonyl-11C]WAY-100635. *Radiochimica Acta* 2007; 95: 417–22.
13. Hillenkamp F, Karas M, Beavis RC, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of biopolymers. *Anal Chem* 1991; 63: 1193A–1203A.
14. Fink M, Wadsak W, Savli M, et al. Laterization of the serotonin-1A receptor distribution in language areas revealed by PET. *Neuroimage* 2009; 45: 598–605.
15. Stein P, Savli M, Wadsak W, et al. The serotonin-1A receptor distribution in healthy men and women measured by PET and [carbonyl-11C]WAY-100635. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2159–68.
16. Hahn A, Lanzenberger R, Wadsak W, et al. Escitalopram enhances the association of serotonin-1A autoreceptors to heteroreceptors in anxiety disorders. *J Neurosci* 2010; 30: 14482–9.
17. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience* 2010; 166: 1023–35.
18. Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, et al. Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 229–34.
19. Lanzenberger R, Wadsak W, Spindelegger C, et al. Cortisol plasma levels in social anxiety disorder patients correlate with serotonin-1A receptor binding in limbic brain regions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1129–43.
20. Spindelegger C, Lanzenberger R, Wadsak W, et al. Influence of escitalopram treatment on 5-HT_{1A} receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2008; 14: 1040–50.
21. Serretti A, Calati R, Giegling I, et al. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 519–25.
22. Serretti A, Mandelli L, Giegling I, et al. HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 291–9.
23. Hettema JM, An SS, van den Oord EJ, et al. Association study between the serotonin 1A receptor (HTR1A) gene and neuroticism, major depression, and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 661–6.
24. Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, et al. Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: An association study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2011; 185: 20–6.
25. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, et al. Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. *J Hum Genet* 2009; 54: 629–33.
26. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, et al. Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology* 2010; 58: 452–6.
27. Brezo J, Bureau A, Merette C, et al. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 831–43.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)