

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Die Neurobiologie der Depression -

### im Fokus: Imaging Genetics

Pezawas L, Moser U, Kasper S

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2007; 8 (1), 35-44

Homepage:

[www.kup.at/](http://www.kup.at/)

**JNeuroI NeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# 76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen  
Gesellschaft für Neurochirurgie



**2025**  
1.–4. Juni  
**HANNOVER**

[www.dgnc-kongress.de](http://www.dgnc-kongress.de)

Im Spannungsfeld zwischen  
Forschung und Patientenversorgung

**PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!**



Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



# 64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

**10.–13. Juni 2026**  
**Würzburg**



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70  
Bavaria\_HFB/Alto/Wiki | Stock Adobe

# Die Neurobiologie der Depression – im Fokus: Imaging Genetics

U. Moser, L. Pezawas, S. Kasper

„Imaging Genetics“, eine innovative Forschungsstrategie, die Geneffekte mittels Neuroimaging-Methoden auf Hirnsystemebene darstellt, hat in den letzten Jahren wertvolle Beiträge zum Verständnis der komplexen Auswirkungen hereditärer Faktoren psychiatrischer Erkrankungen geliefert. Am Beispiel der Depression wird dies im Licht der neurowissenschaftlichen Entwicklungen der vergangenen Jahre im Detail verdeutlicht und dem Kliniker in einfacher und verständlicher Weise vorgestellt. Weiters wird in die Hintergrundliteratur eines rezenten Depressionsmodells eingeführt, welches sich vom Gen bis zum neuronalen Regelkreis spannt und neuere Hypothesen zur Ätiologie der Depression („Neuroplastizitätshypothese“) erweitert.

**Schlüsselwörter:** Depression, Genetik, Neuroplastizität, Imaging Genetics, Neuroimaging

**Neurobiology of Depression: Focus on Imaging Genetics.** „Imaging genetics“, a novel research strategy, attempts to identify gene effects on a brain systems level and has provided significant contributions to the understanding of the complex impact of hereditary factors on psychiatric illness. Using depression as an example, this review will highlight neuroscientific progress of the last years and will present its essence to the clinician in an easily understandable way. Furthermore, this review will provide background literature to a recent depression model comprising gene and brain systems levels, a model which extends another recent depression model („neuroplasticity model of depression“). *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8 (1): 35–44.

**Key words:** depression, genetics, neuronal plasticity, imaging genetics, neuroimaging

In den 1990er Jahren wurde das „Human Genome Project“ mit dem Ziel initiiert, alle menschlichen Gene (ca. 20.000–25.000) zu identifizieren und öffentlich zugänglich zu machen, um damit die Voraussetzungen für die Entwicklung neuartiger diagnostischer Methoden und Therapien zu schaffen.

Dies gilt insbesondere für psychiatrische Erkrankungen, die mit einer äußerst hohen Heredität einhergehen [1, 2]. Im Fall der Depression wird eine Erbllichkeit bis zu 80 % [3] beschrieben, wobei der Erbgang nicht den Mendelschen Vererbungsregeln (wie z. B. bei der zystischen Fibrose) folgt, sondern in der Komplexität eher anderen Volkskrankheiten wie der arteriellen Hypertonie oder dem Diabetes mellitus ähnelt [4, 5]. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Versuche unternommen [6], psychiatrische Diagnosen mit genetischen Faktoren zu assoziieren, und in der Tat konnten zahlreiche Kandidatengene in Assoziations- und Kopplungsstudien identifiziert werden [7]. Die Ergebnisse waren in der Regel jedoch inkonsistent, was nicht verwunderlich ist, da psychiatrische Störungen – wie gegenwärtig in psychiatrischen Diagnosesystemen (z. B. ICD-10) operationalisiert – keine biologische Entität darstellen [8]. Aus genetischer Sicht kann man psychiatrische Phänotypen vereinfacht als Endprodukt von genetischen und umweltbezogenen Faktoren sowie deren Wechselwirkungen betrachten, was alleine schon eine hinreichende Erklärung für die häufige Inkonsistenz in biologisch-psychiatrischen Befunden darstellt.

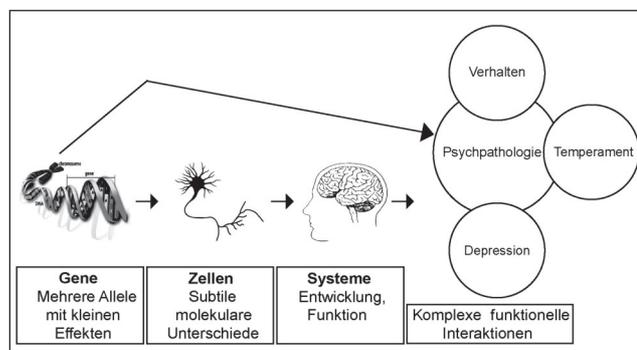
## Wirkung von Genen auf das Verhalten

Jeder Mensch besitzt den gleichen Satz an Genen, jedoch besteht eine ausgesprochene Varianz im genetischen Code zwischen Individuen. Ein genetischer Locus wird als polymorph bezeichnet, wenn das seltenere Allel dieses Locus mit einer Häufigkeit von zumindest 1 % in einer Population auftritt, somit unmöglich immer wieder durch Neu-

mutation gebildet werden kann. Polymorphismen haben *per se* noch nichts mit einer vererbaren Erkrankung zu tun. Man kann verschiedene Formen von Polymorphismen unterscheiden:

- 1) Als „Single-Nukleotid-Polymorphismus“ (SNP) werden Variationen von einzelnen Basenpaaren in einem DNA-Strang bezeichnet, wobei ein einzelnes Nukleotid durch ein anderes ersetzt wird, und in der Regel ohne Effekt auf die Zellfunktion bleibt [9]. Ein verschwindend kleiner Teil dieser SNPs, sogenannte „funktionelle“ SNPs, hat jedoch Auswirkungen auf die Zellfunktion und diese tragen zur Varianz von Phänotypen wie zum Beispiel der Haarfarbe [10] bei.
- 2) Weiters unterscheidet man Längenpolymorphismen, die durch die variierende Anzahl repetitiver Nukleotidsequenzen in einem Allel definiert sind, und als „Variable Number of Tandem Repeats“ (VNTRs) bezeichnet werden.

Da 70 % aller Gene im Gehirn exprimiert [11] werden, und diese Zellfunktionen und somit Entwicklung und Funktion komplexer Hirnsysteme beeinflussen, ist es nicht verwunderlich, daß es beobachtbare Geneffekte auf Verhaltenesebene gibt (Abb. 1). Es bestehen daher kaum mehr Zweifel daran, daß Verhalten – z. B. Temperament oder Persönlichkeit – zu einem großen Teil (40–70 %) einer komplexen [12] genetischen Kontrolle unterliegt [13].



**Abbildung 1:** Imaging Genetics-Prinzip. Mittels Neuroimaging-Verfahren werden Geneffekte, welche die Zellfunktion beeinflussen, auf Hirnsystemebene dargestellt und mit Verhaltenskorrelaten auf psychologischer und psychopathologischer Ebene in Korrelation gebracht. Rückschlüsse auf die Bedeutung eines Gens am Phänotyp-Verhalten sind nun möglich.

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien  
Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Lukas Pezawas, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: lukas.pezawas@meduniwien.ac.at

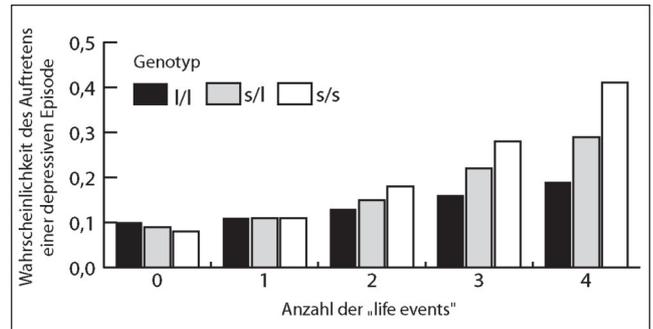
## Gen-Umwelt-Interaktionen

Trotz der Evidenz, daß Varianz im Verhalten, das wohl auch psychiatrische Erkrankungen mit einschließt, durch den Einfluß von Genen beeinflusst wird, wäre es unrichtig zu behaupten, daß das Verhalten vollständig durch anlagebedingte Faktoren determiniert ist. Um die Bedeutung funktioneller SNPs und VNTRs für psychiatrische Erkrankungen zu verstehen, ist es wichtig, sich ins Gedächtnis zu rufen, daß diese bisher lediglich als genetische Faktoren definiert sind, die die Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen erhöhen. Funktionelle Polymorphismen haben zumeist nur einen kleinen Einfluß (ca. 1 %) auf deren Genprodukte (z. B. durch unterschiedlich starke Transkription des Gens) und stellen daher keine genetische Noxe (z. B. Mutation) im eigentlichen Sinn dar [11].

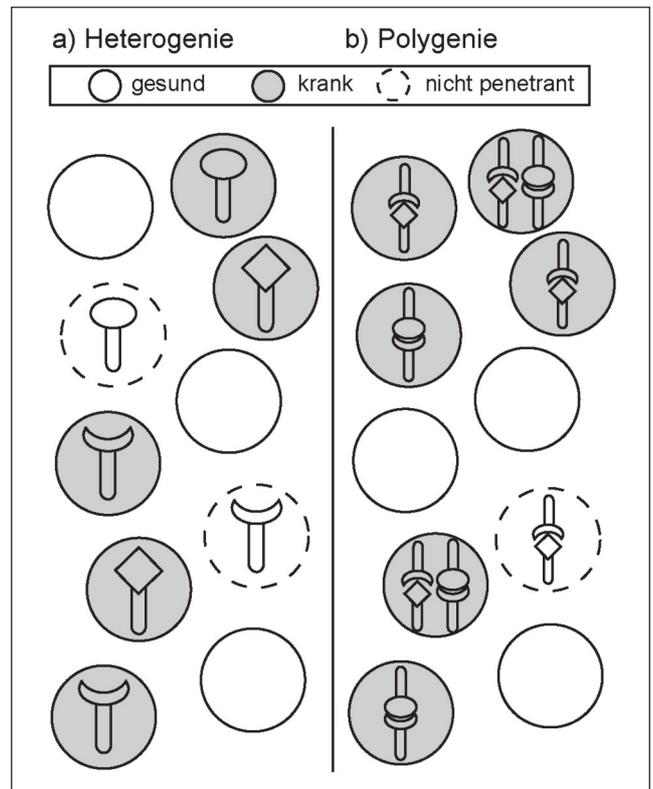
Die Bedeutung von Umweltfaktoren ist in der Psychiatrie und Psychotherapieforschung schon lange bekannt und wird unter Begriffen wie Trauma, „life events“ oder „Distress“ subsumiert. Historisch wurde die Frage nach Anlage oder Umwelt gestellt, und es wurden exklusive Konzepte entwickelt wie etwa die Begriffe „Psychose“ oder „Neurose“, die heute wissenschaftlich in dieser Form obsolet sind. Erst in jüngster Zeit ist klar geworden, daß möglicherweise die Fragestellung falsch formuliert wurde, da Gen-Umwelt-Wechselwirkungen nicht berücksichtigt worden sind. Tiermodelle mit genetisch modifizierten Mäusen konnten zeigen, daß Umweltfaktoren die Genexpression deutlich verändern und damit ausgeprägte Auswirkungen auf Verhalten und Zellphysiologie haben können [14]. Humanstudien [15, 16] konnten belegen, daß es diese Gen-Umwelt-Interaktionen sind, die dann letztlich die Entwicklung des psychiatrischen Phänotyps initiieren und damit den Schritt von der Vulnerabilität zur Erkrankung bewirken. Beispielsweise konnte in einer epidemiologischen Studie von Caspi et al [15] gezeigt werden, daß der psychiatrische Phänotyp Depression signifikant von der funktionellen Variabilität des Serotonin-Transporters (5-HTT) abhängt, die zu einem großen Teil durch einen Längenpolymorphismus (VNTR) in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens (5-HTTLPR) erklärt wird, jedoch nur, wenn der Patient adversiven Umwelteinflüssen ausgesetzt wird. Ohne berichtete „life events“ (z. B. schwere Krankheit, Trennung, Arbeitsverlust, Tod eines nahestehenden Menschen, Trauma) haben alle Genotypen von 5-HTTLPR nahezu das gleiche Risiko, depressive Symptome zu entwickeln. Jedoch steigt mit der Anzahl der erlebten „life events“ das Krankheitsrisiko für S- (short-) Allelträger gegenüber dem L/L- (long-) Genotyp überproportional stark an (Abb. 2). Dies liefert außerdem eine Erklärung dafür, daß nicht alle Menschen, die „life events“ berichten, letztlich psychiatrisch erkranken. Daher kann angenommen werden, daß es der Genotyp ist, der wesentlich die Vulnerabilitätsschwelle definiert.

## Pleiotropie psychiatrischer Erkrankungen

Von genetischer Seite wird psychiatrische Symptomatik aufgrund der „bunten“ Symptomatik (zahlreiche phänotypische Merkmale) als pleiotrop bezeichnet. Unter Pleiotropie versteht man die Veränderung mehrerer phänotypischer Merkmale, die durch die Veränderung eines Gens hervorgerufen werden. Die Ursache für pleiotrope Erscheinungen wird Transkriptions- und Translationsprodukten zugeschrieben. Es wird jedoch bereits häufig in einfachen Organismen eine Komplexität des Verhaltens erreicht, die

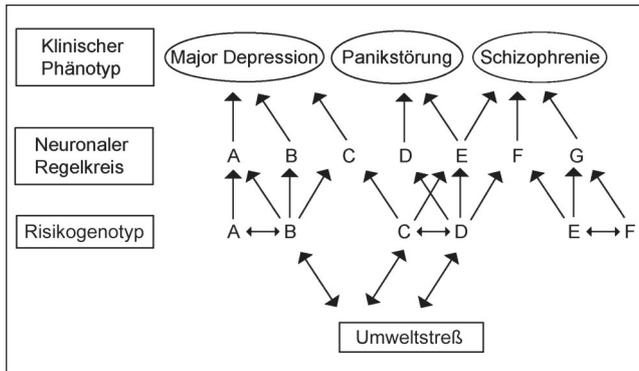


**Abbildung 2:** Der Genotyp, hier ein funktioneller Polymorphismus im Gen des Serotonin-Transporters, determiniert die Vulnerabilität gegenüber Umweltfaktoren. Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, steigt bei S- (short-) Allel-Trägern gegenüber dem L/L- (long/long-) Genotyp mit der Anzahl der erlebten „life events“ überproportional an (Mod. nach [15]).



**Abbildung 3:** a) Heterogenie: Verschiedene Risiko-Allele produzieren jeweils denselben Phänotyp; b) Polygenie: Kombinationen und Zusammenspiel von Risiko-Allelen sind notwendig, um einen Phänotyp zu bewirken.

kaum mehr durch ein Gen erklärt werden kann. Dies gilt insbesondere für das äußerst komplexe menschliche Verhalten und im speziellen für die Psychopathologie. Es ist daher wohl kaum anzunehmen, daß dieses hinreichend durch einzelne funktionelle Polymorphismen zu erklären wäre, die zudem lediglich kleinere Effekte zeigen. Traditionell wird vermutet, daß es sich bei psychiatrischen Krankheiten entweder um polygenetische oder heterogenetische (Abb. 3) Erkrankungen handelt [12]. Von Heterogenie spricht man, wenn unterschiedliche Allele in verschiedenen Individuen denselben Phänotyp (z. B. psychiatrische Erkrankung) bedingen können; es reicht jedoch jeweils ein Allel aus, um die Erkrankung zu determinieren. Polygenie meint jedoch immer die Wechselwirkung von verschiedenen Allelen, die letztlich in ihrer Kombination den Phänotyp determinieren. Eine solche Gen-Gen-Interaktion wird in der genetischen Literatur als Epistase bezeichnet. Aus



**Abbildung 4:** Psychiatrische Erkrankungen sind genetisch komplex. Verschiedene additive Geneffekte bzw. Gen-Gen-Interaktionen beeinflussen diskrete neuronale Regelkreise und erhöhen somit im Zusammenspiel mit Gen-Umwelt-Interaktionen (adversiven Umweltreizen) das Krankheitsrisiko.

Tiermodellen mit psychiatrischen Risikogenen gibt es Hinweise für beide Modelle [12]. Während für einzelne psychiatrische Risikogene additive Effekte beschrieben wurden [17], konnten für andere Gene epistatische Effekte (Interaktionen) im Sinne von Polygenie im Menschen gefunden werden [18].

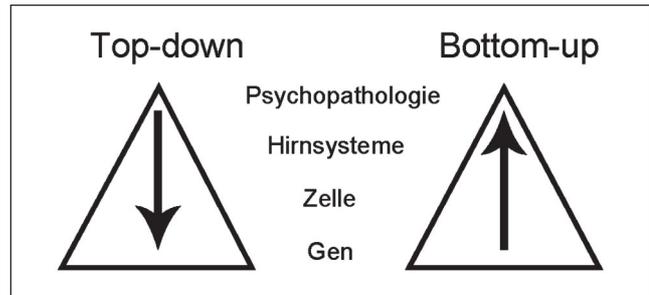
In Synthese mit dem bereits Erwähnten kann daher vermutet werden, daß die Vulnerabilität psychiatrischer Erkrankungen das Produkt von additiven Geneffekten bzw. von Gen-Gen-Interaktionen ist, welche neuronale Regelkreise in Entwicklung und Funktion beeinflussen, die sich konsequent auf kognitive und emotionale Prozesse auswirken (Abb. 4). Erweitert werden diese genetischen Modelle durch den Umstand, daß für mehrere Risikogene Gen-Umwelt-Interaktionen bekannt sind [15, 16], und damit der Bedeutung von Umwelteinflüssen, die die Genproduktion beeinflussen, eine zentrale Stellung in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen zuweisen.

Zusammenfassend wird daher gegenwärtig angenommen, daß der psychiatrische Phänotyp (Symptomatologie) vermutlich das Ergebnis mehrerer möglicher Kombinationen von genetischen Varianten bei gleichzeitig stattgefundenener Exposition mit adversiven Umwelteinflüssen (Streß, „life events“, Traumatisierungen etc.) ist.

## Imaging Genetics

Obwohl es unwahrscheinlich ist, daß für gegenwärtige psychiatrische Diagnosen wegen mangelnder biologischer Spezifität idente finale biologische Modelle entwickelt werden können, besteht kein Grund, den Versuch, psychiatrische Erkrankungen als neurobiologische Störungen zu erklären, als frustriert zu bezeichnen. Im Gegenteil: Neue Forschungskonzepte haben zu einem signifikanten Zuwachs im Verständnis der neurobiologischen Ursachen psychiatrischer Störungen geführt.

Einer dieser erfolgreichen Ansätze wird als Imaging Genetics bezeichnet [11], eine Methode, welche die Komplexität psychiatrischer Erkrankungen in überschaubare Einzelbereiche sektioniert. Imaging Genetics bedient sich multimodaler Neuroimaging-Methoden, um Spuren von psychiatrischen Risikogenen und deren Produkte auf die Entwicklung und Funktion von Hirnsystemen darzustellen und diese mit dem Verhalten in Zusammenhang zu setzen. Im wesentlichen werden Hirnsysteme untersucht, die in



**Abbildung 5:** Imaging Genetics ist ein „Bottom-up“-Forschungsansatz. Er versucht, Varianz von Geneffekten auf Hirnsystemebene zu erklären und bringt diese in Zusammenhang mit beobachtbarem Verhalten. Umgekehrt geht der klassische biologisch-psychiatrische Forschungsansatz in die gegensätzliche Richtung („top-down“), ausgehend von biologisch-heterogenen psychiatrischen Phänotypen.

den Regionen liegen, die für psychiatrische Symptome verantwortlich sind (Frontal- sowie mesiotemporaler Kortex).

Zur Bildgebung werden in der Regel neuroanatomische und funktionelle Methoden aus dem Bereich der Magnetresonanztomographie (MRI) gewählt. Im speziellen bediente man sich in der Vergangenheit zur Untersuchung der Hirnmorphologie Methoden wie der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) [19] und zur Untersuchung der Hirnfunktion Methoden wie dem funktionellen MRI (fMRI) [20–25]. Auch PET-Methoden kommen zum Einsatz [26], sind jedoch durch die Kostenintensität und die benötigten, relativ großen Studienteilnehmerzahlen nur eingeschränkt von Bedeutung. fMRI bietet die einzigartige Möglichkeit, die zerebrale Informationsverarbeitung in diskreten Hirnschaltkreisen darzustellen.

Im Gegensatz zum traditionellen biologisch-psychiatrischen („top down“) Forschungsansatz, bei dem man versucht, die pathologische Neurobiologie einer Diagnosegruppe zu erforschen, indem man die Biologie psychiatrischer Phänotypen einer Kontrollgruppe gegenüberstellt, ist Imaging Genetics eine neue Art der genetischen Assoziationsanalyse, vom Prinzip her „bottom up“. Vereinfacht dargestellt, vergleicht ein „Top-down“-Forschungsansatz biologisch und genetisch heterogene, durch den Phänotyp definierte Gruppen, und erhofft sich Erkenntnisse zu neurobiologischen Unterschieden zwischen den Phänotypen. Dieser Ansatz ist jedoch aufgrund der mangelhaften biologischen Spezifität der psychiatrischen Phänotypen sehr von der Zusammensetzung der Studienstichprobe abhängig und fehlende Replikationsstudien sind daher leider die Regel. Ein „Bottom-up“-Ansatz umgeht weitgehend die Problematik der fehlenden biologischen Spezifität psychiatrischer Diagnosen, indem er den Einfluß von Geneffekten auf Hirnsysteme erfaßt und diese in Zusammenhang mit beobachtbarem Verhalten stellt [11] (Abb. 5). In den vergangenen Jahren wurden die Effekte einiger bestimmter Gene auf neuronale Regelkreise untersucht [21, 23, 27–30].

Mögliche Zukunftsszenarien derartiger Forschungsstrategien sind die Identifikation von Neuroimaging-Biomarkern (z. B. Amygdala-Hyperreaktivität) für psychiatrische Erkrankungen bedingt durch die genetische Stratifikation der untersuchten Stichproben, sowie die Entwicklung von personalisierten pharmakologischen Therapieverfahren, die auf Genotyp sowie biologischen Phänotyp (Dysfunktion in einem spezifischen Hirnsystem) Rücksicht nehmen.

## Methoden

- a) **Funktionelles MRI (fMRI)** ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von aktivierten neuronalen Strukturen. Bei dieser Untersuchungsmethode werden unterschiedliche magnetische Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin genutzt, was im Fachjargon als BOLD- (Blood Oxygen Level Dependency-) Effekt bezeichnet wird. fMRI ist eine Form der Magnetresonanztomographie, bei welcher der zeitliche Verlauf neuronaler Aktivität dargestellt wird, und z. B. regionale Aktivitätsänderungen von Hirnstrukturen während verschiedener Aktivitätszustände wie Emotionen oder kognitiver Prozesse darstellbar sind. Zu diesem Zweck wird der Proband während der Untersuchung diversen Stimuli ausgesetzt bzw. muß neuropsychologische Aufgaben durchführen. Durch dieses Prozedere werden einigermaßen konstant spezifische Hirnsysteme aktiviert. Im Rahmen der Stimulation von Kortexarealen kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels, wodurch das aktivierte Areal mit einem erhöhten regionalen zerebralen Blutfluß reagiert. Dies bewirkt eine Verschiebung des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin, woraus eine Veränderung der effektiven Querrelaxationszeit T2\* (und damit eine Signaländerung) resultiert. Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (Ruhezustand und stimulierter Zustand) können durch statistische Testverfahren miteinander verglichen und die Unterschiede (= stimulierte Areale) räumlich zugeordnet und dargestellt werden.
- b) **Voxel-basierte Morphometrie (VBM)** ist eine vollautomatisierte Methode zur volumetrisch-morphologischen Untersuchung von hochauflösenden anatomischen MRI-Aufnahmen des Gehirns. In einem mathematisch äußerst komplizierten Verfahren wird das Gehirn in mehrere Kompartimente (graue und weiße Substanz sowie Liquor) unterteilt, was als Segmentierung bezeichnet wird. Durch eine als Deformation bezeichnete mathematische Transformation werden zu untersuchende Gehirne in ein „Normalgehirn“ übergeführt, was einen statistischen Vergleich zwischen Gruppen ermöglicht und als Normalisierung bezeichnet wird. Zuletzt werden die einzelnen normalisierten Kompartimente „moduliert“, womit man eine Anwendung des Deformationsfeldes auf diese normalisierten Gehirne meint, um die Volumeninformation zu erhalten (durch Normalisierung wachsen oder schrumpfen einige Hirnregionen). Als Ergebnis erhält man ein 3D-MR-Bild z. B. der grauen Substanz, das moduliert und normalisiert ist und in jedem Bildpunkt relative Volumeninformation beinhaltet. Diese Bilder sind der Ausgangspunkt für statistische Vergleiche zwischen Gruppen.

## Die zwei Säulen der Depression

Wir wollen nun anhand von Beispielen aus der Depressionsforschung oben genannte postulierte Modelle psychiatrischer Erkrankungen im Detail besprechen.

### Das serotonerge System

Daß die serotonerge Neurotransmission eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Depression [31–33] und Angst

spielt, wird klinisch durch die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) in der Behandlung von Depression und Angsterkrankungen offensichtlich [34, 35]. Bekanntlich entspringen serotonerge Neuronen aus den Raphe-Kernen im Hirnstamm und projizieren vor allem in distinkte Hirnregionen [36]. Diese umfassen weite Bereiche des frontalen Kortex, besonders jedoch das vordere Cingulum, eine Struktur, die für die Verarbeitung negativer Affekte von zentraler Bedeutung ist, sowie den mesiotemporalen Kortex, der die Amygdala beinhaltet, eine Struktur, die essentiell für die Vermittlung von Angst ist, und einige subkortikale Ziele. Dies erklärt auf neuroanatomischer und funktioneller Ebene, wie SSRIs ihre anti-depressive und therapeutische Wirkung bei Angsterkrankungen entfalten können [37]. Relativ unbekannt in klinischen Kreisen ist jedoch die Tatsache, daß Serotonin einer der am besten beschriebenen „Hirnwachstumsfaktoren“ ist, der die Vernetzung von Nervenzellen während der Hirnentwicklung und damit die Hirnarchitektur beeinflusst [38]. Zu diesem Zweck wird der Serotonin-Transporter (5-HTT) in frühen Hirnentwicklungsphasen auch auf nicht-serotonergen (z. B. glutamatergen) Neuronen exprimiert, die in der Lage sind, Serotonin als Wachstumssignal aufzunehmen [38].

Für die serotonerge Zelle ist 5-HTT ein kritisches Protein, dessen Transportleistung kritisch für die Verfügbarkeit von Serotonin im synaptischen Spalt ist [39]. 5-HTT befindet sich beim Erwachsenen ausschließlich auf serotonergen Zellen und erreicht die höchste Dichte am menschlichen Kortex im sogenannten subgenualen Cingulum (BA 24/25), einer Subdivision des vorderen Cingulums [40]. Große Teile der Varianz in der Funktionalität von 5-HTT werden durch einen Längenpolymorphismus (5-HTTLPR) in der Promotorregion des 5-HTT-Gens (SCL6A4) erklärt [41].

Beide Allele von 5-HTTLPR sind unterschiedlich effektiv in der Transkription und werden als sogenanntes kurzes (engl. short) S-Allel oder als langes (engl. long) L-Allel bezeichnet [41]. Auf Verhaltensebene ist das S-Allel mit ängstlichem Temperament (Neurotizismus) assoziiert worden [42–44] sowie mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung depressiver Symptome infolge experimenteller Tryptophan-Depletion [33, 45], kaum jedoch mit Depression *per se* [46]. Die Bedeutung von 5-HTTLPR für die Depression wurde durch eine Studie von Caspi [15] verdeutlicht, die zeigen konnte, daß adverse „life events“ notwendig sind, um besonders in S-Allel-Trägern eine klinisch relevante Depressionssymptomatik entstehen zu lassen. Damit wurde deutlich, daß das S-Allel von 5-HTTLPR die Vulnerabilität für eine depressive Episode erhöht, aber ausschließlich in Kombination mit adversiven Umwelteinflüssen die manifeste klinische Symptomatik einer Depression entstehen läßt [15]. Beim gesunden Menschen ist das S-Allel lediglich mit einem erhöhten ängstlichen Temperament assoziiert [41].

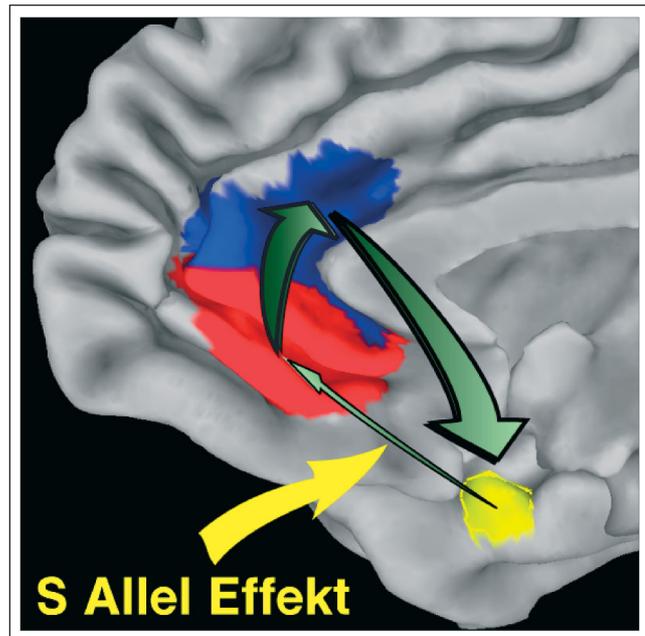
Obwohl dadurch das Verhältnis zwischen 5-HTTLPR und Depression deutlich wurde [47], war bis vor kurzem die neurobiologische Grundlage dieser Assoziation im Menschen auf Hirnorganebene nicht bekannt. Erst durch eine bereits mehrfach replizierte fMRI-Untersuchung [22, 48], in der normale Probanden angstauslösenden visuellen Stimuli ausgesetzt wurden, konnte auf Hirnorganebene der Effekt von 5-HTTLPR in Form einer Amygdala-Hyperreaktivität in S-Allel-Trägern dargestellt werden [22]. Diese Studie konnte jedoch nicht erklären, wieso S-Allel-Träger ein deutlich ausgeprägtes ängstliches Temperament besit-

zen, da diese Amygdala-Hyperreaktivität nicht mit ängstlichem Temperament korreliert war. Erst kürzlich konnten wir in einer groß angelegten Studie an normalen Probanden diesen scheinbaren Widerspruch aufklären und einen pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung zur Verfügung stellen [23]. Basierend auf dem Wissen, daß 5-HT in spezifischer Weise die Hirnentwicklung in Tieren beeinflußt, wurde zuerst der Einfluß von 5-HTTLPR auf die Morphologie der grauen Substanz im Menschen untersucht. Wir konnten zeigen, daß das subgenuale Cingulum die Region am menschlichen Kortex ist, an der das S-Allel den weitaus größten Effekt auf die Hirnmorphologie im Sinne einer Volumenverminderung zeigt [23].

Das subgenuale Cingulum ist für das Verständnis der Neurobiologie der Depression von besonderer Bedeutung, da dieses (1) mit Dysfunktion [49] und zellulärer Veränderung [50] bei depressiven Patienten, (2) mit veränderter Funktion unter der Induktion von trauriger Verstimmtheit [51], (3) mit Normalisierung der Funktion unter SSRI [52] und Schlafentzugstherapie [53], welche antidepressiv wirksam ist [54], sowie (4) mit Deep-Brain-Stimulation [55] assoziiert ist. Weiters konnte ein ähnlicher, wenn auch schwächerer Effekt auf die Amygdala gezeigt werden [23].

Beide Strukturen, Amygdala und subgenuales Cingulum, stehen in einem engen neuroanatomischen Verhältnis zueinander und bilden einen neuronalen Regelkreis. Einerseits sendet die Amygdala ausgeprägte Projektionsbahnen zum vorderen subgenualen Cingulum, andererseits erreichen Projektionsneurone die Amygdala vom eher kaudalen, sogenannten supra-genualen, vorderen Cingulum [56]. Funktionell läßt sich das Cingulum in verschiedene Regionen unterteilen [57], wobei das vordere Cingulum traditionell affektiven Funktionen zugerechnet wird, einer funktionellen Spezialisierung, die sich mit zytoarchitektonischer Entwicklung dieser Region deckt, wie dem Umstand, daß diese Region dem Archikortex [57] zugeordnet werden kann, dem älteren Anteil des limbischen Kortex, dem auch der größte Teil der Amygdala-Kerne zuzurechnen ist, während der mehr kaudal gelegene Teil des vorderen Cingulums dem Paläokortex zuzuordnen ist, der entwicklungsgeologisch jüngeren Division des limbischen Systems [57].

Strukturelle Konnektivitätsdaten [58] unserer Studie [23] konnten zeigen, daß der morphologische S-Allel-Effekt auf das vordere Cingulum und die Amygdala in einer gegenseitigen strukturellen Abhängigkeit besteht und damit eine S-Allel-induzierte verminderte Vernetzung dieser Hirnregionen nahelegt. In einem logischen weiteren Schritt wurde der Einfluß von 5-HTTLPR auf die funktionelle Interaktion (Konnektivität) zwischen diesen beiden Hirnstrukturen unter Stimulation mit Angstreizen untersucht und es konnte gezeigt werden, daß die Kommunikation in diesem Hirnschaltkreis durch die Präsenz eines S-Allels verändert wird. Der Reduktion der Kommunikation zwischen Amygdala und subgenualem Cingulum unter S-Allel-Einfluß folgte eine fehlende Inhibition der Amygdala durch das supra-genuale Cingulum [23], welche der bereits beschriebenen Amygdala-Hyperaktivität der S-Allel-Träger entspricht [22] (Abb. 6). Komplementäre Befunde wurden auch mit einem anderen fMRI-Paradigma beschrieben [59]. Auf Verhaltensebene war die verminderte Kommunikation zwischen Amygdala und dem subgenualen Cingulum von einer deutlichen Erhöhung von ängstlichen Temperamenteigenschaften begleitet [23], dies unterstreicht die Bedeutung von neuronalen Regelkreisen für das Verständnis von psychiatrischen Symptomen.



**Abbildung 6:** Bei S-Allel-Trägern ist die Kommunikation zwischen subgenualem Cingulum und Amygdala vermindert, was zu einer Enthemmung der Amygdala und somit zu einer Amygdala-Hyperreaktivität führt, die konsekutiv auf Verhaltensebene mit einer Erhöhung der ängstlichen Charaktereigenschaften assoziiert ist (Mod. nach [23]).

Die Bedeutung von 5-HTTLPR in Zusammenhang mit Angst und Depression liegt zusammenfassend nun darin, daß 5-HTTLPR einen neuronalen Regelkreis, der die Amygdala und das vordere Cingulum umfaßt, strukturell und in der Folge funktionell verändert, was mit erhöhter Ängstlichkeit und Vulnerabilität, an einer Depression zu erkranken, einhergeht.

#### **Die Neuroplastizitätshypothese der Depression**

Es wird allgemein angenommen, daß Antidepressiva ihre klinischen Effekte über monoaminerge Rezeptoren bzw. Transporter entfalten [32, 60, 61]. Dies führt in der Folge zu erhöhten Konzentrationen von Monoaminen innerhalb von Stunden, und die kompensatorische postsynaptische Downregulation z. B. serotonerger Rezeptoren ist innerhalb weniger Tage beendet [39, 62, 63], ohne daß klinisch relevante Veränderungen beobachtbar sind, die in der Regel mit 2–4wöchiger Verzögerung auftreten [64]. Andererseits haben potente Wiederaufnahmehemmer von Monoaminen wie Kokain und Amphetamine kaum antidepressive Effekte [65], Substanzen mit teilweise gegensätzlichen Effekten auf den Serotonin-Transporter, wie es SSRIs zeigen (z. B. Tianeptin [66], unter anderem ein Verstärker der synaptischen 5-HT-Wiederaufnahme), haben vergleichbare antidepressive Effekte [67, 68]. Da dies mit gegenwärtigen pharmakologischen Erklärungsmodellen kaum begründbar ist, wurde in den vergangenen Jahren nach einer alternativen Hypothese zur Wirksamkeit antidepressiver Substanzen gesucht und in der Neuroplastizitätshypothese [69–72] der Depression formuliert. Dabei wird angenommen, daß Antidepressiva über Stimulation der Neuroplastizität auf morphologischer Ebene eine Normalisierung der Funktionalität gestörter Hirnsysteme bewirken [73]. Es konnte gezeigt werden, daß unterschiedlichste antidepressiv wirksame Pharmaka wie SSRIs [74], aber auch Lithium [75] oder Valproinsäure [75] inklusive der antidepressiv wirksamen EKT [76], zu einer Steigerung der Neuroplastizität und begrenzt auch zur Neurogenese im Tierversuch führen. Es wird daher vermutet, daß antidepressiv wirk-

same Substanzen zu einer Zunahme von synaptischen Verschaltungen bzw. der Arborisierung von Dendriten (sogenanntes „Remodelling“) in Hirnzentren führen, die bedeutsam für die Verarbeitung negativer Emotionen und von Angst sind. Diese morphologischen Veränderungen werden über Neurotrophine vermittelt. Neurotrophine spielen eine wichtige Rolle in der Regulierung der Entwicklung und Funktion des zentralen und peripheren Nervensystems und haben einen entscheidenden Einfluß auf die Neuroplastizität.

Am besten beschrieben und impliziert in der Genese psychiatrischer Erkrankungen ist der Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF), ein im Gehirn weit verbreitetes Neurotrophin mit höchster Dichte im Hippokampus [77]. BDNF, welches retrograd über den Tyrosin-Kinase-Rezeptor B (TrkB) [78] wirkt, begünstigt das Überleben einer Vielfalt von ZNS-Zellen, wie hippokampaler und kortikaler Neurone [79, 80], sowie cholinerg [81], nigral dopaminerg [82] und serotonerg [83], auf welche BDNF einen trophischen und protektiven Einfluß ausübt [84].

Bedeutsam im Zusammenhang mit der SSRI-Wirkung ist der Umstand, daß die Transkription des BDNF-Gens unter anderem durch CREB- (cAMP Response Element Binding-) Proteine, die sich am Ende der intrazellulären Serotonin-signal-kaskade befinden, vermittelt wird [85, 86]. Dadurch ist eine Verbindung zwischen dem Serotonin- und Neurotrophin-System gegeben. Zahlreiche physiologische Funktionen von BDNF wie die Gedächtnis-assoziierte Langzeit-Potenzierung hippokampaler Neurone [87] oder die Bedeutung im Amygdala-abhängigen Furchtgedächtnis sind gut belegt [88].

Ähnlich wie bei 5-HTT ist auch hier ein funktioneller SNP im BDNF-Gen (val66met BDNF) bekannt, der Einfluß auf die Entwicklung des Hippokampus (Schlüsselrolle in der Kodierung von Gedächtnisinhalten) und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (bedeutsam für den Abruf von Gedächtnisinhalten) im Menschen hat [89]. Während met BDNF-Allelträger weniger reifes und wirksames BDNF synthetisieren, ist bei Trägern des val/val-Genotyps vermehrt reifes und gut wirksames BDNF in den Vesikeln der Zelle vorhanden [20]. Dieser funktionelle SNP erklärt außerdem einen signifikanten Teil der Varianz hippokampaler Aktivität im Rahmen von Gedächtnisaufgaben sowie deren Gedächtnisleistung im Menschen [21]. Ähnlich wie bei 5-HTTLPR stellen zahlreiche Studien einen Zusammenhang von val66met-BDNF und Depression sowie ängstlichem Temperament her [90–92]. Diese Befunde werden von Ergebnissen gestützt, die zeigen, daß im präfrontalen Kortex und Hippokampus von unbehandelten Suizidopfern signifikant weniger BDNF als bei Kontrollpersonen nachweisbar ist [93].

### **Neuroplastizität**

Neuroplastizität ist die Fähigkeit des Gehirns, sich an die Erfordernisse der Umwelt, aber auch des inneren Milieus strukturell anpassen zu können. Das Gehirn ist daher zu ständiger und lebenslang anhaltender anatomischer Veränderung fähig [94]. Neuroplastizität ist weiters ein zentraler Mechanismus in der Lernbiologie. Es sind neurohumorale Signale wie BDNF, die ein wichtiger Stimulus für morphologische Veränderungen der Zellarchitektur und Neuverschaltung von Synapsen sind und unter dem Begriff Neuroplastizität sub-

sumiert werden. Dem Mechanismus wird eine herausragende Bedeutung in der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen zuerkannt. Umweltreize wie Streß oder ineffizientes BDNF (met-BDNF) können zu einer Verminderung neuroplastischer Vorgänge in speziellen Hirnregionen (z. B. Hippokampus) führen.

## **Polygenetik der Depression**

Wie bereits erwähnt, wird die BDNF-Sekretion auch über serotonerge Signale gesteuert und die Varianz in Serotonin- und BDNF-Verfügbarkeit hängt zu einem relevanten Anteil auch vom Genotyp ab. Im Tierversuch mit Doppel-Knockout-Mäusen (s. u.) konnte gezeigt werden [12], daß es eine Interaktion zwischen BDNF- und 5-HTT-Genen im Sinne einer Epistase gibt. Dabei handelt es sich um Mäuse, in denen ein Gen gezielt so verändert (mutiert) ist, daß das durch das Gen kodierte Protein nicht mehr exprimiert wird. Das Genprodukt ist also „knocked out“. Auch mehrere Gene können in einem Stamm von Mäusen von solch einem Knockout betroffen sein, z. B. spricht man bei zwei Genen von „Doppel-Knockout“. Der Vorteil von Knockout-Tieren ist, daß die Funktion des fehlenden Proteins am lebenden Tier oder seinen Zellen und Geweben untersucht werden kann, indem man nach Verhaltens- und anderen biologischen Unterschieden zwischen den jeweiligen Mutanten und Wildtyp-Tieren (meist Geschwister aus demselben Wurf) sucht.

Kürzlich konnte auch erstmals im Menschen in vivo mittels Imaging Genetics-Methoden gezeigt werden, daß tatsächlich eine Epistase zwischen 5-HTTLPR und val66met-BDNF nachweisbar ist [18]. Diese Daten zeigen in bemerkenswerter Weise, wie das met BDNF-Allel von val66met-BDNF als protektiver Faktor gegen den S-Allel-Effekt von 5-HTTLPR wirkt, der den neuronalen Schaltkreis zwischen vorderem Cingulum und Amygdala schwächt. Diese Befunde lassen erahnen, wie der BDNF-Genotyp Serotoninsignale in unterschiedlicher Weise in neuroplastische Veränderungen in Depressionshirnkreisläufen moduliert und die Vulnerabilität, an einer Depression zu erkranken, reguliert.

## **Ausblick**

Erkenntnisse aus Neurowissenschaften, Genetik und Neuroimaging haben sich in den vergangenen Jahren zu einer fruchtbaren Allianz zusammengeschlossen, die Bedeutendes zur Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen beitragen konnte. Damit konnte beim Menschen erstmals der Bogen vom Gen zu Morphologie und Funktion auf Hirnsystemebene geschlossen werden. Insbesondere wurden Gene, die für depressive Erkrankungen von Bedeutung sind, wie dies für Serotonin und BDNF detailliert dargestellt wurde, untersucht und deren Bedeutung in der Entwicklung und Funktion von neuronalen Regelkreisen aufgeklärt. Aus diesen Erkenntnissen und aus dem Zusammenspiel einzelner genetischer Faktoren konnten komplexe pathophysiologische Modelle depressiver Erkrankungen entwickelt werden, die in ihren Elementen weit über das gegenwärtig Verfügbare hinausgehen. Es scheint wahrscheinlich, daß diese Befunde, wie im Falle von 5-HT und BDNF, zu einem Paradigmenwechsel in der Wirkweise antidepressiver Substanzen führen könnten, da zunehmend

mehr Daten die Neuroplastizitätshypothese der Depression unterstützen [95]. Modelle, die aus Imaging Genetics-Studien gewonnen wurden, werden vermutlich in Zukunft mit Erkenntnissen aus pharmakogenetischen Studien, die die Bedeutung von Genotypen für das Therapieansprechen zeigen (z. B. unterschiedliches Ansprechen auf Antidepressiva, abhängig vom jeweiligen Genotyp [96]), verschmelzen und vermutlich zu einer klinisch relevanten personalisierten Therapie psychiatrischer Erkrankungen führen.

### Glossar

- **DNS:** Die Desoxyribonukleinsäure enthält die genetische Information für die biologische Entwicklung in Zellen. Die DNS ist ein langes Polymer aus Nukleotiden und kodiert die Aminosäuresequenz in Proteinen mit Hilfe des genetischen Codes – eines Triplett-Codes. Der Großteil der DNS ist im Zellkern lokalisiert.
- **Nukleotid:** Ein Nukleotid ist ein Molekül, das als kleinster Baustein von Nukleinsäuren (DNS und RNS) fungiert. Die Riesenmoleküle DNS und RNS sind aus insgesamt fünf verschiedenen Sorten von Nukleotiden zusammengesetzt. Ein Nukleotid ist aus drei Bestandteilen aufgebaut: aus einer Phosphorsäure, einem Monosaccharid sowie einer von fünf Nucleobasen, nämlich Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C), Thymin (T) oder Uracil (U).
- **Gen:** Ein Gen ist ein Abschnitt auf der DNS, der die Grundinformationen zur Herstellung einer biologisch aktiven Ribonukleinsäure (RNS) enthält. Bei diesem Prozeß (Transkription) wird eine Negativkopie in Form der RNS hergestellt. Es gibt verschiedene Formen von RNS, die bekannteste ist die mRNA, von der während der Translation ein Protein übersetzt wird. Dieses Protein übernimmt im Körper eine ganz spezifische Funktion, die auch als Merkmal bezeichnet werden kann. Allgemein werden Gene daher als Erbanlage oder Erbfaktor bezeichnet, da sie die Träger von Erbinformation sind, die durch Reproduktion an die Nachkommen weitergegeben werden.
- **Allel:** Ein Allel ist eine der möglichen Ausprägungen eines Gens, das an einem bestimmten Ort (Lokus) auf einem Chromosom sitzt.
- **Chromosom:** Ein Chromosom ist die Organisationsstruktur der DNS. Ein Chromosom ist ein langer, kontinuierlicher DNA-Doppelstrang, der um eine Vielzahl von Histonen (Kernproteinen) herumgewickelt und mehrfach zu einer kompakten Form spiralisiert werden kann. Die menschliche Zelle besitzt im diploiden Zustand 46 Chromosomen.
- **Phänotyp:** Der Phänotyp oder das Erscheinungsbild ist die Summe aller äußerlich feststellbaren Merkmale eines Individuums.
- **Polymorphismus:** Unter einem genetischen Polymorphismus wird das Auftreten einer Genvariation (eines Allels) in einer Population verstanden. Definitionsgemäß muß die Auftretenshäufigkeit der Genvariation (die Allelfrequenz) größer als 1 % sein, andernfalls wird von einer Mutation gesprochen. Eindeutiger ist in diesem Zusammenhang der Begriff Sequenzvariation, der sich aber noch nicht vollständig durchgesetzt hat.
- **Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP):** Mit SNPs werden Variationen von einzelnen Basenpaaren in

einem DNA-Strang bezeichnet, die bei mindestens 1 % der jeweiligen Population vorkommen. SNPs stellen ca. 90 % aller genetischen Varianten im menschlichen Genom dar, sie treten nicht gleich verteilt auf, sondern nur ungleichmäßig stark an bestimmten Regionen.

- **Variable-Number-of-Tandem-Repeats (VNTRs):** Als VNTRs oder Minisatelliten werden Abschnitte der DNS bezeichnet, die aus tandemartigen Wiederholungen einer kurzen DNS-Sequenz bestehen, die in der Regel aus 5–50 Wiederholungen bestehen. Diese Wiederholungen sind außerdem hochvariabel: durch falsche Zusammenlagerung beim Crossover während der meiotischen Rekombination haben sich im Verlauf der Evolution viele verschiedene Allele gebildet, die aus jeweils einer anderen Zahl von Wiederholungen bestehen.
- **5-HTTLPR:** Hierbei handelt es sich um einen funktionellen Polymorphismus (VNTR) in der Promoterregion des Serotonin-Transporter- (5-HTT-) Gens (SCL6A4). Daraus resultieren ein kurzes (S) Allel und ein langes (L) Allel, die mit unterschiedlicher transkriptionaler Effektivität einhergehen.
- **val66met-BDNF:** Bezeichnet einen funktionellen SNP im Gen des Brain-Derived-Neurotrophic-Factor, bei dem in Position 66 des BDNF-Proteins die Aminosäure Valin durch Methionin ersetzt ist. met-BDNF ist assoziiert mit vermindertem zellulärem Transport und Sekretion von reifem BDNF.
- **Pleiotropie:** Als Pleiotropie bezeichnet man den Einfluß eines einzelnen Gens auf mehrere Merkmale. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn durch die Information eines Gens ein Enzym gebildet wird, welches in verschiedenen Reaktionsketten beteiligt ist, die dann zur Ausprägung verschiedener Merkmale führen. Die Pleiotropie wird auch als Polyphänie bezeichnet.
- **Polygenie:** Das Zusammenspiel mehrerer Gene beeinflußt die Ausbildung eines Phänotyps.
- **Heterogenie:** Von Heterogenie spricht man, wenn die Vererbung eines bestimmten Erbleidens nicht von einem bestimmten Chromosom abhängig ist, sondern die krankmachenden Allele auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert sein können. Durch einen Mutationsprozeß auf verschiedenen Chromosomen kann dieselbe Krankheit entstehen.
- **Epistase:** Es handelt sich dabei um die Wechselwirkung zwischen Genen.
- **Knockout-Maus:** Hierbei handelt es sich um eine Maus, bei der mittels einer genetischen Manipulation gezielt ein Gen deaktiviert wurde. Diese Manipulation geschieht an den embryonalen Stammzellen (von Mäusen), die dann in die Keimbahn einer Maus eingebracht werden. Es gibt inzwischen Knockout-Mäuse für die unterschiedlichsten Forschungsgebiete. Mit Hilfe der genetisch veränderten Tiere können beispielsweise biologische Mechanismen untersucht werden. Auch mehrere Gene können „knocked out“ sein. Bei zwei Genen spricht man dann von einer Doppel-Knockout-Maus.
- **Verhalten:** Verhalten ist ein Zentralbegriff der Verhaltensbiologie. Er bezieht sich auf alle äußerlich wahrnehmbaren und daher auch mit technischen Hilfsmitteln erfaßbaren, aktiven Veränderungen, Bewegungen, Stellungen, Körperhaltungen, Gesten und Lautäußerungen eines Menschen oder Tieres.

## Literatur:

1. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 129–36.
2. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 2004; 16: 260–83.
3. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 343–51.
4. Mayeux R. Mapping the new frontier: complex genetic disorders. *J Clin Invest* 2005; 115: 1404–7.
5. Tusie Luna MT. Genes and type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 210–22.
6. Oruc L, Ceric I, Loga S. Genetics of mood disorders – an overview. Part one. *Med Arh* 1998; 52: 107–12.
7. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 84–92.
8. Prathikanti S, Weinberger DR. Psychiatric genetics—the new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull* 2005; 73–74: 107–22.
9. Knippers R. Molekulare Genetik. Band 8. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006.
10. Ito S, Wakamatsu K. Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 523–31.
11. Hariri AR, Weinberger DR. Imaging genomics. *Br Med Bull* 2003; 65: 259–70.
12. Murphy DL, Uhl GR, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall FS, Sora J, Detera-Wadleigh S, Lesch KP. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 350–64.
13. McGuffin P, Riley B, Plomin R. Genomics and behavior. Toward behavioral genomics. *Science* 2001; 291: 1232–49.
14. Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, Uhl G. Genetic perspectives on the serotonin-transporter. *Brain Res Bull* 2001; 56: 487–94.
15. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–9.
16. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin-transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 529–35.
17. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 521–32.
18. Pezawas L, Goldman AL, Verchinski BA, Mattay VS, Chen G, Callicott JH, Kolachana B, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Evidence of an epistatic interaction of SERT & BDNF. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 44<sup>th</sup> Annual Meeting, Hawaii, December 11–15, 2005.
19. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805–21.
20. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257–69.
21. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003; 23: 6690–4.
22. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin-transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400–3.
23. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 828–34.
24. Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, Chen G, Saad ZS, Weinberger DR. Integration of emotion-laden and working memory-related information in the prefrontal cortex. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 43<sup>rd</sup> Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, December 12–16, 2004.
25. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6186–91.
26. Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R, Weinberger DR, Berman KF. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci* 2005; 8: 594–6.
27. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–22.
28. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana BS, Goldberg TE, Weinberger DR. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8627–32.
29. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6269–74.
30. Hariri AR, Drabant EM, Weinberger DR. Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 888–97.
31. Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Vitouch O, Rauh M, Barocka A, Kasper S. Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer. *Psychol Med* 1998; 28: 257–64.
32. Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Küfferle B, Barnas C, Stastny J, Praschak-Rieder N, Pezawas L, de Zwaan M, Quiner S, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I, Brücke T. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder – implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 133–46.
33. Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Tauscher J, Kasper S. Der Tryptophandepletionstest. Grundlagen und klinische Relevanz. *Nervenarzt* 1997; 68: 556–62.
34. Kasper S, Carlsson A. Selective serotonin reuptake inhibitors 1990–2000: A decade of developments. H Lundbeck A/S publishing, Copenhagen, 2001.
35. Kasper S, Fuger J, Möller HJ. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs* 1992; 43 (Suppl 2): 11–22; discussion 22–3.
36. Tork I. Anatomy of the serotonergic system. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 9–34; discussion 34–5.
37. Kasper S. Depression and anxiety—separate or continuum? *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 162–3.
38. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 1002–12.
39. Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 2<sup>nd</sup> ed, reprint. Cambridge University Press, New York, 2001.
40. Varnas K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin-transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp* 2004; 22: 246–60.
41. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin-transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–31.
42. Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin-transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatric Genetics* 2004; 127: 85–9.
43. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin-transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 197–202.
44. Thierry N, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zill P, Hornik K, Neumeister A, Lenzinger E, Stastny J, Hilger E, Konstantinidis A, Aschauer H, Ackenheil M, Bondy B, Kasper S. Serotonin-transporter promoter gene polymorphic region (5-HTTLPR) and personality in female patients with seasonal affective disorder and in healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 53–8.
45. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz MJ, Vitouch O, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, de Zwaan M, Bondy B, Ackenheil M, Kasper S. Association between serotonin-transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 613–20.
46. Gutierrez B, Pincus L, Gasto C, Rosa A, Bertranpetit J, Vieta E, Fariñas L. Variability in the serotonin-transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet* 1998; 103: 319–22.
47. Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Zill P, Leisch F, Stastny J, Hilger E, Thierry N, Konstantinidis A, Winkler D, Fuchs K, Sieghart W, Aschauer H, Ackenheil M, Bondy B, Kasper S. A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin-transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 942–6.
48. Bertolino A, Arciero G, Rubino V, Latorre V, De Candia M, Mazzola V, Blasi G, Caforio G, Hariri A, Kolachana B, Nardini M, Weinberger DR, Scarabino T. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5-HTTLPR genotype and personality style. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1517–25.
49. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877: 614–37.

50. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13290–5.
51. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675–82.
52. Van der Linden G, van Heerden B, Warwick J, Wessels C, van Kradenburg J, Zungu-Dirwayi N, Stein DJ. Functional brain imaging and pharmacotherapy in social phobia: single photon emission computed tomography before and after treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 419–38.
53. Clark CP, Frank LR, Brown GG. Sleep deprivation, EEG, and functional MRI in depression: preliminary results. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (Suppl): S79–S84.
54. Kasper S, Wehr TA. The role of sleep and wakefulness in the genesis of depression and mania. *Encephale* 1992; 18 (Spec No 1): 45–50.
55. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–60.
56. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1405–11.
57. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 315–30.
58. Ramnani N, Behrens TE, Penny W, Matthews PM. New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 613–9.
59. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005; 8: 20–1.
60. Tauscher J, Pirker W, de Zwaan M, Asenbaum S, Brücke T, Kasper S. In vivo visualization of serotonin transporters in the human brain during fluoxetine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 177–9.
61. Pirker W, Asenbaum S, Kasper S, Walter H, Angelberger P, Koch G, Pozzera A, Deecke L, Podreka I, Brücke T.  $\beta$ -CIT SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain in vivo. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 100: 247–56.
62. Sugrue MF. Chronic antidepressant therapy and associated changes in central monoaminergic receptor functioning. *Pharmacol Ther* 1983; 21: 1–33.
63. Shader RI, Fogelman SM, Greenblatt DJ. Epiphenomenal, causal, or correlational – more on the mechanism(s) of action of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 265–7.
64. Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 105–10.
65. Potter WZ, Maji HK, Rudorfer MV. Tricyclics and tetracyclics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). *Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Press Inc., Washington, 1998; 199–218.
66. Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 2006; 1: 29–41.
67. Kato G, Weitsch AF. Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (Suppl 2): S43–S50.
68. McEwen BS, Olie JP. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 525–37.
69. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 732–9.
70. Mallei A, Shi B, Mocchetti I. Antidepressant treatments induce the expression of basic fibroblast growth factor in cortical and hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1017–24.

71. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805–9.
72. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104–10.
73. Mayberg HS. Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7: 255–68.
74. Zhou L, Huang KX, Kecojovic A, Welsh AM, Koliatsos VE. Evidence that serotonin reuptake modulators increase the density of serotonin innervation in the forebrain. *J Neurochem* 2006; 96: 396–406.
75. Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 5): 3–17.
76. Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, Bukhman YV, Young TA, Charles V, Palfreyman MG. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signalling pathways. *J Neurosci* 2004; 24: 2667–77.
77. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341–74.
78. Kokaia Z, Bengzon J, Metsis M, Kokaia M, Persson H, Lindvall O. Coexpression of neurotrophins and their receptors in neurons of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6711–5.
79. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 1994; 263: 1618–23.
80. Lindholm D, Carroll P, Tzimagiorgis G, Thoenen H. Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1452–60.
81. Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron* 1990; 5: 297–306.
82. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1991; 350: 230–2.
83. Eaton MJ, Whittemore SR. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Exp Neurol* 1996; 140: 105–14.
84. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci* 1995; 15: 7929–39.
85. Zetterstrom TS, Pei Q, Madhav TR, Coppell AL, Lewis L, Grahame-Smith DG. Manipulations of brain 5-HT levels affect gene expression for BDNF in rat brain. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1063–73.
86. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2785–95.
87. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res* 1999; 58: 76–87.
88. Rattiner LM, Davis M, Ressler KJ. Brain-derived neurotrophic factor in amygdala-dependent learning. *Neuroscientist* 2005; 11: 323–33.
89. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 2004; 24: 10099–102.
90. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45: 104–14.
91. Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 186–9.
92. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Brain-derived neurotrophic factor. Mol Psychiatry* 2002; 7: 579–93.
93. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136: 29–37.
94. Braus DF. Ein Blick ins Gehirn; Moderne Bildgebung in der Psychiatrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004; 40–50.
95. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 241–6.
96. Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 136–51.



**OA Dr. med. Lukas Pezawas**

*Dr. Lukas Pezawas, Facharzt für Psychiatrie, ist Leiter der Hauptambulanz, des EEG-Labors und einer Neuroimaging-Forschungsgruppe an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der Univ.-Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien. Während eines mehrjährigen Forschungsaufenthalts am renommierten National Institute of Mental Health in den USA leitete er eine Forschungsgruppe zur Untersuchung der Auswirkungen von Risikogenen auf Hirnentwicklung und -funktion.*

# 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](#)