

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Tilo Kircher

des Fachbereichs Medizin an der Philipps-Universität Marburg

**EPIGENETISCHE MODIFIKATION DES FKBP5-GENS UND
HIRNSTRUKTUR**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Lena Fröhlich aus Northeim

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
14.07.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. I. Nenadić

1. Korreferent: Prof. Dr. J. Schumacher

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Molekulare Grundlagen epigenetischer Mechanismen.....	6
1.2 Relevanz der Epigenetik für Depressionsrisiko und frühkindliche Entwicklung	7
1.3 Einfluss des FKBP5-Gens auf Stresshormonregulation und Depressionsrisiko	9
1.4 Bildgebende Methoden.....	11
1.5 Epigenetik und Bildgebung.....	12
1.6 Fragestellung und Zielsetzung.....	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Studienablauf und Untersuchungskollektiv	16
2.2 Childhood Trauma Questionnaire	19
2.3 Epigenetische Analysen	20
2.4 MRT-Daten Akquisition.....	23
2.4.1 Technische Messparameter.....	23
2.4.2 Qualitätskontrolle.....	24
2.4.3 Vorverarbeitung.....	25
2.5 Statistische Analysen.....	28
3 Ergebnisse	31
3.1 FKBP5-Gen-Methylierung und VBM	31
3.2 FKBP5-Gen-Methylierung und DTI	32
3.3 CTQ-Analysen.....	38

3.3.1	CTQ und FKBP5-Gen-Methylierung	38
3.3.2	CTQ und VBM/DTI.....	38
4	Diskussion	44
4.1	Einordnung der Befunde.....	45
4.1.1	FKBP5-Gen-Methylierung und strukturelle Befunde.....	45
4.1.2	FKBP5-Gen-Methylierung und funktionelle Befunde	48
4.1.3	FKBP5-Genotyp und strukturelle/funktionelle Befunde	50
4.1.4	FKBP5-Gen-Methylierung und Kindheitstrauma	51
4.1.5	Assoziationsstudien zu Kindheitstrauma und Depression	53
4.2	Limitation und Methodenkritik	61
4.3	Forschungsperspektiven und klinische Relevanz.....	64
5	Zusammenfassung	67
5.1	Deutsche Zusammenfassung	67
5.2	Englische Zusammenfassung.....	69
6	Literaturverzeichnis.....	71
7	Anhang	98
7.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer*innen	98
7.2	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

ACC.....	Anterior cingulate cortex (Anteriorer cingulärer Cortex)
BD	Bipolar disorder (Bipolare affektive Störung)
CGI.....	CpG-Insel (CpG-Insel)
CpG	Cytosin-Phosphat-Guanin
CTQ.....	Childhood Trauma Questionnaire
dIPFC	Dorsolateral prefrontal cortex (Dorsolateraler präfrontaler Cortex)
DNA.....	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DTI.....	Diffusion tensor imaging (Diffusions-Tensor-Bildgebung)
EWAS.....	Genome-wide association study (genomweite Assoziationsstudie)
FA.....	Fractional anisotropy (Fraktionale Anisotropie)
fMRT.....	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FWE	Family wise error
GLM.....	Generalized linear model (Generalisiertes lineares Modell)
GR	Glucocorticoidrezeptoren
H	Hypothese
HPA-Achse.....	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IFGO.....	Orbital part of inferior frontal gyrus (Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis)
ILF	Inferior longitudinal fasciculus (Fasciculus longitudinalis inferior)
MDD	Major depressiv disorder (Major Depression)
MRT.....	Magnetresonanztomografie
MVPA	Multivoxel pattern analysis (Multi-Voxel-Musteranalyse)
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROI.....	Region of Interest
SLF.....	Superior longitudinal fasciculus (Fasciculus longitudinalis superior)
SNP	Single nucleotid polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SZ.....	Schizophrenie
TBSS	Tract based spatial statistics (Traktbasierte räumliche Statistik)
TFCE	Threshold Free Cluster Enhancement
TIV.....	Total intracranial volume (Totales intrakranielles Volumen)
VBM.....	Voxel-based morphometry (Voxelbasierte Morphometrie)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – DNA-Methylierung. Die Modifikation der DNA erfolgt durch Übertragung von Methylgruppen auf CpG-Dinukleotide. A = Adenosin, C = Cytosin, G = Guanin, T = Thymin, -CH ₃ = Methylgruppe (modifiziert nach “DNA Methylation Assays“, 2020).	6
Abbildung 2 – Einfluss der Methylierung auf die Genexpression. Aus der Methylierung der Promotorregion resultiert eine Inaktivierung der Expression des zugehörigen Gens (modifiziert nach “DNA Methylation Assays“, 2020).....	7
Abbildung 3 – FKBP51 und das Stresshormonsystem. Das Stresshormonsystem wird durch die Stimulation von Hippocampus und Hypothalamus aktiviert. Am Ende der hormonellen Kaskade entlang der HPA-Achse steht die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol aus der Nebenniere. Über die Bindung von Cortisol an zentrale Glucocorticoid-Rezeptoren wird ein negativer Feedbackmechanismen vermittelt, der einer ungehemmten Freisetzung des Stresshormons entgegenwirkt. FKBP51, kodiert durch das FKBP5-Gen, wirkt in Stresshormonrezeptor-Komplexen als funktioneller Antagonist (modifiziert nach Schmidt et al., 2012).	10
Abbildung 4 – Häufigkeitsverteilung als Histogramm. Grafische Darstellung der Verteilung von Alter und CTQ-Summencore (CTQ Sum) des VBM Samples (N=62). .	18
Abbildung 5 – Screeplot der explorativen Faktorenanalyse. Grafische Darstellung des Eigenwerteverlaufs. Komponenten Nummer 1-3 entsprechen FAC1-3.....	22
Abbildung 6 – Arbeitsschritte der voxelbasierten Morphometrie. Zunächst werden die strukturellen, T1-gewichteten MRT-Bilder auf Inhomogenitäten korrigiert und anhand der Signalintensität in die verschiedenen Gewebeklassen segmentiert. Dann werden die MR-Bilder durch lineare und nichtlineare Normalisierung auf ein Referenzhirn (Template) angepasst. Nach dem spatial smoothing enthält jedes Voxel nicht nur Information über den gewichteten Mittelwert seiner eigenen Intensität, sondern auch der Intensitäten der umliegenden Voxel. Jetzt können die normalisierten geglätteten MR-Bilder in ein statistisches Modell eingespeist werden. Die voxelbasierte Morphometrie ermöglicht die Untersuchung von Volumenschwankungen und/oder Gruppenunterschieden über das gesamte Gehirn Voxel für Voxel (modifiziert nach Kurth et al. 2015).....	26
Abbildung 7 – VBM X Methylierung FKBP5. FAC1, negative Korrelation, Occipitaler Cluster mit 7 Voxeln. Das Fadenkreuz deutet auf den signifikantesten Voxel des Clusters mit $P_{FWE-corr} = 0,02$ (X = 28, Y = -92, Z = -2).....	32
Abbildung 8 – FAC1 x DTI TBSS. Befund im linken Cingulum (Hippocampus), positive Korrelation (Voxelanzahl 46, p = 0,013).....	33

Abbildung 9 – FAC2 x DTI TBSS. Befund in der rechten Radiatio thalami anterior, negative Korrelation (Voxelanzahl 36, $p = 0,038$).....	34
Abbildung 10 – FAC2 x DTI TBSS. Befund im linken Gyrus cinguli (Voxelanzahl 111, $p = 0,021$) und rechten Gyrus cinguli (Cluster Nr. 1: Voxelanzahl 71, $p = 0,001$; Cluster Nr. 2: Voxelanzahl 17, $p = 0,04$; Cluster Nr. 3: Voxelanzahl 12, $p = 0,036$).....	34
Abbildung 11 – FAC2 x DTI TBSS. Befund im linken Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 473, $p = 0,019$) und rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 1769, $p = 0,001$) sowie dem jeweiligen temporalen Anteil (links: Voxelanzahl 399, $p = 0,014$; rechts: Voxelanzahl 1143, $p = <0,001$).....	35
Abbildung 12 – FAC2 x DTI whole-brain. Grafische Darstellung der signifikanten Befunde ($p < 0,05$) der whole-brain Auswertung. Es zeigt sich eine negative Korrelation des FAC2 mit der fraktionalen Anisotropie der weißen Substanz.....	36
Abbildung 13 – FAC3 x DTI TBSS. Befund im linken Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 656, $p = 0,01$) und dessen temporalen Anteil (Voxelanzahl 660, $p = 0,006$) sowie dem temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 17, $p = 0,047$).....	37
Abbildung 14 – VBM X CTQ. Cluster im linken Hippocampus, negative Korrelation, 161 Voxel. Das Fadenkreuz deutet auf den signifikantesten Voxel des Clusters mit $p_{FWE-corr} = 0,046$ (Koordinaten $X = -33$, $Y = 40$, $Z = -6$).....	38
Abbildung 15 – CTQ x DTI TBSS. Befund im rechten Cingulum (Gyrus cinguli), negative Korrelation (Voxelanzahl 65, $p = 0,018$).....	40
Abbildung 16 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im rechten Tractus corticospinalis, negative Korrelation (Cluster 1: Voxelanzahl 103, $p = 0,04$; Cluster 2: Voxelanzahl 54, $p = 0,047$).....	40
Abbildung 17 – CTQ x DTI TBSS. Befund im Forceps major, negative Korrelation, (Voxelanzahl 48, $p = 0,03$).....	41
Abbildung 18 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im linken Fasciculus occipitofrontalis inferior (Cluster 1: Voxelanzahl 354, $p = 0,026$, Cluster 2: Voxelanzahl 28, $p = 0,048$) und rechten Fasciculus occipitofrontalis inferior (Voxelanzahl 27, $p = 0,042$).....	41
Abbildung 19 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im linken Fasciculus longitudinalis inferior (Voxelanzahl 462, $p = 0,024$) und rechten Fasciculus longitudinalis inferior (Cluster 1: Voxelanzahl 116, $p = 0,022$, Cluster 2: Voxelanzahl 30, $p = 0,047$).....	41
Abbildung 20 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im linken Fasciculus longitudinalis superior (Cluster 1: Voxelanzahl 377, $p = 0,035$, Cluster 2: Voxelanzahl 52, $p = 0,045$) und rechter Fasciculus longitudinalis superior (Cluster 1: Voxelanzahl 300, $p = 0,014$, Cluster 2:	

Voxelanzahl 28, $p = 0,049$) sowie dem temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 123, $p = 0,023$)..... 42

Abbildung 21 – CTQ x DTI whole-brain. Grafische Darstellung der signifikanten Befunde ($p < 0,05$) der whole-brain Auswertung. Es zeigt sich eine negative Korrelation des CTQ-Summencores mit der fraktionalen Anisotropie der weißen Substanz..... 43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Deskriptive Statistik. VBM- bzw. DTI-Samples mit Subgruppenverteilung.	18
Tabelle 2 – Darstellung der erklärten Gesamtvarianz der explorativen Faktorenanalyse. Die Komponenten FAC1-3 gehen mit einer kumulativen Varianzaufklärung von 33,50% einher.	21
Tabelle 3 – Rotierte Komponentenmatrix. Extraktionsmethode: Analyse der Hauptkomponenten. Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung.	22
Tabelle 4 – Technische Messparameter der T1- und diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung. Je nach verwendetem Messprotokoll ergeben sich standortspezifische Abweichungen der technischen Messparameter.	24
Tabelle 5 – Übersicht der untersuchten Trakte der DTI-Analysen. Die traktbasierte DTI-Berechnung umfasste neben 20 individuellen Trakten auch eine whole-brain Analyse.	28
Tabelle 6 – Methylierung FKBP5 x VBM. Signifikante Ergebnisse auf FWE peak level und unkorrigierte Trendbefunde (Vx = Voxelanzahl, R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre).	31
Tabelle 7 – Methylierung FKBP5 x DTI TBSS. Signifikante Befunde mit $p < 0,05$ der traktbasierten Auswertung nach Faktorenanalyse (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer; Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, pos = positiv; neg = negativ).	32
Tabelle 8 – Methylierung FKBP5 x DTI whole-brain. Signifikante Befunde mit $p < 0,05$ der whole-brain Auswertung nach Faktorenanalyse (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer, Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, neg = negativ).	33
Tabelle 9 – CTQ x DTI TBSS. Signifikante Befunde der traktbasierten Auswertung mit Bezug auf den CTQ-Summenscore (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer; Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, neg = negativ).	39
Tabelle 10 – CTQ x DTI whole-brain. Signifikante Befunde mit $p < 0,05$ der whole-brain Auswertung mit Bezug auf den CTQ-Summenscore (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer; Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, neg = negativ).	39

1 Einleitung

1.1 Molekulare Grundlagen epigenetischer Mechanismen

Weltweit leiden mehr als 264 Millionen Menschen an einer depressiven Störung (James et al., 2018). Zum aktuellen Zeitpunkt sind 5,0 % der erwachsenen Bevölkerung betroffen (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2022). Die Diagnosestellung einer depressiven Störung erfolgt nach dem internationalen Klassifizierungssystem der ICD-10 symptomorientiert (World Health Organization, 1993). Zu den Hauptsymptomen zählen gedrückte Stimmung, Antriebsmangel, Interessenverlust und Freudlosigkeit (World Health Organization, 1993). Traditionelle ätiologische Modelle der unipolaren Depression (MDD) berücksichtigen sowohl genetische als auch umweltbedingte Risikofaktoren (Dube et al., 2003; Gruebner et al., 2017; Howard et al., 2018; Wray et al., 2018). Die neurobiologischen Korrelate, durch welche diese Risikofaktoren interagieren und Einfluss auf Ätiologie und Krankheitsverlauf nehmen, sind jedoch noch kaum verstanden. Einen vielversprechenden neuen Forschungsansatz auf molekulargenetischer Ebene bietet die Epigenetik (Mill & Petronis, 2007).

Grundlage epigenetischer Prozesse bilden chemische Veränderungen an Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Histonen, die die Genexpression beeinflussen ohne die tatsächliche Basenfolge zu verändern (Berger et al., 2009). Ein wesentlicher molekularer Mechanismus der DNA-Modifikation ist die Methylierung. Dieser Begriff beschreibt die Übertragung von Methylgruppen auf Nukleinbasen an determinierten Positionen der DNA durch DNA-Methyltransferasen (Okano et al., 1999). DNA-Methylierung erfolgt dabei vorrangig an sogenannten CpG-Islands (CGI), die im Gegensatz zum restlichen Genom eine höhere Dichte an CpG-Dinukleotiden (C=Cytosin, p=Phosphat, G=Guanin) aufweisen (siehe Abbildung 1).

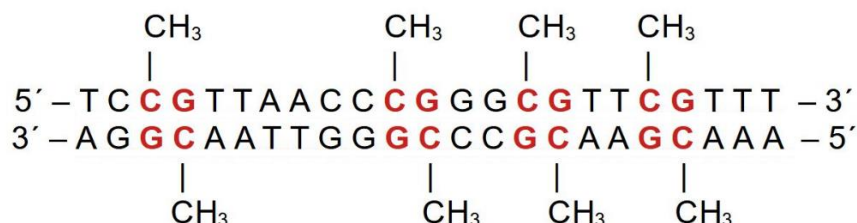


Abbildung 1 – DNA-Methylierung. Die Modifikation der DNA erfolgt durch Übertragung von Methylgruppen auf CpG-Dinukleotide. A = Adenosin, C = Cytosin, G = Guanin, T = Thymin, -CH₃ = Methylgruppe (modifiziert nach "DNA Methylation Assays", 2020).

CGIs finden sich in den Promotorregionen von 40-50% aller menschlichen Gene und sind vorwiegend in den regulatorischen Einheiten von Haushaltsgenen lokalisiert (Nordheim & Knippers, 2018). Wie in Abbildung 2 dargestellt, geht die Methylierung des Promotors mit einem verminderten Ablesen des zugehörigen Genabschnitts und einer reduzierten Genexpression einher (Deaton & Bird, 2011).

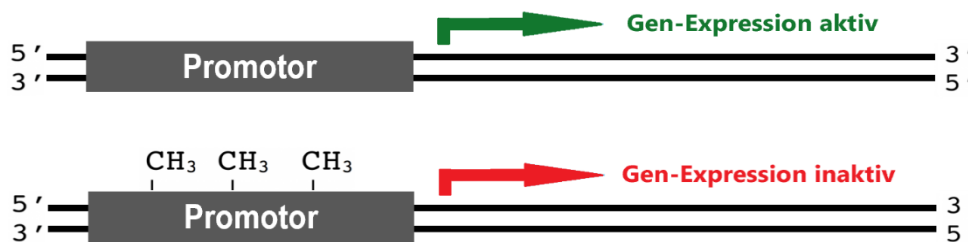


Abbildung 2 – Einfluss der Methylierung auf die Genexpression. Aus der Methylierung der Promotorregion resultiert eine Inaktivierung der Expression des zugehörigen Gens (modifiziert nach "DNA Methylation Assays", 2020).

Da das Grundgerüst der Basen und damit der eigentliche genetische Code im Rahmen epigenetischer Prozesse erhalten bleibt, ist die DNA-Methylierung nicht als genetische Mutation, sondern als Modifikation zu werten. Epigenetische Variationen bieten damit eine mögliche Erklärung für die Beobachtung, dass unterschiedliche Phänotypen aus demselben Genotyp hervorgehen können. So weisen monozygote Zwillinge, obwohl zum Zeitpunkt der Geburt epigenetisch nicht unterscheidbar, im Lauf ihres Lebens deutliche Unterschiede in Gesamtgehalt und Verteilung von Methylgruppen auf (Fraga et al., 2005). Die Methylierungsunterschiede zwischen den Geschwisterpaaren gehen mit abweichenden Genexpressionsprofilen einher (Fraga et al., 2005) und können unter anderem auch in Genen detektiert werden, die mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind (Mill et al., 2006; Petronis et al., 2003).

1.2 Relevanz der Epigenetik für Depressionsrisiko und frühkindliche Entwicklung

Die Epigenetik fand als molekulargenetischer Mechanismus mit Relevanz für Krankheitsentstehung und -entwicklung zunächst Eingang in die onkologische Forschung und gilt als Grundlage ätiologischer Überlegung zum An- und Abschalten von Onkogenen (Seisenberger et al., 2013). Inzwischen konnten epigenetische

Modifikationen auch bei manifesten psychiatrischen Störungsbildern festgestellt werden. So detektiert eine große epigenomweite Assoziationsstudie (EWAS) aus dem Jahr 2016, die 1714 Proband*innen einschloss, deutliche Methylierungsunterschiede zwischen Schizophrenie-Patienten*innen und gesunden Kontrollen (Hannon et al., 2016). Für das Krankheitsbild der MDD fehlen vergleichbare epigenetische Studien. Es fällt jedoch auf, dass eine wachsende Zahl psychosozialer und chemischer Umwelteinflüsse, die bisher als Risikofaktoren für die Entwicklung einer depressiven Störung galten, zugleich mit epigenetischen Veränderungen assoziiert werden können. Hierzu zählen neben einer vermehrten Stressexposition durch Kindheitstraumata (Klengel & Binder, 2013) eine städtische Erziehung (Lopizzo et al., 2015), das Aufwachsen in einem Waisenhaus oder einer vergleichbaren staatlichen Institution (Naumova et al., 2012), der sozioökonomische Status gemessen an der beruflichen Tätigkeit des Vaters, dem Zugang zu Sanitäreinrichtungen und dem zur Verfügung stehenden Wohnraum (Borghol et al., 2012), Aspekte der Ernährung (Anderson et al., 2012; Cooney et al., 2002; Waterland & Jirtle, 2004) und die Einnahme verschiedener Medikamente und Drogen, darunter Metamfetamine (Numachi et al., 2004) und Cannabis (Lopizzo et al., 2015). In Zusammenschau der Befunde lässt sich postulieren, dass umweltbedingte epigenetische Mechanismen wie die DNA-Methylierung über die Regulierung des Genexpressionsprofils Einfluss auf Phänotyp und Krankheitsdisposition nehmen (Szyf, 2009). Im ätiologischen Modell der MDD kann die Epigenetik damit als Bindeglied zwischen Genetik und Umwelt verstanden werden.

Epigenetische Modifikationen mit Krankheitsrelevanz reagieren besonders empfindlich auf umweltbedingte Faktoren des frühen Lebens (Borghol et al., 2012). Traumatische Ereignisse in der Kindheit gelten daher nicht nur als wichtigster vermeidbarer Risikofaktor für die Entwicklung psychiatrischer Störungsbilder (Shonkoff et al., 2009) und werden mit ungünstigen Krankheitsverläufen und geringerem Behandlungserfolg in Verbindung gebracht (Nanni et al., 2012), sondern sind auch mit langanhaltenden Unterschieden in der DNA-Methylierung vergesellschaftet (Klengel & Binder, 2013). Die ersten Hinweise für den signifikanten Zusammenhang zwischen frühkindlicher Stressexposition und DNA-Methylierung fanden sich im Maus- und Rattenmodell (Murgatroyd et al., 2009; Weaver et al., 2004). Bei den Versuchstieren ist vermehrte Fürsorge der Muttertiere gegenüber ihren Nachkommen gemessen an vermehrte Pflege-, Leck- und Stillzeit mit epigenetischen Alterationen in der Promotorregion eines hippocampalen Glucocorticoidrezeptor (GR) assoziiert. Im Weiteren geht das Ausmaß an mütterlicher Fürsorge bei Ratten und Mäusen mit Veränderungen der Transkriptionsfaktor-Bindung an den GR-Promotor, der GR-Expression und der

Empfindlichkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) auf Stress einher. Die genannten Veränderungen treten in den ersten Lebenswochen auf, sind durch Cross-fostering (Fremdpflege) reversibel und bleiben bis in das Erwachsenenalter bestehen (Weaver et al., 2004). Auch beim Menschen sind stressbelastete Erfahrungen in der frühen Kindheit mit abweichenden Methylierungsmustern in Glucocorticoidrezeptor-Genen assoziiert. So berichteten McGowan et al. in einer Post-Mortem-Studie, die Suizidopfer mit stattgehabten Missbrauchserfahrungen und Verstorbene ohne traumatisierende Kindheitserfahrungen einschloss, von einer Hypermethylierung in der Promotorregion des zentralen GR-Gens NR3C1 bei den misshandelten Proband*innen. Auch hier ging die Hypermethylierung des GR-Gens mit einer verminderten Expression von GR-mRNA einher (McGowan et al., 2009).

Zusammenfassend verweisen die genannten Befunde auf eine Korrelation zwischen frühkindlicher Stressexposition und epigenetischen Modifikationen, verdeutlichen die Relevanz dieses Zusammenhangs für die Modulation des Depressionsrisikos und betonen die zentrale Rolle von Genen der HPA-Achse für die Ätiologie affektiver Störungen.

1.3 Einfluss des FKBP5-Gens auf Stresshormonregulation und Depressionsrisiko

Ein Gen, das sowohl mit der Stressregulation über die HPA-Achse als auch mit der MDD assoziiert werden kann, ist das FKBP5-Gen. Das FKBP5-Gen kodiert für das Protein FKBP51, ein Ko-Chaperon, das im Stresshormonrezeptor-Komplex als funktioneller Antagonist wirkt (Binder, 2009).

Das Stresshormonsystem wird durch die Stimulation von Hirnregionen wie dem Hippocampus oder dem Hypothalamus aktiviert und führt über die hormonelle Kaskade der HPA-Achse zu einer vermehrten Ausschüttung des Stresshormons Cortisol aus der Nebennierenrinde (siehe Abbildung 3). Die vielseitigen Effekte von Cortisol werden über Glucocorticoidrezeptoren (GR) vermittelt. Dabei sind GR nicht nur in der Peripherie lokalisiert, sondern finden sich auch in Zellen des zentralen Nervensystems. Das limbische System verfügt über eine besonders hohe Glucocorticoidrezeptordichte. Es

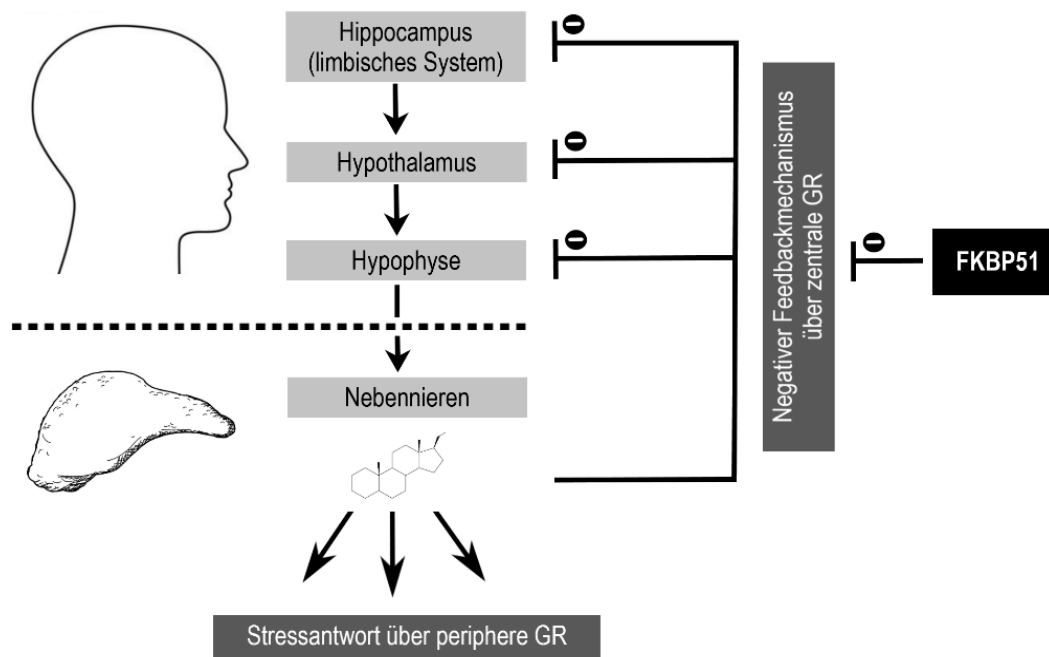


Abbildung 3 – FKBP51 und das Stresshormonsystem. Das Stresshormonsystem wird durch die Stimulation von Hippocampus und Hypothalamus aktiviert. Am Ende der hormonellen Kaskade entlang der HPA-Achse steht die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol aus der Nebenniere. Über die Bindung von Cortisol an zentrale Glucocorticoid-Rezeptoren wird ein negativer Feedbackmechanismus vermittelt, der einer ungehemmten Freisetzung des Stresshormons entgegenwirkt. FKBP51, kodiert durch das FKBP5-Gen, wirkt in Stresshormonrezeptor-Komplexen als funktioneller Antagonist (modifiziert nach Schmidt et al., 2012).

sind diese zentralen Rezeptoren, die den negativen Feedbackmechanismus der HPA-Achse vermitteln. Das Ko-Chaperon FKBP51 vermindert im Glucocorticoidrezeptor-Komplex die Affinität der zentralen Steroidrezeptoren für Cortisol. Dadurch wird die Kontrolle des Stresshormonsystems durch den negativen Feedbackmechanismus blockiert. Die Folge ist eine überschießende Stressantwort (Binder, 2009; Zannas et al., 2016).

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass akuter Stress zu einer Erhöhung der FKBP51-Expression in einer Reihe von Hirnarealen führt, die dem limbischen System zuzuordnen sind und nicht nur für die Regulation des Stresssystems, sondern auch für psychiatrische Erkrankungen von Bedeutung sind (Scharf et al., 2011). Bei FKBP5-Knockout-Mäusen kann eine deutlich abgeschwächte Reaktion auf Stress nachgewiesen werden. Tiere mit deaktiviertem FKBP5-Gen verfügen über niedrigere basale Cortisolspiegel und zeigen eine effektivere Erholung nach einem akuten Stressreiz (Hartmann et al., 2012). Humangenetische Studien konnten belegen, dass

Polymorphismen des FKBP5-Gens nicht nur die Expression von FKBP51, sondern auch die Stressreaktion von Neugeborenen (Luijk et al., 2010) und das Risiko, im späteren Leben an einer Depression zu erkranken, modulieren (Appel et al., 2011; Kohrt et al., 2015; VanZomeren-Dohm et al., 2015; Zimmermann et al., 2011). Gen-Umwelt-Interaktionen sind dabei auch hier von Relevanz. So konnte gezeigt werden, dass der FKBP5-Risiko-Allel-Status im Falle einer Exposition mit frühkindlichen Traumata mit einem erhöhten Depressionsrisiko im Erwachsenenalter sowie im Falle einer Erkrankung mit einer stärkeren Ausprägung der depressiven Symptomatik einher geht (Appel et al., 2011). Klengel und Binder diskutierten hierbei die Rolle epigenetischer Mechanismen als mögliches neurobiologisches Korrelat auf molekularer Ebene. So konnten die beiden Wissenschaftler bei FKBP5-Risikoallelträger*innen, die in ihrer Kindheit Missbrauch erfahren hatten, eine DNA-Demethylierung des Glucocorticoid-Response-Elementen innerhalb des FKBP5-Locus nachweisen. Diese DNA-Demethylierung resultierte wiederum in langfristigen Veränderung der FKBP5-Transkription und GR-Resistenz mit der Folge einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse (Klengel & Binder, 2013). Die Ergebnisse decken sich mit jüngsten Befunden von Tozzi et al. aus dem Jahr 2018, wonach Kindheitstraumata bei MDD-Patient*innen mit dem Hochrisiko-T-Allel-Status mit Hypomethylierung im FKBP5-Gen in Verbindung gebracht werden können (Tozzi et al., 2018). Die Befunde lassen vermuten, dass der Einfluss des FKBP5-Gens auf Stresshormonregulation und Depressionsrisiko möglicherweise über epigenetische Mechanismen vermittelt wird.

1.4 Bildgebende Methoden

Zeitgemäße hirmorphometrische Studien bedienen sich zumeist der Magnetresonanztomografie (MRT) als bildgebendes methodisches Mittel. Die Stärke der MRT besteht darin, dass je nach Fragestellung über die sorgfältige Auswahl der Messparameter Bilder mit unterschiedlichen Gewebekontrasten erstellt werden können (Stöcker & Shah, 2007). Für das Hirnparenchym ist die am häufigsten verwendete Bildgebungssequenz die T1-Gewichtung. Die Repetitionszeit und die Echozeit werden dabei so gewählt, dass das untersuchte Gewebe vor allem durch die T1-Relaxationszeit differenziert wird (Gaser, 2016).

Im Rahmen bildgebender Studien kann zwischen einer Auswahl verschiedener MRT-Modalitäten gewählt werden. Die gängigsten Modalitäten sind die voxelbasierte

Morphometrie (VBM), die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und die funktionelle Bildgebung (fMRT).

Die voxelbasierte Morphometrie ermöglicht die Untersuchung von Volumenschwankungen innerhalb einer Kohorte oder zwischen mehreren Gruppen. Die Analyse erfolgt Voxel für Voxel über das gesamte Gehirn mit einer hohen regionalen Spezifität und ohne, dass vorab eine genaue Region of Interest (ROI) definiert werden muss. VBM verwendet dafür T1-gewichtete MR-Aufnahmen (Ashburner & Friston, 2000, 2001).

Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) kommen hingegen diffusionsgewichtete Bilder zur Anwendung, um die strukturelle Integrität der weißen Substanz zu untersuchen (Basser et al., 1994). Hierbei wird die fraktionale Anisotropie (FA) als Maß für die Gerichtetheit der Diffusion von Wasserstoffmolekülen herangezogen. Eine FA = 0 entspricht einer isotropen Diffusion, das heißt wie die Brownsche Molekularbewegung in jede Richtung mit der gleichen Wahrscheinlichkeit. Eine FA = 1 beschreibt die Diffusion in eine einzige Richtung (Mori & Zhang, 2006). Im Gehirn ist die FA dort hoch, wo viele stark myelinisierte Axone in eine Richtung ziehen. Um Schnittbilder für die DTI-Analysen zu erhalten, werden die ermittelten FA-Werte pro Voxel mittels Graustufen dargestellt (Mori & Zhang, 2006). Physiologisch nimmt die FA im Alter ab (Madden et al., 2007).

Seit 20 Jahren werden mittels MRT auch funktionelle Untersuchungen am Gehirn durchgeführt. Bei der funktionellen MRT ist das gebräuchlichste Verfahren die BOLD-fMRT. Dabei macht sich der Anwender den Einfluss des Oxygenierungsgrads des Hämoglobins auf die MRT-Untersuchung zunutze, um Hirnaktivität abzubilden (F. Schneider & Fink, 2013). Vor allem die Neurologie und Neuropsychologie profitierten von den Möglichkeiten der fMRT. Beispielweise konnten mittels fMRT-Analysen im Vergleich von MDD-Patient*innen mit gesunden Kontrollpersonen deutliche und zum Teil chronifizierte Unterschiede im Hirnstoffwechsel nachgewiesen werden (Beauregard et al., 1998; L. Wang et al., 2012).

1.5 Epigenetik und Bildgebung

Zahlreiche Studien belegen, dass traumatisierende Erfahrungen in der Kindheit mit hirmorphologischen Korrelaten bei affektiven Störungen assoziiert sind (Teicher & Samson, 2016). Strukturelle und funktionelle Effekte im limbischen System treten dabei

auch unabhängig vom klinischen Phänotyp auf. So können Alterationen des Hippocampus, der Amygdala und des Gyrus cinguli, die ursprünglich psychiatrischen Erkrankungen zugeschrieben wurden, gleichermaßen bei misshandelten Personen ohne Psychopathologie nachgewiesen und damit als direkte Folge der frühen Traumatisierung verstanden werden (Dannlowski et al., 2012).

Die neurotoxischen Schäden durch Stress sind auf zellulärer Ebene nachvollziehbar. Dexamethason-Exposition bewirkt bei multipotenten humanen hippocampalen Progenitorzellreihen eine Verringerung der Zellproliferation und der neuronalen Differenzierung (Anacker et al., 2011). Bei Ratten führt eine Vernachlässigung der Jungen während der Aufzucht durch die Muttertiere zu abweichenden Methylierungsmustern in zentralen Genen, die mit der Synaptogenese in Verbindung gebracht werden (Garrett & Weiner, 2009; McGowan et al., 2011). Daraus lässt sich ableiten, dass auch epigenetische Größen, die als Bindeglied zwischen Genetik und Umwelt verstanden werden und wiederholt mit traumatisierenden Lebenserfahrungen in Verbindung gebracht werden konnten, mit hirnmorphologischen Korrelaten einhergehen könnten. Im Jahr 2019 griffen Ding und Dai diese Überlegung in ihrer Betrachtung der neuen Forschungsaspekte zum Thema Stress und Depression auf. Den beiden Wissenschaftlern zufolge könnten umweltbedingte epigenetische Modifikationen in Risiko-Genen durch langanhaltende Effekte auf die Genexpression strukturelle und funktionelle Alterationen bewirken, die ihrerseits das Depressionsrisiko modulieren (Ding & Dai, 2019).

In Hinblick auf die neurotoxische Wirkung von Stress ist das FKBP5-Gen in seiner Schlüsselposition in der Stresshormonregulation von besonderem Interesse für hirnmorphologische Betrachtungen. Eine durch Kindheitstraumata vermittelte Hypomethylierung des FKBP5-Gens könnte über die vermehrte Genexpression von FKBP51 und die damit einhergehenden überschießende Ausschüttung von Stresshormonen eine schädigende Wirkung auf das Gehirn vermitteln, die schlussendlich die Manifestation einer MDD bedingt. Tatsächlich betont Qiu et al. die Rolle von FKBP5 für die neuronale synaptische Plastizität. In ihrer Studie aus dem Jahr 2019 korrelierte eine verringerte Langzeitpotenzierung, ein für Lernen und Gedächtnis häufig benutzter zellulärer Indikator, bei FKBP5-Knockout-Mäusen mit Veränderungen in glutamatergen und GABAergen Signalwegen, die mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert werden können (Qiu et al., 2019).

Im Rahmen des Epigenetic Imagings untersucht eine wachsende Anzahl von Studien den direkten Zusammenhang zwischen epigenetischen Messgrößen und

hirnmorphologischen Parametern unter Berücksichtigung struktureller, diffusionsgewichteter und funktioneller MRT-Bildgebung. Zu den bisher untersuchten psychiatrischen Störungsbildern gehören Depression, Schizophrenie (SZ), Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), Suizidalität und Alkoholkonsumstörung (Wheater et al., 2020). MDD-Kandidatengene, für die in Neuroimaging-Studien bereits Assoziationen zwischen epigenetischen und hirnmorphologischen Parametern nachgewiesen wurden, sind neben FKBP5 CACNA1c, SLC6A4, BDNF und TECS (Wheater et al., 2020). Die meisten Studien im Bereich des Epigenetic-Imaging widmen sich dabei der funktionellen Untersuchung des Gehirns. Methylierungsunterschiede in Kandidatengenen konnten dabei wiederholt mit abweichenden Hirnaktivitätsparametern des limbischen Systems (Frodl et al., 2015; Ismaylova et al., 2018; Nikolova et al., 2014; Puglia et al., 2015; I. Schneider et al., 2018; Swartz et al., 2017; Ziegler et al., 2015) und des präfrontalen Cortex (Moser et al., 2015; Ursini et al., 2011; Ursini et al., 2016; Walton et al., 2014) assoziiert werden. Wissenschaftliche Arbeiten, die den Einfluss epigenetischer struktureller Hirnparameter beleuchten, sind weniger geläufig. Bekannte VBM-Analysen, die auf einen Zusammenhang epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens und hirnmorphologischer Variationen hindeuten, befassten sich ausschließlich mit stress-assoziierten Phänotypen wie der MDD (Tozzi et al., 2018), der PTBS (Klengel et al., 2013) und dem Cushing-Syndrom (Resmini et al., 2016). Der Einfluss differenter Methylierungskonzentrationen des FKBP5-Gens auf diffusionsgewichtete Messgrößen wurde bisher nicht untersucht und ist daher weitestgehend unklar. In den letzten Jahren befassen sich zwar eine Reihe südkoreanischer DTI-Studien mit epigenetischen Variationen verschiedener Kandidatengenen bei MDD-Patient*innen. Assoziationen zwischen Methylierungskonzentrationen und Messgrößen der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung wurden bisher jedoch nur in Promotor-Regionen des BDNF-Gens (S. Choi et al., 2015), des SCL6A4-Gens (Won et al., 2016) und des TESC-Gens (K.-M. Han, Won, Kang et al., 2017) untersucht und bestätigt.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Zusammenfassend konnten in den letzten Jahren eine wachsende Anzahl von bildgebenden Studien signifikante Assoziationen zwischen DNA-Methylierung und Gehirnstruktur und/oder -funktion bei psychiatrischen Störungsbildern aufdecken. Trotz seiner zentralen Rolle für die Stresshormonregulation befassen sich jedoch nur wenige Studien mit dem direkten Einfluss epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens auf

die Hirnstruktur. Bisherige Publikationen zur VBM untersuchen im Fall-Kontroll-Design manifeste psychiatrische Störungsbilder und schließen MDD- und PTBS-Patient*innen ein. Bildgebende Studien, die sich mit subklinischen Aspekten abweichender FKBP5-Gen-Methylierung auseinandersetzen, liegen nicht vor. Auch der Einfluss der FKBP5-Methylierungskonzentration auf hirnstrukturelle Parameter der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung ist weitestgehend unklar. Um unabhängig vom Interaktionseffekten der Diagnose eine Aussage über den Einfluss der Epigenetik auf Hirnstruktur und Depressionsrisiko treffen zu können, untersucht die vorliegende Arbeit ein gesundes Risikosample. Die ersten beiden Hypothesen (H) lauten:

H1: Die Methylierung im FKBP5-Gen korreliert mit dem Volumen der grauen Substanz.

H2: Die Methylierung im FKBP5-Gen korreliert mit der strukturellen Integrität der weißen Substanz.

Die Befunde von Dannlowski et al. aus dem Jahr 2012 verdeutlichen, dass strukturelle und funktionelle Effekte im limbischen System unabhängig vom klinischen Phänotyp als direkte Folge früher Traumatisierung auftreten. Stressbedingte Hypomethylierungen des FKBP5-Gens wurden hingegen vorrangig bei MDD-Patient*innen mit Risikoallel-Status beschrieben. Es ist zu prüfen, ob auch in unserem Sample, bestehend aus 62 gesunden Probandinnen, frühkindliche Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch mit Demethylierung im FKBP5-Gen einhergehen und hirnstrukturelle Veränderungen im limbischen System bedingen. Die dritte Hypothese gliedert sich daher in zwei Unterpunkte, die wie folgt formuliert sind:

H3.1 Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch in der Kindheit sind mit einer Hypomethylierung im FKBP5-Gen assoziiert.

H3.2 Frühkindliche Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch korrelieren mit dem Volumen der grauen Substanz bzw. mit der Integrität der weißen Substanz im limbischen System.

2 Material und Methoden

2.1 Studienablauf und Untersuchungskollektiv

Im Rahmen des DFG-geförderten FOR2107-Projekts wurde aus einer Gesamtheit von über 2000 Studienteilnehmer*innen eine Stichprobe von 66 weiblichen, gesunden Probandinnen ausgewählt und umfassenden epigenetischen Analysen unterzogen. Bei der FOR2107 handelt es sich um eine Längsschnittstudie der DFG-Forschergruppe 2107 mit dem Titel "Neurobiology of affective disorders: A translational perspective on brain structure and function" (<http://www.for2107.de>). Die Genehmigung der Studie erfolgte am 07.02.2014 durch die Ethikkommissionen des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Aktenzeichen 07/2014). Die Rekrutierung der Proband*innen begann im Herbst 2014 und erfolgte multizentrisch via Printmedien sowie Inter- und Intranet der Universitätskliniken für Psychiatrie und Psychotherapie in Marburg und Münster. Der Studienaufruf der FOR2107 richtete sich an Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Gesucht wurden nicht nur gesunde Studienteilnehmer*innen ohne psychiatrische Vorerkrankung, sondern auch Patient*innen, die aktuell oder in der Vergangenheit an einer Depression, bipolaren Störung, Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung erkrankt sind bzw. waren. Als Ausschlusskriterien wurde ein verbaler Intelligenzquotient (IQ) < 80, MRT-Inkompatibilität (z.B. bedingt durch metallene Fremdkörper, Klaustrophobie oder Schwangerschaft), schwere neurologische Erkrankungen (Krampfleiden, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Demenz und Schädel-Hirn-Trauma), sonstige Systemerkrankungen (u.a. Krebsleiden, autoimmunologische Prozesse und chronisch-entzündliche Erkrankungen) und Substanzabhängigkeit definiert. Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor der Studienteilnahme über ein Telefonscreening überprüft.

Im Zuge der Datenerhebung durchlief jede*r Proband*in ein semi-strukturiertes klinisches Interview zur Diagnostik psychischer Störungen nach DSM-IV-TR (SKID-I) (Wittchen et al., 1997). Die Studienteilnahme umfasste darüber hinaus eine 45-minütige neuropsychologische Testung, eine 45-minütige MRT-Messung sowie eine Blutentnahme und die Abgabe weiterer biologischer Proben wie Speichel, Urin, Stuhl und Haar. Jede*r Proband*in bearbeitete eine Batterie von Fragebögen, die unter anderem den Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) einschloss. Die Pseudonymisierung der Test- und Messergebnisse erfolgt numerisch. Die Studienteilnahme wurde mit 50 Euro vergütet.

Die Zusammensetzung des Risikosamples erfolgte im Rahmen des FOR2107 Projekt aus einer Stichprobe von 66 Studienteilnehmerinnen ohne psychiatrische Störung. Um das Depressionsrisiko in der Kohorte abzubilden, erfolgte die Auswahl der Probandinnen unter Berücksichtigung einer ausgewogenen Verteilung der drei Subgruppen „Gesund ohne Risiko“, „Gesund mit genetischem Risiko“ und „Gesund mit Umweltrisiko“. Die zur Kategorisierung notwendigen Informationen wurden mittels Selbstreport bzw. CTQ-Fragebogen erhoben. Ein genetisches Risiko galt als gesichert, wenn mindestens ein Angehöriger ersten Grades an einer psychiatrischen Störung (MDD, BD oder SZ) erkrankt war und behandelt wurde. Dies schloss Eltern, Geschwister und leibliche Kinder ein. Als „Umweltrisiko“ wurde die Überschreitung des Schwellenwerts in mindestens zwei CTQ-Subskalen definiert. Die Schwellenwerte wurden nach Walker et al. individuell für jede der fünf Misshandlungsformen festgelegt und sind gängige Praxis im aktuellen Forschungskontext: Emotionaler Missbrauch (EM) ≥ 10 , Körperlicher Missbrauch (KM) ≥ 8 , Sexueller Missbrauch (SM) ≥ 8 , Emotionale Vernachlässigung (EV) ≥ 15 , Körperliche Vernachlässigung (KV) ≥ 8 (Walker et al., 1999). Die Verwendung des Risikosamples für unserer epigenetischen Analysen begrenzt zwar die Untersuchung auf weibliche Probandinnen, minimiert jedoch mögliche Geschlechtereffekte in einer ohnehin begrenzten Stichprobe. Da sich die Händigkeit morphometrisch nicht signifikant hinsichtlich der Hirnsymmetrien der grauen Substanz unterscheiden (Ocklenburg et al., 2016), umfasst die betrachtete Kohorte sowohl Rechts- als auch Linkshänderinnen.

Von den 66 Probandinnen des ursprünglichen Samples mussten im Verlauf sieben Teilnehmerinnen ganz oder teilweise von den Analysen ausgeschlossen werden. So waren vier Probandinnen nicht mitteleuropäischer Abstammung. Ihre Daten fanden in Hinblick auf den unklaren Effekt der Herkunft auf das Epigenom keinen Eingang in die nachfolgenden Berechnungen. Drei weitere Probandinnen konnten bei fehlenden bzw. fehlerhaften diffusionsgewichteten Bilddateien nicht in die späteren DTI-Analysen einbezogen werden.

Letztendendes ergab sich für die VBM-Analysen eine Gesamtstichprobe von $N = 62$ Probandinnen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 31,0 Jahren. Das VBM-Sample beinhaltete dabei 25 Probandinnen ohne Risiko, 18 Probandinnen mit genetischem Risiko und 19 Probandinnen mit Umweltrisiko. Nach individuellem Schwellenwert der CTQ-Subskalen lag bei 17 der insgesamt 62 Probandinnen des VBM-Samples ein emotionaler Missbrauch vor. 19 Teilnehmerinnen waren körperlich, vier sexuell missbraucht worden. Den Schwellenwert für emotionale Vernachlässigung erreichten 13 Probandinnen. 18 Versuchspersonen hatten in ihrer

Kindheit körperliche Vernachlässigung erfahren. Die Stichprobe für die DTI-Berechnungen umfasste N = 59 Probandinnen. Das Alter lag auch hier zwischen 18 und 50 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 30,9 Jahre. Da es sich bei allen DTI-Dropouts um Probandinnen ohne genetisches oder umweltbedingtes Risiko handelte, setzten sich die Subgruppen des DTI-Samples wie folgt zusammen: 22 Probandinnen ohne Risiko, 18 Probandinnen mit genetischem Risiko und 19 Probandinnen mit Umweltrisiko. Tabelle 1 und Abbildung 4 bieten eine detaillierte Aufschlüsselung der deskriptiven Statistik des VBM- bzw. DTI-Samples inklusive der statistischen Verteilung des Alters des CTQ-Summenwerts

Tabelle 1 – Deskriptive Statistik. VBM- bzw. DTI-Samples mit Subgruppenverteilung.

		VBM-Sample	DTI-Sample
N		62	59
Subgruppen	Gesund, ohne Risiko	25	22
	Gesund, genetisches Risiko	18	18
	Gesund, Umweltrisiko	19	19
Alter	Mittelwert	31,0	30,9
	Standardabweichung	9,6	9,4
	Varianz	91,1	88,5
	Minimum	18	18
	Maximum	50	50
CTQ Sum	Mittelwert	36,4	36,6
	Standardabweichung	11,5	11,8
	Varianz	132,9	138,7
	Minimum	25	25
	Maximum	73	73

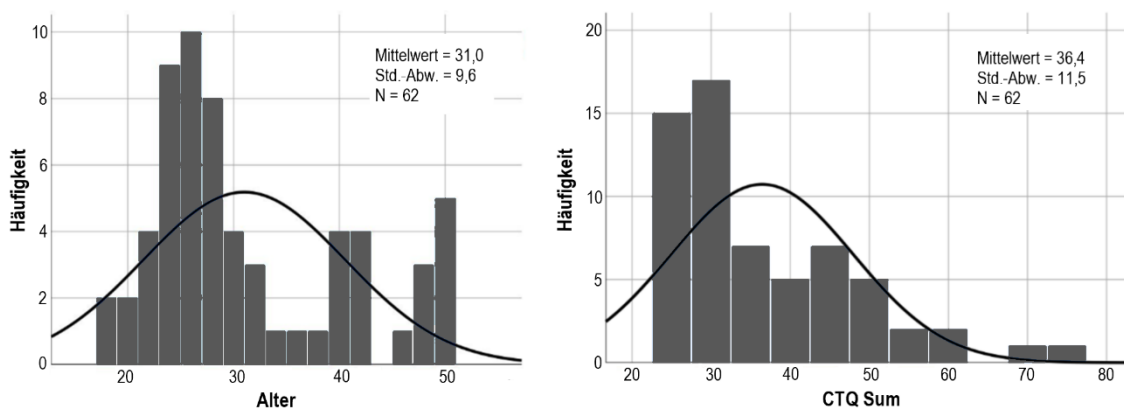


Abbildung 4 – Häufigkeitsverteilung als Histogramm. Grafische Darstellung der Verteilung von Alter und CTQ-Summencore (CTQ Sum) des VBM Samples (N=62).

2.2 *Childhood Trauma Questionnaire*

Zur retropektiven Erfassung traumatisierender Erfahrungen in der Kindheit sowie zur Definition des Umweltrisikos verwendeten wir den Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Die Originalfassung des Fragebogens in englischer Sprache wurde 1998 von Bernstein und Fink entwickelt. Sie umfasst 70 Items und erfasst in fünf Subskalen körperlichen, sexuellen und emotionalen Missbrauch sowie körperliche und emotionale Vernachlässigung (Bernstein & Fink, 1998). Die englische Kurzversion des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ-SF), die alle Misshandlungsformen der Originalversion aus 1998 mit nur 25 Items abbildet (Bernstein et al., 2003), beinhaltet drei zusätzliche Fragen, die die Tendenz zur Bagatellisierung und Verleugnung erfassen (Bernstein et al., 1994). Im Behandlungs- und Forschungskontext hat sich die Kurzversion aufgrund der besseren ökonomischen Handhabung bei vergleichbar guten psychometrischen Eigenschaften gegenüber dem längeren Original durchgesetzt (Bader et al., 2009). Die deutschsprachige Fassung des CTQ-SF wurde anhand psychiatrischer Patient*innen (Bader et al. 2009; Wingefeld et al. 2010) und einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe teststatistisch überprüft (Klinitzke et al., 2012) und kann bei übereinstimmender dimensionaler Struktur und zufriedenstellenden psychometrischen Eigenschaften als Äquivalent zur englischsprachigen Originalversion angesehen werden (Bader et al., 2009).

Wie das englische Original differenziert auch die deutschsprachige Kurzversion des CTQ fünf Unterformen des Missbrauchs: Körperlicher, sexueller und emotionaler Missbrauch sowie körperliche und emotionale Vernachlässigung. Jede dieser Subskalen sind fünf Items zugeordnet. Es handelt sich um Fragen, die der Proband auf einer fünfstufigen Likert-Skala beantwortet, die von „überhaupt nicht“ (1) bis „sehr häufig“ (5) reicht. Damit können pro Subskala 5 bis 25 Punkte erreicht werden. Durch Aufsummierung der Subskalen wird der CTQ-Summenwert bestimmt, dessen valider Wertebereich sich zwischen 5 und 125 Punkten bewegt. Niedrige Werte stehen dabei für ein geringes, hohe Werte für ein größeres Ausmaß an Misshandlung und Vernachlässigung.

2.3 Epigenetische Analysen

Die Extrahierung der Methylierungskonzentrationen erfolgte durch die wissenschaftlichen Mitarbeiter des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim und dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn. Die kooperierenden Institute nutzten den Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip zur Extrahierung der Methylierungskonzentrationen aus dem Vollblut der teilnehmenden Probandinnen. Das Array ermöglicht die Analyse der DNA-Methylierung an über 850.000 CpG-sites des menschlichen Genoms und deckt dabei 99% der Gene ab, die in der öffentlichen RefSeq-Datenbank gelistet sind. Um den Methylierungsstatus an einer CpG-Site anhand der Anteile methylierter und unmethylierter Allele zu ermitteln, kamen im Rahmen der komplexen chipbasierten Analysen methylierte und unmethylierte Sonden sowie eine Fluoreszenzfärbung zum Einsatz (McCartney et al., 2016).

Der Methylierungsstatus wurde im Rahmen unserer Analysen als m-Wert erhoben und verarbeitet. Methylierung kann jedoch grundsätzlich auch als β -Werte dargestellt werden. β -Werte treffen prozentuale Aussagen über den methylierten Allel-Anteil an einer CpG-Site und umfassen einen Wertebereich zwischen 0 und 1. Sie sind damit anschaulicher und einfacher zu interpretieren. M-Werte sind log-transformierte β -Werte. Ihr Wertebereich liegt zwischen -1 und +1. M-Werte gelten als statistisch valider, weisen eine bessere Verteilung auf und eignen sich um besonders kleine oder große Unterschiede in Messgrößen abzubilden (Du et al., 2010).

Der Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip führt insgesamt 53 CpG-sites innerhalb des FKBP5-Gen-Lokus. Letztendlich fanden jedoch nur 32 dieser 53 Methylierungswerte Berücksichtigung bei den geplanten Berechnungen. 21 CpG-Sites wurden über die Filterkriterien „DropLociWithSNPs“ und „Varianz <20%“ von den weiteren Analysen ausgeschlossen, da diese entweder in der unmittelbaren Umgebung eines bekannten genetischen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) lokalisiert waren oder eine Varianz <20% im Subgruppenvergleich aufwiesen. „DropLociWithSNPs“ kontrolliert für genotypische Effekte. Das Filterkriterium „Varianz <20%“ bedingt, dass nur Methylierungsmuster mit Relevanz für das Depressionsrisiko berücksichtigt werden.

Um die Validier- und Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und dem Problem des multiplen Testens zu begegnen, waren bei 32 Einzelwerten vor Beginn der Analysen weitere Schritte der Datenreduktion nötig. Wir wählten ein zweigleisiges

Vorgehen, um die Anzahl der Berechnungen zu limitieren: Ein Kandidatenepigen-Ansatz nach Literaturrecherche und die explorative Faktorenanalyse.

Die detaillierte Durchsicht der aktuellen Literatur zeigte, dass Untersuchungen zum direkten Zusammenhang von epigenetischen Modifikationen des FKBP5-Gens und Hirnstruktur vorrangig Bezug auf CpG-sites nehmen, die in oder um Intron 7 lokalisiert sind (K.-M. Han, Won, Sim et al., 2017; Klengel et al., 2013; Tozzi et al., 2018). Intron 7 beinhaltet das GR Response Element, eine Promotorregion, die die Gentranskription des zugehörigen Glucocorticoidrezeptors steuert. In einer Region +/- 100 Basenpaare um Intron 7 standen auf dem gewählten Array drei CpG-Sites zur Verfügung: cg16005389, cg16052510 und cg22363520. cg16005389 und cg16005389 sind im Bereich von SNPs lokalisiert und kamen für die weiteren Analysen daher nicht in Betracht. Es verblieb cg22363520, die auf Grundlage der Literatur am Ende trotz einer Varianz <20% im Subgruppenvergleich als Kandidatenepigen ausgewählt wurde.

Im Zuge der Datenreduktion erfolgte neben dem Kandidatenepigen-Ansatz nach Literaturrecherche eine explorative Faktorenanalyse. Die Faktorenanalyse ist ein Verfahren der multivariaten Statistik, bei der eine Vielzahl von metrisch skalierten Variablen über eine Korrelationsmatrix auf eine geringe Anzahl an Faktoren reduziert wird (Backhaus et al., 2018). Die Extraktion erfolgte als Hauptkomponentenanalyse. Als Rotationsmethode diente eine Varimax-Rotation mit Kaiser-Normalisierung. CpGs, die miteinander korrelierten, wurden auf diese Weise zu Faktoren zusammengefasst. Entsprechend des Screeplots ergaben sich drei Komponenten (FAC1, FAC2, FAC3) mit einer kumulativen Varianzaufklärung von 33,50% (siehe Tabelle 2 und Abbildung 5). Tabelle 3 zeigt die rotierte Komponentenmatrix, aus der sich die jeweiligen Faktorladungen entnehmen lassen.

Tabelle 2 – Darstellung der erklärten Gesamtvarianz der explorativen Faktorenanalyse. Die Komponenten FAC1-3 gehen mit einer kumulativen Varianzaufklärung von 33,50% einher.

Erklärte Gesamtvarianz			
Komponente	Gesamt	% der Varianz	Kumulierte %
FAC1	5.273	16.477	16.477
FAC2	2.934	9.168	25.645
FAC3	2.514	7.858	33.503

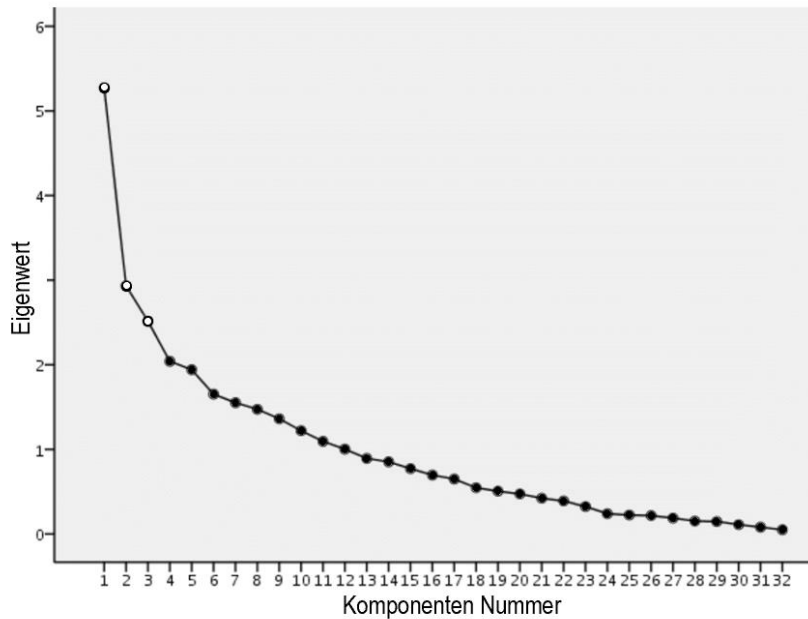


Abbildung 5 – Screeplot der explorativen Faktorenanalyse. Grafische Darstellung des Eigenwerteverlaufs. Komponenten Nummer 1-3 entsprechen FAC1-3.

Tabelle 3 – Rotierte Komponentenmatrix. Extraktionsmethode: Analyse der Hauptkomponenten. Rotationsmethode: Varimax mit Kaiser-Normalisierung.

Komponente				Komponente			
FKBP5	FAC1	FAC2	FAC3	FKBP5	FAC1	FAC2	FAC3
cg16912838	0,703			cg00140191			-0,38
cg06087101	0,601			cg16012111		-0,472	
cg10300814	0,376			cg01294490			-0,376
cg07633853	0,452			cg03245912		0,670	
cg14284211	0,798			cg20813374		0,681	
cg13344434	0,731			cg00130530		0,604	
cg09268536				cg03591753	0,783		
cg05039098			0,584	cg08642543			
cg07696519		0,380	0,535	cg24295963	-0,613		
cg2649008	0,502		-0,366	cg14339974	0,544		
cg01839003		0,325		cg23416081	0,866		
cg21789597	-0,648			cg11845071			-0,518
cg19014730			0,338	cg00610228			
cg14642437	0,437			cg07485685			-0,611
cg03546163				cg17030679			
cg00862770			-0,360	cg19226017	0,656		

Wie in der Statistik üblich, gehört es auch bei epigenetischen Analysen zum wissenschaftlichen Standard, den verzerrenden Einfluss durch mögliche Störgrößen auf die Analyseergebnisse abzuschätzen und durch einheitliche Analyseprotokolle und Kovariaten bestmöglich zu korrigieren (Leonhart, 2017). Im Rahmen der epigenetischen Analysen korrigierten wir für Alter, Raucherstatus und den Einfluss durch abweichenden Methylierungsstatus in den Zellreihen des peripheren Blutes. Der signifikante Effekt des Alters auf epigenetische Größen ist dabei sowohl beim Tier als auch beim Mensch beschrieben (Braga et al., 2020; Pal & Tyler, 2016). Zudem konnte Zigarettenrauchexposition wiederholt mit Veränderung der DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen assoziiert werden (Kaur et al., 2019). Neben der Berücksichtigung des Alterseffekts stellt daher auch eine Korrektur für Rauchverhalten ein geläufiges Vorgehen bei epigenetischen Analysen dar (Hannon et al., 2016). Die Fragebogenbatterie der FOR2107 erfasste den Rauchstatus über einen Fragebogen, der auf Grundlage des Fagerström-Tests für Nikotinabhängigkeit (Heatherton et al., 1991) beruht und durch die Items „Sind Sie derzeit Raucher?“ und „Waren Sie früher Raucher?“ erweitert wurde. Von den insgesamt 62 Frauen des VBM-Samples berichten 23 von einem derzeitigen oder stattgehabten Nikotinkonsum, 39 verneinten beide Items und erfüllten damit die Kriterien des „Nicht-Raucher“. Unter den 59 Probandinnen des DTI-Samples befanden sich 22 „Raucher“, 37 Teilnehmerinnen wurden als „Nicht-Raucher“ kategorisiert. Weiterhin machte die Bestimmung der Methylierungskonzentration aus Vollblut die Berücksichtigung des individuellen Methylierungsstatus der festen Bestandteile des peripheren Blutes erforderlich (Zeschnigk & Horsthemke, 2019). Diesem Umstand trugen wir auf Anraten der kooperierenden Humangenetiker*innen durch die Hinzunahme weiterer Kovariaten Rechnung, die den Methylierungsstatus der CD8T-Zellen, der CD4T-Zellen, der NK-Zellen, der Monozyten und der Granulozyten einschloss.

2.4 MRT-Daten Akquisition

2.4.1 Technische Messparameter

Wie die Probandenakquisition erfolgte auch die MRT-Datenerhebung multizentrisch. Während am Standort Marburg ein 3-Tesla Magnetom Tim Trio mit einer 12-Kanal-Kopfspule zur Anwendung kam, verwendeten die Kolleg*innen in Münster ein 3-Tesla Magnetom Prisma mit einer 20-Kanal-Kopfspule. T1-gewichtete Bilddaten wurden

standortübergreifend mit einer 3D MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) erhoben. Die Auflösung betrug 1 mm x 1 mm x 1 mm. Die Erhebung der diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen erfolgte mit einer SS-EPI-Sequenz (Single-Shot Echo Planar Imaging) und einer Auflösung von 2,5 mm x 2,5 mm x 2,5 mm. Dabei wurden pro Probandin 30 diffusionsgewichtete Bilder (b-Wert = 1000 s/mm²) und vier nicht-diffusionsgewichtete Referenzaufnahmen (b-Wert = 0 s/mm²) erstellt. Abhängig vom verwendeten Messprotokoll ergaben sich für beide MRT-Sequenzen standortspezifische Abweichungen der technischen Messparameter (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 – Technische Messparameter der T1- und diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung. Je nach verwendetem Messprotokoll ergeben sich standortspezifische Abweichungen der technischen Messparameter.

	Marburg	Münster
Gerätetyp	3-Tesla Magnetom Tim Trio, Siemens, Erlangen, Germany	3-Tesla Magnetom Prisma, Siemens, Erlangen, Germany
Kopfspule	12-Kanal-Kopfspule	20-Kanal-Kopfspule
VBM MRT-Sequenz	3D MP-RAGE	3D MP-RAGE
Schichtdicke	1,0 mm	1,0 mm
Schichtanzahl	176	192
Schnittebene	sagittal	sagittal
Field of View (FOV)	256 mm	256 mm
Repetitionszeit (TR)	1900 ms	2130 ms
Echozeit (TE)	2,26 ms	2,28 ms
Inversionszeit (TI)	900 ms	900 ms
Kippwinkel	9°	8°
DTI MRT-Sequenz	SS-EPI-Sequenz	SS-EPI-Sequenz
Schichtdicke	3,0 mm	2,5 mm
Schichtanzahl	56	56
Field of View (FOV)	320 mm	320 mm
Repetitionszeit (TR)	7300 ms	7300 ms
Echozeit (TE)	90 ms	90 ms
Phasenkodierung	anterior-posterior	anterior-posterior

2.4.2 Qualitätskontrolle

MRT-Messungen unterliegen dem Einfluss verschiedener Störgrößen. Dazu zählen neben dem MRT-Gerätetyp, Abweichungen in der Hard- und Software sowie äußere Umwelteinflüsse wie Tageszeit und Temperatur. Im Rahmen des FOR2107-Projekts erfolgte die Implementierung eines neuen Qualitätssicherungsprotokolls für große longitudinale, multizentrische bildgebende Studien. Das Protokoll basiert auf der regelmäßigen Messung eines MRT-Phantoms zwischen den regulären Proband*innen-

Scans. Die Phantommessungen ermöglichen die Beurteilung der allgemeinen Qualität der erhobenen MRT-Daten und das Erkennen von potenziellen Fehlfunktionen des Scanners sowie Unterschieden zwischen den Studienstandorten (Vogelbacher et al., 2018).

Eine Korrektur für die Effekte von Alter und Geschlecht gehört unabhängig von äußeren Störgrößen zum gängigen Vorgehen bei Neuroimaging-Studien und wird für alle geläufigen MR-Modalitäten empfohlen (Inano et al., 2011; Takahashi et al., 2011; C. Zhang et al., 2016). Während wir im Zuge unserer hirmorphologischen Berechnungen eine entsprechende Alterskorrektur vornahmen, konnte bei einem Sample, das nur Frauen einschloss, auf eine Korrektur für das Geschlecht verzichtet werden.

Weiterhin muss bei hirmorphologischen Analysen für unterschiedliche Gehirngrößen korrigiert werden. Hier wird standardmäßig das totale intrakranielle Volumen (TIV) verwendet. Das TIV beschreibt das geschätzte Volumen der Schädelhöhle, das durch die Dura mater bzw. die zerebrale Kontur umrissen wird (Eritaia et al., 2000). Da das TIV auch während des Alterns konstant bleibt, kann diese Messgröße bei hirmorphologischen Analysen herangezogen werden, um für unterschiedliche Gehirngrößen der Probanden zu korrigieren (Sargolzaei et al., 2015).

Zuletzt berücksichtigten wir mögliche Effekte durch standortspezifische Abweichungen des Gerätetyps und der technischen Messparameter durch die Einführung einer Kovariate, die das Zentrum der MRT-Datenakquirierung adressiert. Von den 62 Probandinnen des VBM-Samples unterliefen 54 ihren MRT-Scan am Standort „Marburg“, während 8 am Standort „Münster“ untersucht wurden. Das DTI-Sample setzte sich hingegen aus 51 Bilddateien aus „Marburg“ und 8 MR-Datensätzen aus „Münster“ zusammen. Zur Reduktion der Umweltstörfaktoren wurde die Temperatur an beiden Studienstandorten durchgehend dokumentiert und konstant gehalten.

2.4.3 Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung der T1-gewichteten Bilddateien für die VBM-Analysen umfasst drei Arbeitsschritte: Tissue classification, spatial normalization und spatial smoothing (Kurth et al., 2015). Die Durchführung erfolgte mit der CAT12 Toolbox, <http://www.neuro.uni-jena.de/cat> (Gaser et al., in review). Dabei handelt es sich um eine Erweiterung der SPM12 Software (Friston, 2007) von Christian Gaser und Robert Dahnke des Universitäts-Klinikums Jena. Die Toolbox findet über Matlab Anwendung, einer Software

des US-amerikanischen Unternehmens MathWorks, das zur Lösung mathematischer Probleme und zur grafischen Darstellung der Ergebnisse konzipiert wurde. Verwendet wurde im Rahmen der vorliegenden Studie die Matlab Version 9.2, Release 2017a. Abbildung 6 zeigt die einzelnen Vorverarbeitungsschritte der voxelbasierten Morphometrie, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

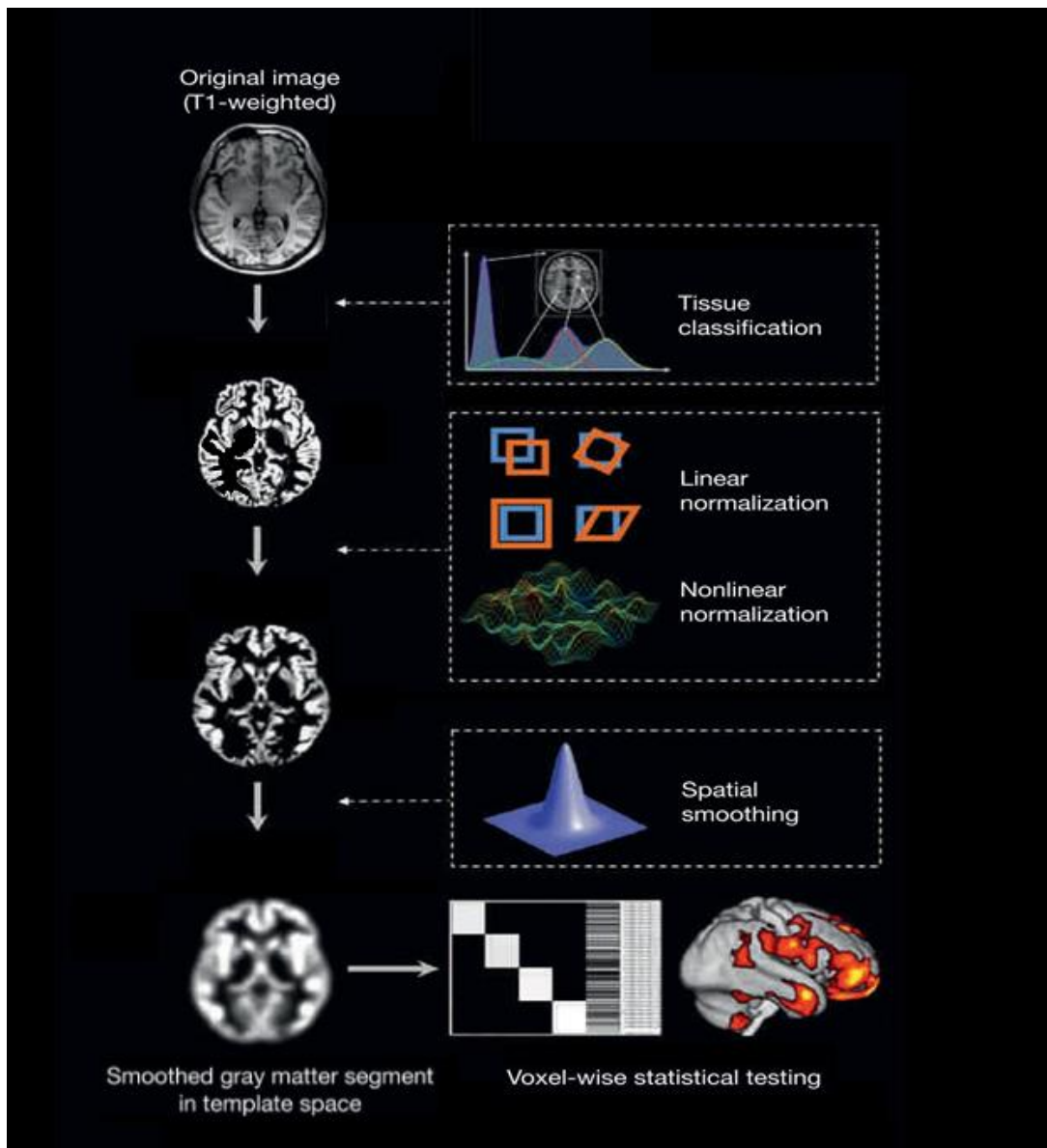


Abbildung 6 – Arbeitsschritte der voxelbasierten Morphometrie. Zunächst werden die strukturellen, T1-gewichteten MRT-Bilder auf Inhomogenitäten korrigiert und anhand der Signalintensität in die verschiedene Gewebeklassen segmentiert. Dann werden die MR-Bilder durch lineare und nichtlineare Normalisierung auf ein Referenzhirn (Template) angepasst. Nach dem spatial smoothing enthält jedes Voxel nicht nur Information über den gewichteten Mittelwert seiner eigenen Intensität, sondern auch der Intensitäten der umliegenden Voxel. Jetzt können die normalisierten geglätteten MR-Bilder in ein statistisches Modell eingespeist werden. Die voxelbasierte Morphometrie ermöglicht die Untersuchung von Volumenschwankungen und/oder Gruppenunterschieden über das gesamte Gehirn Voxel für Voxel (modifiziert nach Kurth et al. 2015).

Nachdem im Vorfeld für Inhomogenitäten des Magnetfelds korrigiert und alle nicht zum Gehirn gehörenden Regionen entfernt wurden, beginnt der eigentliche Vorverarbeitungsprozess der MR-Daten mit der *tissue classification*. Dabei erfolgt die Segmentierung des Gehirns in die verschiedenen Gewebeklassen anhand der individuellen Signalintensität. Differenziert werden graue Substanz, weiße Substanz und Liquor. Im zweiten Schritt erfolgt im Zuge der *spatial normalization* die Anpassung der MR-Bilder auf ein Referenzhirn (Template) durch lineare und nicht-lineare Normalisierung. Während die lineare Normalisierung dabei dem Ausgleich interindividueller Unterschiede in Gehirngröße dient und Prozesse der Translation, Rotation Skalierung und Scherung nutzt, korrigiert die nicht-lineare Normalisierung für interindividuelle Unterschiede in Position, Größe und Form auf lokaler Ebene. Volumenänderungen, die während der räumlichen Normalisierung auftreten, fordern eine zusätzliche Korrektur. Dafür werden die Voxelintensitäten nach Normalisierung mit dem Deformationsfeld verrechnet, das während der räumlichen Normalisierung entstanden ist und alle Informationen über stattgehabte lokal-strukturelle Anpassungen während der *spatial normalization* enthält. Letzter Schritt der Vorverarbeitung ist das *spatial smoothing*. Wir verwendeten dabei standardmäßig einen FWHM-Filter von 8 mm. Nach der räumlichen Glättung enthält jedes Voxel nicht nur die Information des gewichteten Mittelwerts seiner eigenen Intensität, sondern auch die der umliegenden Voxel. Zu einen erhöht dieses Vorgehen über eine bessere Normalverteilung der Daten die Aussagekraft der parametrischen Analysen, zum anderen fallen dank dieser letzten Korrektur verbliebene interindividuelle Gewebsunterschiede weniger ins Gewicht.

Die Vorverarbeitung und Auswertung der DTI-Daten erfolgte unter Verwendung der *FMRIB Software Library* (FSL 5.0.7) der Analysis Group, Oxford, UK, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk> (Jenkinson et al., 2012). Zunächst wurden für jede Messung diffusionsgewichtete und nicht-diffusionsgewichtete Aufnahmen zu einem einzelnen jeweils 60-Seiten umfassenden Datensatz zusammengefügt. Im Anschluss erfolgte die Vorverarbeitung der vollständigen DTI-Datensätze in vier Schritten: Korrektur von Bewegungseffekten der Probandinnen im Scanner und Artefakten durch Wirbelströme (eddy current correction), Freistellung der Gehirne durch Entfernen des umliegenden Gewebes, Anpassung der Diffusionstensenoren an die eddy-korrigierten Datensätze (DTIFIT in FSL) und die abschließende visuelle Kontrolle der vorverarbeiteten Datensätze auf Artefakte, fehlende Bilder oder anormale Intensitätsunterschiede (Kalibersprünge).

Die weitere Auswertung erfolgte traktbasiert (TBSS) (Smith et al., 2006). Hierzu wurden die vorverarbeiteten FA-Datensätze zunächst im 1x1x1 mm MNI-Standardraum (Montreal Neurological Institute) nichtlinear ausgerichtet und aus der Gesamtheit der individuellen FA-Daten der Probandinnen ein gemitteltes FA-Skelett erstellt. Dann erfolgte die Projektion der individuellen FA-Daten der einzelnen Probandinnen auf das gemittelte FA-Skelett. Als Schwellenwert wurde hier eine FA von $\geq 0,2$ definiert. Am Ende der Vorverarbeitung lagen 21 vollständige Datensätze vor, die neben 20 traktbasierten Auswertungen, auch eine whole-brain Analyse enthielt. Tabelle 5 bietet eine Übersicht über die untersuchten Trakte.

Tabelle 5 – Übersicht der untersuchten Trakte der DTI-Analysen. Die traktbasierte DTI-Berechnung umfasste neben 20 individuellen Trakten auch eine whole-brain Analyse.

Englische Bezeichnung	Lateinische Bezeichnung
Anterior thalamic radiation L/R	Radiatio thalami anterior L/R
Cingulum cingulate gyrus L/R	Cingulum (Gyrus cinguli) L/R
Cingulum hippocampus L/R	Cingulum (Hippocampus) L/R
Corticospinal tract L/R	Tractus corticospinalis L/R
Forceps major	Forceps major (Forceps occipitalis)
Forceps minor	Forceps major (Forceps frontalis)
Inferior fronto occipital fasciculus L/R	Fasciculus occipitofrontalis inferior L/R
Inferior longitudinal fasciculus L/R	Fasciculus longitudinalis inferior L/R
Superior longitudinal fasciculus L/R	Fasciculus longitudinalis superior L/R
Superior longitudinal fasciculus temporal part L/R	Fasciculus longitudinalis superior L/R (temporaler Anteil)
Uncinate fasciculus L/R	Fasciculus uncinatus

2.5 Statistische Analysen

Berechnung und Darstellung der deskriptiven Statistik erfolgte mit dem IBM Programm SPSS24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Linux, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Um den Einfluss epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens auf regionale Veränderungen der grauen Substanz zu untersuchen (H1), nutzten wir erneut die CAT 12 Toolbox in SPM12. Als statistisches Modell diente eine multiple Regressionsanalyse. Dabei wurde ein Batch Skript erstellt, das als Regressand die T1-gewichteten morphologischen Bilddaten und als Regressor die Methylierungsdaten enthielt. Die

Kovariaten Alter, Zentrum und TIV wurden ergänzt. Berücksichtigung bei den epigenetischen Analysen fanden darüber hinaus die individuellen Methylierungswerte der CD8T-Zellen, CD4T-Zellen, NK-Zellen, Monozyten und Granulozyten als kontinuierliche Kontrollvariablen, sowie der Raucherstatus als dichotome Kovariate. Betrachtet wurde jeweils die positive und die negative Korrelation des Regressanden zum Regressor. Als Signifikanzniveau α wurde ein Signifikanzwert von $p < 0,05$ gewählt. Eine FWE-Korrektur (family wise error) korrigierte für multiple Vergleiche. Die anatomische Zuordnung der Cluster erfolgte über den Anatomical Automatic Labeling Atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

Als statistisches Modell für die Berechnungen zum Zusammenhang der FKBP5-Gen-Methylierung und der fraktionalen Anisotropie der weißen Substanz (H2) in FSL diente ein generalisiertes lineares Modell (GLM). Die traktbasierte Auswertung erfolgte nach der Methode des Threshold Free Cluster Enhancement (TFCE) nicht-parametrisch (Smith & Nichols, 2009). Wie schon bei den VBM-Analysen wurden ein positiver und ein negativer Kontrast definiert. Als Kovariaten fanden erneut das Alter und das Zentrum sowie die Methylierungswerte der peripheren Blutzellreihen und das Rauchverhalten Berücksichtigung. Jeder Trakt wurde mit 5000 Permutationen getestet (Nichols & Holmes, 2002; Winkler et al., 2014). Als Korrekturverfahren diente auch im Zuge der diffusionsgewichteten Analysen eine FWE Korrektur. Der Threshold betrug 0.95. Die anatomische Zuordnung erfolgte über den JHU White-Matter Tractography Atlas der Johns Hopkins University (Mori et al., 2008; Mori & Crain, 2006).

Hypothese 3.1 untersucht den Einfluss von Misshandlung und Missbrauch in der Kindheit auf die FKBP5-Gen-Methylierung. Die zugehörigen Berechnungen erfolgten als partial Korrelation in SPSS24. Da es sich zwar beim CTQ-Summenscore als auch bei m-Werten und Faktoren der Methylierung um intervallskalierte, metrische Messgrößen handelt, der CTQ-Summenscore jedoch nach Kolmogorow-Smirnow-Test keine Normalverteilung aufwies ($d = 0.166$, $df = 62$, $p < 0.001$), verwendeten wir dabei den Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Die statistischen Analysen zum Einfluss frühkindlicher Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch auf hirnstrukturelle Parameter (H3) erfolgten weitestgehend analog zu den Methoden, die bei Hypothese 1 und Hypothese 2 Anwendung fanden. Unter Verwendung der CAT12 Toolbox untersuchte eine multiple Regressionsanalyse den Zusammenhang des CTQ-Summenscores und regionalen Veränderungen der grauen Substanz. Ein generalisiertes lineares Modell in FSL prüfte hingegen die Assoziation zwischen Misshandlungs- und Missbrauchserfahrungen und der fraktionalen

Anisotropie. Im Gegensatz zu den vorherigen Untersuchungen wurden im Rahmen der Berechnungen zur Assoziation von Kindheitstraumata und Hirnstruktur keine epigenetischen Messgrößen betrachtet. Der Einfluss durch abweichende Methylierungsstatus in Zellreihen des peripheren Blutes und der Effekt des Rauchens konnten damit vernachlässigt werden. Im Weiteren erfolgten die Analysen zum Zusammenhang des CTQ-Summscores und strukturellen Parametern der voxelbasierten Morphometrie in Hinblick auf die besondere Rolle des Hippocampus im Kontext von Depression, Depressionsrisiko und Kindheitstraumata nach einem ROI-Ansatz (Baker et al., 2013; Carballedo et al., 2012; Cole et al., 2011; Dannlowski et al., 2012; Everaerd et al., 2012; Frodl et al., 2010; Gatt et al., 2009; Karl et al., 2006; Mikolas et al., 2019; Samplin et al., 2013; Teicher et al., 2012). Hierbei definierten wir in SPM12 eine hippocampale Maske, die den Fokus der Analyse auf die anatomischen Regionen des Hippocampus und des Parahippocampus beider Hemisphären legte.

3 Ergebnisse

3.1 FKBP5-Gen-Methylierung und VBM

In der voxelbasierten Morphometrie zeigte sich keine signifikante Korrelation des Hirnvolumens mit der Methylierungskonzentration der cg22363520 in Intron 7 des FKBP5-Gens. Auch eine explorative, unkorrigierte Berechnung auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ ergab keinen Ergebnistrend.

Für FAC1 lag eine signifikante negative Korrelation auf FWE peak level für einen Cluster im rechten Gyrus occipitalis inferior und Gyrus occipitalis medius mit einer Größe von 7 Voxeln ($p_{\text{FWE-corr}} = 0,020$) vor (siehe Tabelle 6 und Abbildung 7). Bei FAC2 zeigte sich keine signifikante Korrelation mit dem Volumen der grauen Substanz. Für FAC3 ergab sich mit einem $p_{\text{FWE-corr}} = 0,066$ lediglich ein unkorrigierter Trendbefund mit einer Voxelgröße von 397 im medialen und dorsolateralen Anteil des linken Gyrus frontalis superior (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 – Methylierung FKBP5 x VBM. Signifikante Ergebnisse auf FWE peak level und unkorrigierte Trendbefunde (Vx = Voxelanzahl, R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre).

FAC1 negative Korrelation							
	$p_{\text{FWE-corr}}$	Vx	X	Y	Z	AAL	
Unkorrigiert	0,02	398	28	-92	-2	58,79%	Gyrus fusiformis R
						18,34%	Gyrus occipitalis inferior R
						10,05%	Cuneus R
						7,29%	Gyrus occipitalis medius R
						2,26%	Sulcus calcarinus R
						0,75%	Superior occipital gyrus R
						0,75%	Gyrus lingualis R
FWE peak level	0,02	7	28	-92	-2	14,29%	Gyrus occipitalis inferior R
						14,29%	Gyrus occipitalis medius R
FAC3 positive Korrelation							
	$P_{\text{FWE-corr}}$	Vx	X	Y	Z	AAL	
Unkorrigiert	0,066	397	-12	32	48	88,16%	Gyrus frontalis sup, medial L
						0,25%	Gyrus frontalis sup, dorsolat L
FWE peak level	---	---				---	---

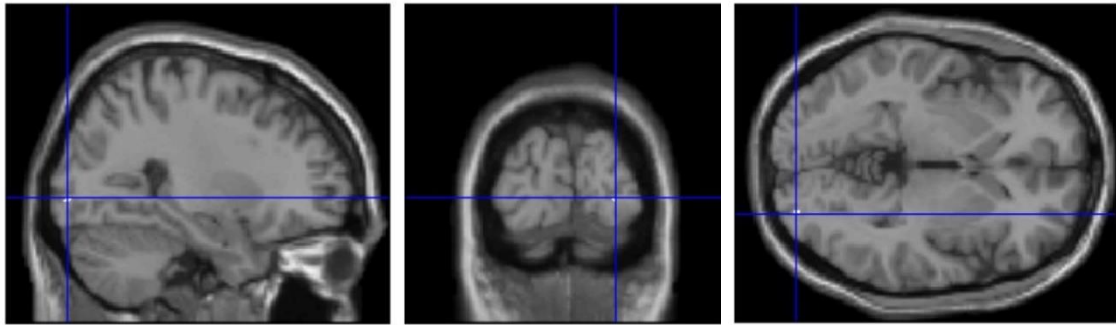


Abbildung 7 – VBM X Methylierung FKBP5. FAC1, negative Korrelation, Occipitaler Cluster mit 7 Voxeln. Das Fadenkreuz deutet auf den signifikantesten Voxel des Clusters mit $P_{FWE-corr} = 0,02$ ($X = 28, Y = -92, Z = -2$).

3.2 FKBP5-Gen-Methylierung und DTI

Im Rahmen der DTI-Analyse gelang kein Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen der Methylierungskonzentration der cg22363520 in Intron 7 des FKBP5-Gens und der fraktionalen Anisotropie. Unter Berücksichtigung der Faktoren FAC1-3 aus der Faktorenanalyse erbrachte die traktbasierte Auswertung der DTI jedoch mehrere signifikante Befunde. Diese werden in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt. Eine Übersicht der signifikanten Befunde der whole-brain-Auswertung nach Faktorenanalyse bietet Tabelle 8.

Tabelle 7 – Methylierung FKBP5 x DTI TBSS. Signifikante Befunde mit $p < 0,05$ der traktbasierten Auswertung nach Faktorenanalyse (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer; Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, pos = positiv; neg = negativ).

Faktor	Trakt	Kontr	Nr	Vx	p
FAC1	Cingulum (Hippocampus) L	pos	1	46	0,013
FAC2	Radiatio thalami anterior R	neg	1	36	0,038
	Cingulum (Gyrus cinguli) L	neg	1	111	0,021
	Cingulum (Gyrus cinguli) R	neg	1	71	0,001
			2	17	0,04
			3	12	0,036
	Fasciculus longitudinalis superior L	neg	1	473	0,019
	Fasciculus longitudinalis superior R	neg	1	1769	0,001
	Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) L	neg	1	399	0,014
	Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) R	neg	1	1143	<0,001
FAC3	Fasciculus longitudinalis superior L	neg	1	656	0,01
	Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) L	neg	1	660	0,006
	Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) R	neg	1	17	0,047

Tabelle 8 – Methylierung FKBP5 x DTI whole-brain. Signifikante Befunde mit $p < 0,05$ der whole-brain Auswertung nach Faktorenanalyse (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer, Vx = Voxelanahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, neg = negativ).

Faktor	Kontr	Nr	Vx	p	JHU White-Matter Tractography Atlas	
FAC1	-	-	-	-	-	-
FAC2	neg	1	7238	0,018	37%	Fasciculus longitudinalis superior R
					16%	Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) R
	neg	2	596	0,04	3%	Forceps major
	neg	3	229	0,044	32%	Cingulum (Gyrus cinguli) L
		4	31	0,046	59%	Cingulum (Gyrus cinguli) L
		5	19	0,05	16%	Fasciculus longitudinalis superior L
					5%	Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) L
	neg	6	14	0,046	16%	Cingulum (Gyrus cinguli) L
FAC3	-	-	-	-	-	-

Die traktbasierte Betrachtung des FAC1 zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Methylierungskonzentration des FKBP5-Gens und der FA des linken Hippocampus (Voxelanahl 46, $p = 0,013$; siehe Abbildung 8). Die FAC1-whole-brain-Analyse erbrachte keinen wegweisenden Befund.

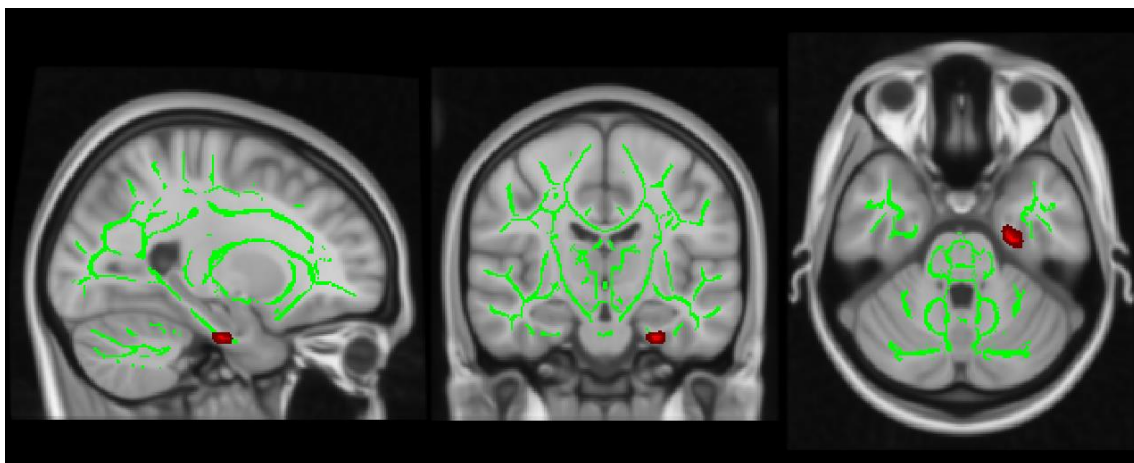


Abbildung 8 – FAC1 x DTI TBSS. Befund im linken Cingulum (Hippocampus), positive Korrelation (Voxelanahl 46, $p = 0,013$).

FAC2 korrelierte hingegen negativ mit der FA in mehreren weißen Fasertrakten. Kleinere signifikante Cluster fanden sich dabei in der rechten Radiatio thalami anterior (Voxelanahl 36, $p = 0,038$; siehe Abbildung 9), dem linken Gyrus cinguli (Voxelanahl 111, $p = 0,021$; siehe Abbildung 10) und dem rechten Gyrus cinguli (Cluster Nr. 1: Voxelanahl 71, $p = 0,001$; Cluster Nr. 2: Voxelanahl 17, $p = 0,04$; Cluster Nr. 3:

Voxelanzahl 12, $p = 0,036$; siehe Abbildung 10). Große signifikante Cluster waren im linken Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 473, $p = 0,019$) und dem rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 1769, $p = 0,001$) sowie dem jeweiligen temporalen Anteil lokalisiert (links: Voxelanzahl 399, $p = 0,014$; rechts: Voxelanzahl 1143, $p = <0,001$) und kommen in Abbildung 11 zur Darstellung.

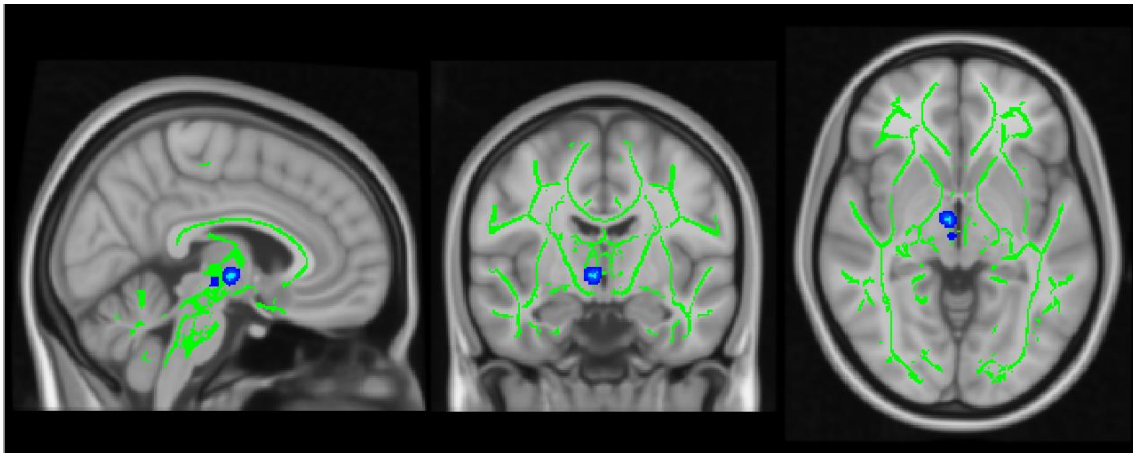


Abbildung 9 – FAC2 x DTI TBSS. Befund in der rechten Radiatio thalami anterior, negative Korrelation (Voxelanzahl 36, $p = 0,038$).

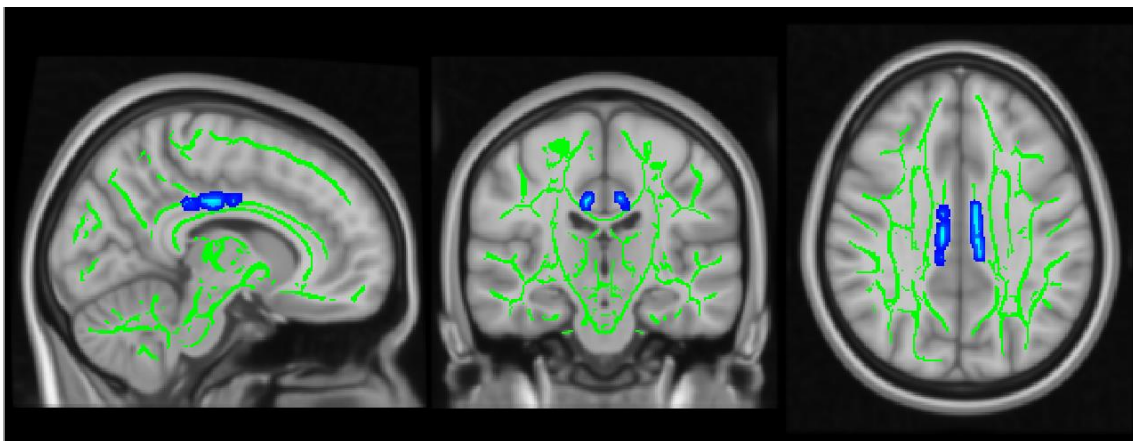


Abbildung 10 – FAC2 x DTI TBSS. Befund im linken Gyrus cinguli (Voxelanzahl 111, $p = 0,021$) und rechten Gyrus cinguli (Cluster Nr. 1: Voxelanzahl 71, $p = 0,001$; Cluster Nr. 2: Voxelanzahl 17, $p = 0,04$; Cluster Nr. 3: Voxelanzahl 12, $p = 0,036$).

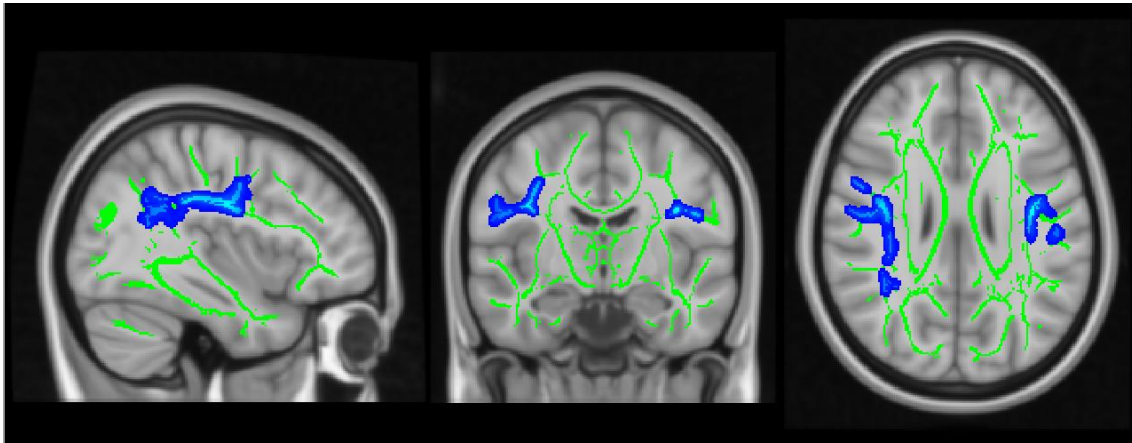


Abbildung 11 – FAC2 x DTI TBSS. Befund im linken Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 473, $p = 0,019$) und rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 1769, $p = 0,001$) sowie dem jeweiligen temporalen Anteil (links: Voxelanzahl 399, $p = 0,014$; rechts: Voxelanzahl 1143, $p = <0,001$).

Die whole-brain Analyse des FAC2 bestätigte die signifikanten Befunde für die Faserbahnen des Fasciculus longitudinalis superior und der zugehörigen temporalen Anteile sowie des linken Gyrus cinguli (siehe Tabelle 7 und Abbildung 12). Dabei konnte der größte Cluster (Cluster Nr. 1) mit einer Voxelanzahl von 7328 und einem $p = 0,018$ nach JHU White-Matter Tractography Atlas zu 37% dem rechten Fasciculus longitudinalis superior und zu 16% dem temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior zugeordnet werden. Ein signifikanter Cluster im linken Fasciculus longitudinalis superior (Cluster Nr. 5) war mit einer Voxelanzahl von 19 kleiner und mit einem $p = 0,05$ zu 37% im eigentlichen Fasciculus longitudinalis superior und zu 5% in dessen temporalen Anteils lokalisiert. Drei weitere signifikante Cluster mit einer Größe zwischen 14 und 229 Voxeln und einem p -Wert $< 0,05$ fanden sich nach JHU White-Matter Tractography Atlas im linken Gyrus cinguli (Cluster Nr. 3, Nr. 4 und Nr. 6). Der letzte Cluster (Cluster Nr. 2) der FAC2-whole-brain Analyse war mit einer Anzahl von 596 Voxeln und einem $p = 0,04$ zu 3% dem Forceps major zuzuordnen.

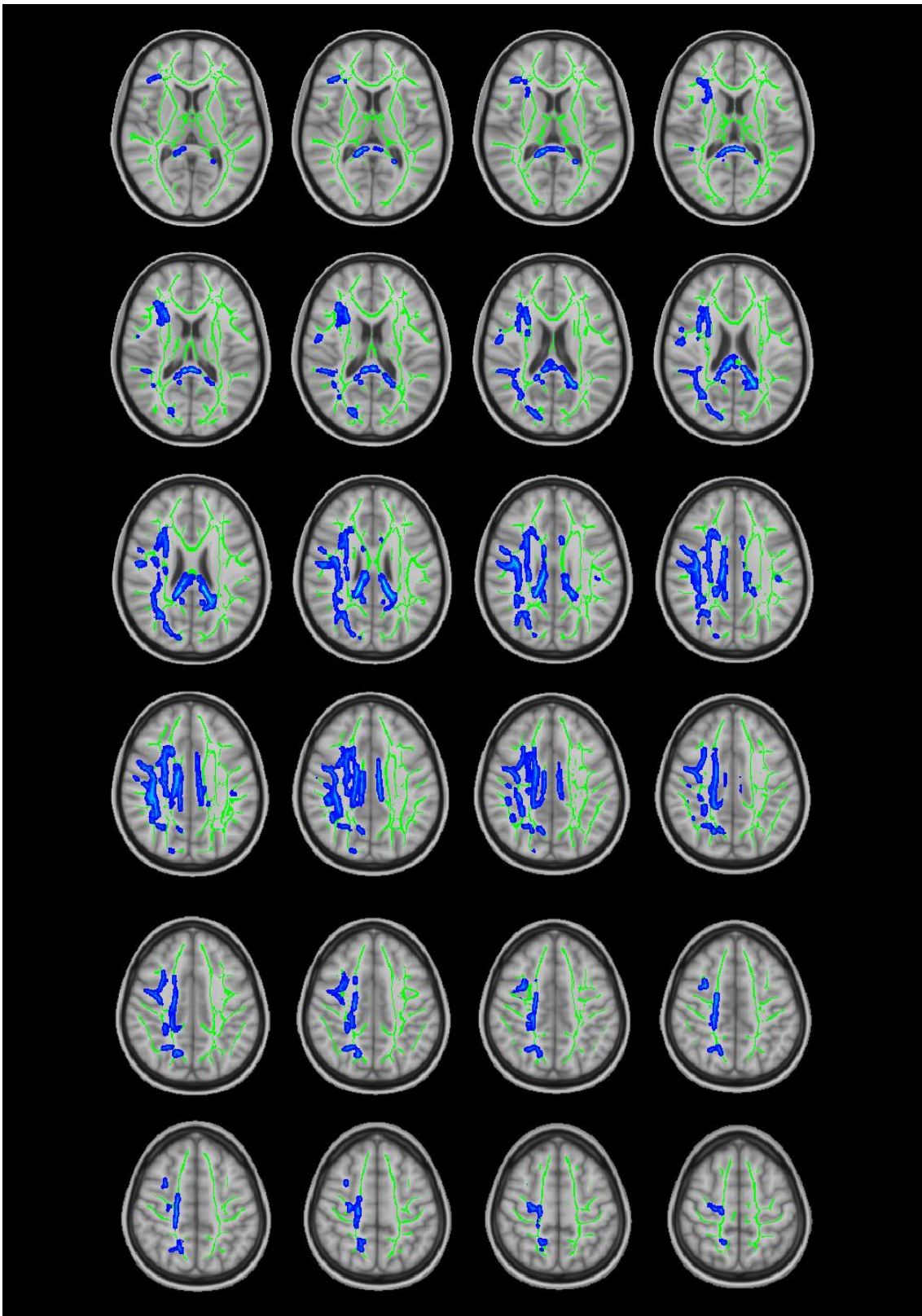


Abbildung 12 – FAC2 x DTI whole-brain. Grafische Darstellung der signifikanten Befunde ($p < 0,05$) der whole-brain Auswertung. Es zeigt sich eine negative Korrelation des FAC2 mit der fraktionalen Anisotropie der weißen Substanz.

Für den FAC3 ergaben sich signifikante negative Korrelationen der FKBP5-Gen-Methylierung mit der FA des linken Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 656, $p = 0,01$) sowie dessen temporalen Anteil (Voxelanzahl 660, $p = 0,006$). Ein weiterer signifikanter Cluster befand sich im temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 17, $p = 0,047$). Die Befunde kommen in Abbildung 13 grafisch zur Darstellung. Die FAC3-whole-brain Analyse erbrachte keinen wegweisenden Befund.

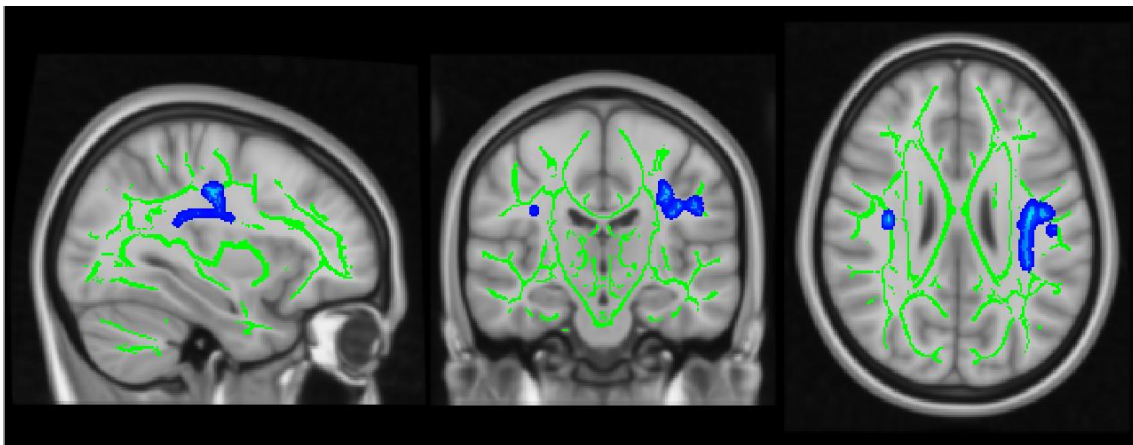


Abbildung 13 – FAC3 x DTI TBSS. Befund im linken Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 656, $p = 0,01$) und dessen temporalen Anteil (Voxelanzahl 660, $p = 0,006$) sowie dem temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanzahl 17, $p = 0,047$).

3.3 CTQ-Analysen

3.3.1 CTQ und FKBP5-Gen-Methylierung

Im Rahmen der SPSS Analysen ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen dem CTQ-Summscore und der Methylierung im FKBP5-Gen. Dies galt sowohl für cg22363520 als auch für FAC1-3. Im Zuge einer erweiterten bivariaten Statistik detektierte die individuelle Betrachtung der fünf CTQ-Subskalen jedoch einen Trendbefund, der auf einen negativen Zusammenhang zwischen der Subskala „Sexueller Missbrauch“ und FAC2 hindeutete (Pearson Correlation - 0,218, $p = 0,089$).

3.3.2 CTQ und VBM/DTI

In den VBM-Analysen, die die Assoziation zwischen dem CTQ-Summscore mit dem Volumen der grauen Substanz untersuchten, gingen frühkindliche Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch mit einem reduzierten Volumen der grauen Substanz im Hippocampus beidseits einher. Das Cluster im linken Hippocampus enthielt 161 Voxel und war mit $p = 0,046$ auf peak level signifikant (siehe Abbildung 14). Das 32-Voxel umfassende Cluster im rechten Hippocampus verblieb mit einem p -Wert von 0,106 oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05.

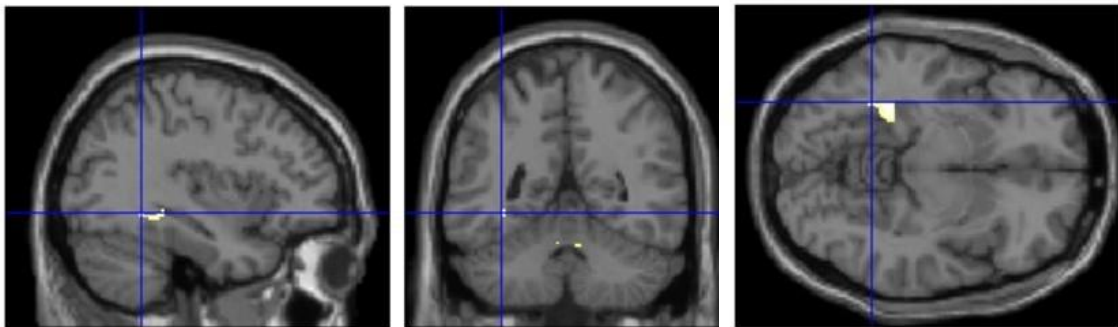


Abbildung 14 – VBM X CTQ. Cluster im linken Hippocampus, negative Korrelation, 161 Voxel. Das Fadenkreuz deutet auf den signifikantesten Voxel des Clusters mit $p_{FWE-corr} = 0,046$ (Koordinaten $X = -33$, $Y = 40$, $Z = -6$).

Auch im Rahmen der DTI-Analysen ließ sich in mehreren Clustern eine relevante Korrelation zwischen dem CTQ-Summscore und die FA der weißen Substanz nachweisen. Die signifikanten Befunde der traktbasierten Auswertung werden in Tabelle 9, die Ergebnisse der whole-brain Analyse in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9 – CTQ x DTI TBSS. Signifikante Befunde der traktbasierten Auswertung mit Bezug auf den CTQ-Summenscore (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer; Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, neg = negativ).

Trakt	Kontr	Nr	Vx	p
Cingulum (Gyrus cinguli) R	neg	1	65	0,018
Tractus corticospinalis R	neg	1	103	0,04
		2	54	0,047
Forceps major	neg	1	48	0,03
Fasciculus occipitofrontalis inferior L	neg	1	354	0,026
		2	28	0,048
Fasciculus occipitofrontalis inferior R	neg	1	27	0,042
Fasciculus longitudinalis inferior L	neg	1	462	0,024
Fasciculus longitudinalis inferior R	neg	1	116	0,022
		2	30	0,047
Fasciculus longitudinalis superior L	neg	1	377	0,035
		2	52	0,045
Fasciculus longitudinalis superior R	neg	1	300	0,014
		2	28	0,049
Fasciculus longitudinalis superior (temporaler Anteil) R	neg	1	123	0,023

Tabelle 10 – CTQ x DTI whole-brain. Signifikante Befunde mit $p < 0,05$ der whole-brain Auswertung mit Bezug auf den CTQ-Summenscore (Kontr = Kontrast; Nr = Cluster Nummer; Vx = Voxelanzahl; L = linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre, neg = negativ).

Kontr	Nr	Vx	p	JHU White-Matter Tractography Atlas
neg	1	10416	0,024	8% Cingulum (Gyrus cinguli) L
neg	2	4541	0,028	8% Fasciculus longitudinalis superior R
				5% Fasciculus occipitofrontalis inferior R
				3% Fasciculus longitudinalis inferior R
neg	3	2659	0,038	11% Tractus corticospinalis R
				3% Cingulum (Gyrus cinguli) R
neg	4	121	0,05	Außerhalb des JHU Atlas

Der CTQ-Summenscore korrelierte im Zuge der traktbasierten Auswertung negativ mit der FA in folgenden weißen Fasertrakten: Rechter Gyrus cinguli (Voxelanzahl 65, $p = 0,018$; siehe Abbildung 15), rechter Tractus corticospinalis (Cluster 1: Voxelanzahl 103, $p = 0,04$; Cluster 2: Voxelanzahl 54, $p = 0,047$; siehe Abbildung 16), Forceps major (Voxelanzahl 48, $p = 0,03$; siehe Abbildung 17), linker Fasciculus occipitofrontalis inferior (Cluster 1: Voxelanzahl 354, $p = 0,026$, Cluster 2: Voxelanzahl 28, $p = 0,048$; siehe Abbildung 18), rechter Fasciculus occipitofrontalis inferior (Voxelanzahl 27, $p = 0,042$; siehe Abbildung 18), linker Fasciculus longitudinalis inferior (Voxelanzahl 462, $p = 0,024$; siehe Abbildung 19), rechter Fasciculus longitudinalis inferior (Cluster 1: Voxelanzahl 116, $p = 0,022$, Cluster 2: Voxelanzahl 30, $p = 0,047$; siehe Abbildung 19), linker

Fasciculus longitudinalis superior (Cluster 1: Voxelanahl 377, $p = 0,035$, Cluster 2: Voxelanahl 52, $p = 0,045$; siehe Abbildung 20) und rechter Fasciculus longitudinalis superior (Cluster 1: Voxelanahl 300, $p = 0,014$, Cluster 2: Voxelanahl 28, $p = 0,049$; siehe Abbildung 20) sowie dem temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanahl 123, $p = 0,023$; siehe Abbildung 20).

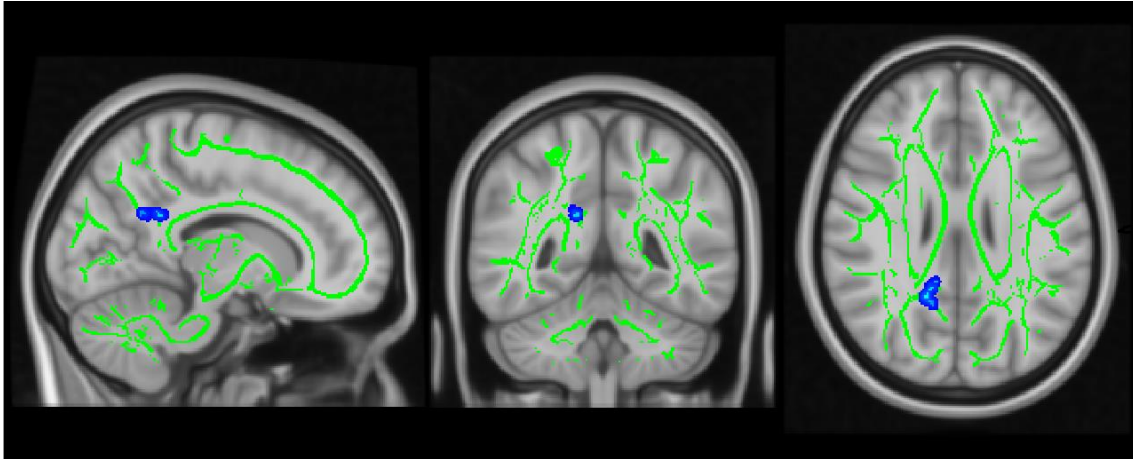


Abbildung 15 – CTQ x DTI TBSS. Befund im rechten Cingulum (Gyrus cinguli), negative Korrelation (Voxelanahl 65, $p = 0,018$).

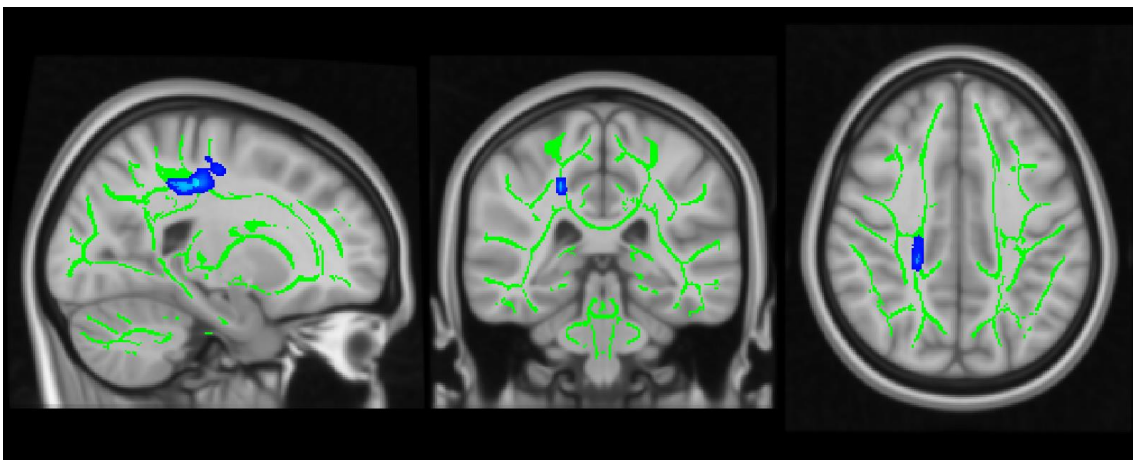


Abbildung 16 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im rechten Tractus corticospinalis, negative Korrelation (Cluster 1: Voxelanahl 103, $p = 0,04$; Cluster 2: Voxelanahl 54, $p = 0,047$).

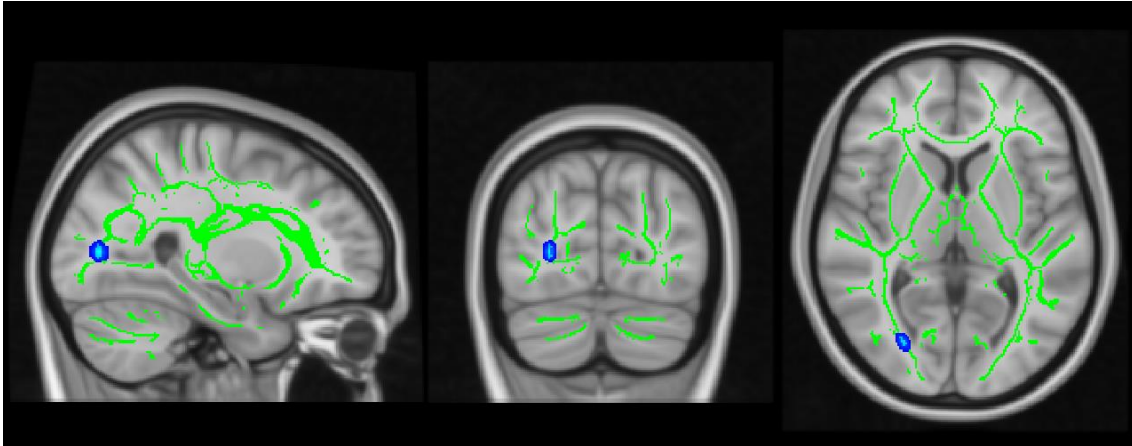


Abbildung 17 – CTQ x DTI TBSS. Befund im Forceps major, negative Korrelation, (Voxelanzahl 48, $p = 0,03$).

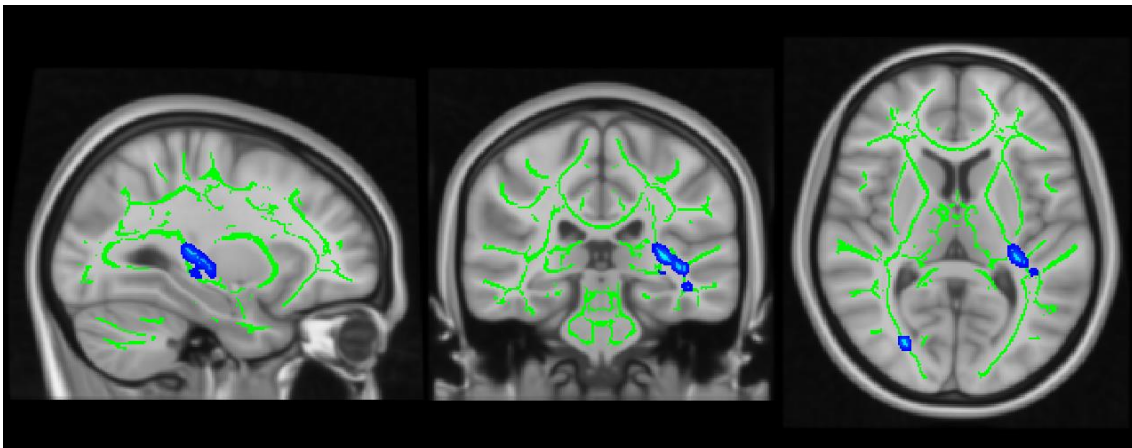


Abbildung 18 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im linken Fasciculus occipitofrontalis inferior (Cluster 1: Voxelanzahl 354, $p = 0,026$, Cluster 2: Voxelanzahl 28, $p = 0,048$) und rechten Fasciculus occipitofrontalis inferior (Voxelanzahl 27, $p = 0,042$).

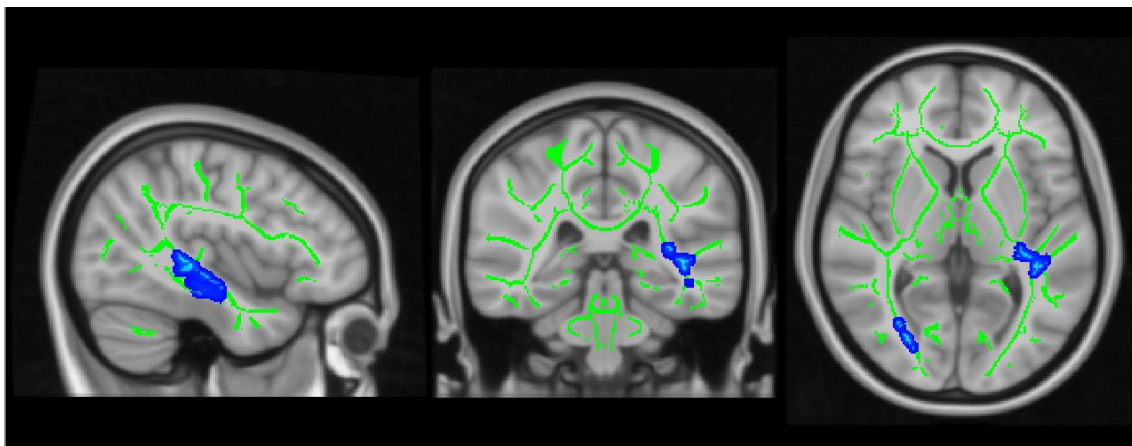


Abbildung 19 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im linken Fasciculus longitudinalis inferior (Voxelanzahl 462, $p = 0,024$) und rechten Fasciculus longitudinalis inferior (Cluster 1: Voxelanzahl 116, $p = 0,022$, Cluster 2: Voxelanzahl 30, $p = 0,047$).

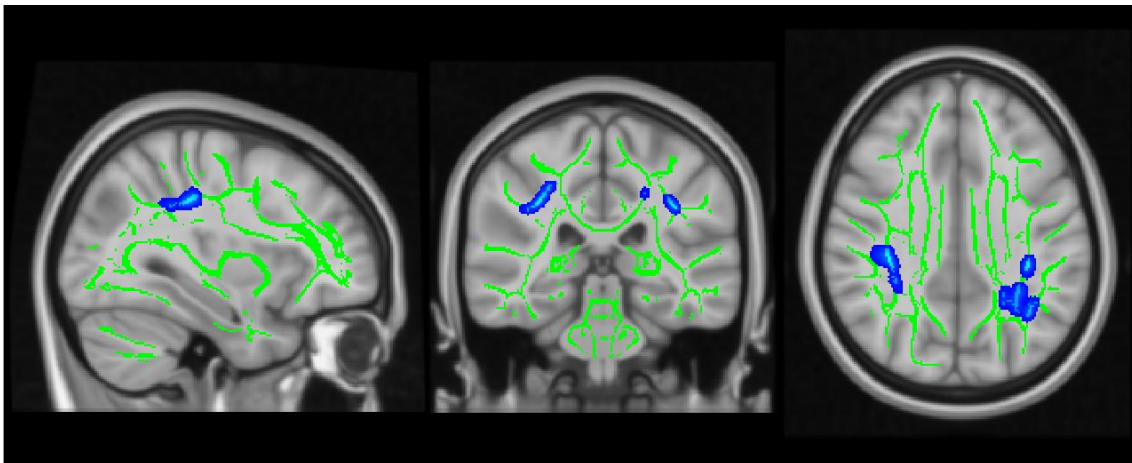


Abbildung 20 – CTQ x DTI TBSS. Befunde im linken Fasciculus longitudinalis superior (Cluster 1: Voxelanahl 377, $p = 0,035$, Cluster 2: Voxelanahl 52, $p = 0,045$) und rechter Fasciculus longitudinalis superior (Cluster 1: Voxelanahl 300, $p = 0,014$, Cluster 2: Voxelanahl 28, $p = 0,049$) sowie dem temporalen Anteil des rechten Fasciculus longitudinalis superior (Voxelanahl 123, $p = 0,023$).

Die Befunde der CTQ-whole-brain-Analyse deuten auf vier signifikante Cluster, in denen ein hoher Wert des CTQ-Summecores mit einer reduzierter FA der weißen Substanz assoziiert war (siehe Tabelle 10 und Abbildung 21). Der größte Cluster (Cluster Nr. 1) konnte mit einer Voxelanahl von 101416 und einem $p = 0,024$ nach JHU White-Matter Tractography Atlas zu 8% dem linken Gyrus cinguli zugeordnet werden. Cluster Nr. 2 war mit einer Voxelanahl von 4541 und einem $p = 0,028$ in der rechten Hirnhälfte lokalisiert und dabei mit einem Anteil von 8% dem Fasciculus longitudinalis superior, mit 5% dem Fasciculus occipitofrontalis inferior und mit 3% dem Fasciculus longitudinalis inferior zuzuordnen. Der dritte Cluster (Cluster Nr. 3) umfasste 2659 Voxel, lag mit einem $p = 0,038$ ebenfalls in der rechten Hirnhälfte und war dabei nach Atlas zu 11% im Tractus corticospinalis und zu 3% im Gyrus cinguli lokalisiert. Cluster Nr. 4 war mit 121 Voxeln und einem $p = 0,05$ der kleinste signifikanteste Cluster der CTQ-whole-brain-Analysen und ließ sich keinem der nach JHU White-Matter Tractography Atlas katalogisierten Trakte zuordnen.

Eine positive Korrelation zwischen der FA und dem CTQ-Summenscore fand sich weder auf traktbasierter Ebene noch im Zuge der whole-brain Analysen.

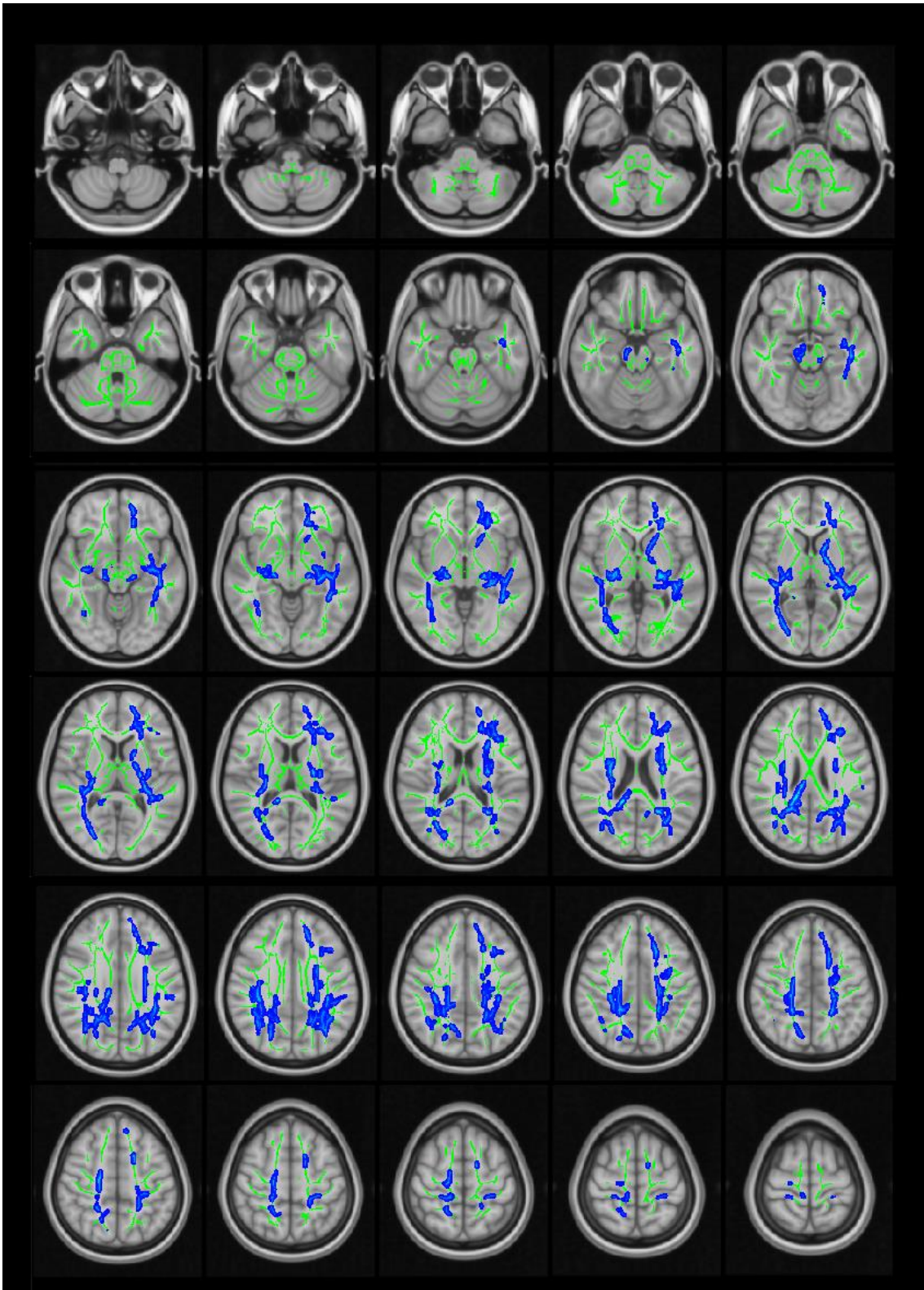


Abbildung 21 – CTQ x DTI whole-brain. Grafische Darstellung der signifikanten Befunde ($p < 0,05$) der whole-brain Auswertung. Es zeigt sich eine negative Korrelation des CTQ-Summencores mit der fraktionalen Anisotropie der weißen Substanz.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss epigenetischer Modifikation des FKBP5-Gens auf die Hirnstruktur im Kontext von Depressionsrisiko und Kindheitstraumata. Dabei bestätigte sich im Rahmen der Hypothesen 1 und 2 eine relevante Korrelation der FKBP5-Gen-Methylierung mit dem Hirnvolumen der grauen Substanz (H1) sowie der strukturellen Integrität der weißen Substanz (H2). So korrelierte FAC1 negativ mit dem Volumen des Gyrus occipitalis der rechten Hemisphäre und positiv mit der FA des linken Hippocampus. Für FAC2 und FAC3 ergab sich zwar keine signifikante Assoziation in der voxelbasierten Morphometrie, jedoch korrelierten die Faktoren negativ mit der Integrität der weißen Substanz in mehreren Trakten. Faserbahnen mit signifikanten Clustern, die sich nicht nur in den traktbasierten Analysen zeigten, sondern auch auf whole-brain-Niveau bestätigt werden konnten, waren der Fasciculus longitudinalis superior beidseits und der linke Gyrus cinguli.

Hypothese 3.1 postuliert, dass Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch in der Kindheit mit einer Hypomethylierung im FKBP5-Gen assoziiert sind. Dieser Zusammenhang konnte im Rahmen unserer Analysen nicht bestätigt werden. Eine individuelle Betrachtung der fünf CTQ-Subskalen detektierte lediglich einen Trendbefund, der auf einen negativen Zusammenhang zwischen der Subskala „Sexueller Missbrauch“ und FAC2 hindeutete.

Die Berechnungen zum Einfluss von Kindheitstraumata auf Hirnstruktur (H 3.2) zeigten, dass Erfahrungen von Misshandlung und Missbrauch zwar mit hirnstruktureller Veränderung der grauen Substanz im Hippocampus assoziiert sind, darüber hinaus jedoch auch mit einer reduzierten Integrität der weißen Substanz in zahlreichen Fasertrakten außerhalb des limbischen Systems einhergehen. Dabei korrelierte der CTQ-Summenscore negativ mit der FA in folgenden Faserbahnen: Gyrus cinguli beidseits, rechter Tractus corticospinalis, Forceps major, Fasciculus occipitofrontalis beidseits, Fasciculus longitudinalis inferior beidseits und Fasciculus longitudinalis superior beidseits. Eine positive Korrelation zwischen der FA und dem CTQ-Summenscore fand sich weder auf traktbasierter Ebene noch im Zuge der whole-brain Analysen.

4.1 Einordnung der Befunde

In der Diskussion der strukturellen Befunde sollen die eigenen Ergebnisse zunächst mit der verfügbaren Literatur zu Epigenetik und Hirnstruktur verglichen werden. Da zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige strukturelle Untersuchungen zum Einfluss epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens vorliegen, sollen hier auch jüngste Befunde der funktionellen Bildgebung und genetische Aspekte herangezogen werden. Im Anschluss erfolgt die vergleichende Betrachtung bekannter Studien zum Einfluss epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens und frühkindlicher Traumatisierung. Zuletzt sollen die eigenen strukturellen Befunde in einen Kontext zu Assoziationsstudien gesetzt werden, die den Zusammenhang zwischen Hirnstruktur und Kindheitstrauma sowie manifester Depression und Depressionsrisiko untersuchen.

4.1.1 FKBP5-Gen-Methylierung und strukturelle Befunde

In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige Studien, welche die Korrelation zwischen der Methylierung des FKBP5-Gens und Hirnstruktur direkt untersuchen. Keine der bisher veröffentlichten Imaging-Studien betrachtet den Einfluss epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens bei Gesunden. Lediglich die Arbeiten von Tozzi et al. aus dem Jahr 2018 und Chiarella et al. aus dem Jahr 2020 schlossen neben MDD-Patient*innen auch gesunde Proband*innen ein und sollen daher neben den Publikationen von Suh et al. (Suh et al., 2021), Klengel et al. (Klengel et al., 2013) und Resmini et al. (Resmini et al., 2016) mit Bezug auf MDD-, PTBS- und Cushing-Patient*innen zur Einordnung der eigenen Befunde in den literarischen Kontext herangezogen werden.

Im Rahmen ihrer Untersuchungen zum Einfluss epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens auf Parameter der strukturellen und funktionellen Bildgebung betrachteten Tozzi et al. in ihrer MRT-Studie aus dem Jahr 2018 Daten von 53 Gesunden und 60 MDD-Patient*innen. Die Analysen zeigten dabei über die Gesamtheit der Studienteilnehmer*innen eine negative Korrelation zwischen der FKBP5-Intron-7-Methylierungskonzentration und dem Volumen der grauen Substanz in der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior (IFGO) (Tozzi et al., 2018). Im Jahr 2020 konnte dieser IFGO-Befund an einer zweiten unabhängigen Kohorte bestehend aus 20 Gesunden und 25 MDD Patient*innen von Chiarella et al. repliziert werden (Chiarella et al., 2020). Einen Befund im Occipitallappen zeigte sich in keiner der letztgenannten Studien. Tozzi et al. schlossen im Hinblick auf ihren IFGO-Befund aus dem Jahr 2018 einen Interaktionseffekt

zwischen der unabhängigen Variable „Diagnose“ auf struktureller Ebene aus. Die Vergleichbarkeit zu unseren Ergebnissen ist daher tendenziell möglich. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Autoren bei ihren strukturellen Analysen einen ROI-Ansatz verwendeten, der zwar 13 anatomische Hirnregionen einschloss, die in der Vergangenheit mit MDD assoziiert werden konnten und im Bereich des präfrontalen Cortex, der Amygdala, der Insula und dem Hippocampus lokalisiert waren, dieses Vorgehen jedoch alle anderen Hirnregionen von den Analysen ausschloss. Strukturelle Effekte im Gyrus occipitalis könnten daher unerkannt geblieben sein. Weitere methodische Unterschiede, die die abweichenden Befunde zwischen den Analysen von Tozzi et al. aus dem Jahr 2018 und den eigenen Befunden bedingen könnten, betreffen die untersuchte Stichproben (MDD und Gesunde vs. gesundes Risikosample), die gewählten Methylierungssites (CG-6 und CG-7 im Intron 7 des FKBP5-Gens vs. Faktorenanalyse über der Gesamtheit der CG-sites im FKBP5-Gen auf dem verwendeten Array) und die berücksichtigten Kovariaten (Medikation vs. Rauchstatus und Zellreihen).

Auch wenn sich im Zuge der strukturellen Analysen keine Korrelation zwischen der FKBP5-Gen-Methylierung und der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior ergab, erbrachte die voxelbasierte Betrachtung einen frontalen Trendbefund an anderer Stelle. So korrelierte FAC3 mit dem Volumen des linken Gyrus frontalis superior ($p_{FWE-corr} = 0,066$). Der Frontallappen erfüllt nicht nur motorische Funktionen, sondern ist neben einer Vielzahl von kognitiven Prozessen auch an der Vermittlung von Affekt, Stimmung, Persönlichkeit, Selbstwahrnehmung sowie des sozialen und moralischen Urteilsvermögens beteiligt (Chayer & Freedman, 2001). Regionen des Frontallappens, die mit Depression assoziiert werden konnten, sind im präfrontalen und orbitofrontalen Cortex lokalisiert (Pandya et al., 2012). Im Gegensatz zu jüngsten Befunden im IFGO (Chiarella et al., 2020; Tozzi et al., 2018) lässt sich unser FAC3-Trendbefund im linken Gyrus frontalis keiner dieser Regionen zuordnen. Letztendlich betonen unserer strukturellen Analysen damit jedoch die Notwendigkeit weiterer Epigenetic-Imaging-Studien, die nach einheitlichem methodischem Standard und ggf. unter Anwendung eines ROI-Analyse die Relevanz epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens auf strukturelle Alterationen des frontalen Systems untersuchen.

Im Weiteren verweist eine Reihe von Fall-Kotroll-Studien auf einen Zusammenhang der FKBP5-Methylierungskonzentration und strukturellen Veränderungen des limbischen Systems. Suh et al. identifizierten dabei im Jahr 2021 erst kürzlich zwei CpG-Stellen, eine davon im FKBP5-Gen lokalisiert, deren Methylierungsgrad mit dem

Hippocampusvolumen von MDD-Patient*innen assoziiert werden konnte (Suh et al., 2021). Weitete man im Angesicht der limitierten Auswahl vergleichbarer Studien die Betrachtung auf Veröffentlichungen aus, die Erkrankungen adressieren, die ebenfalls mit Störungen der HPA-Achse einhergehen, können zwei weitere Studien herangezogen werden, die einen Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und FKBP5-Methylierung bei PTBS- bzw. Cushing-Patienten*innen beschreiben. Dabei zeigte sich bei Studienteilnehmer*innen mit einer PTBS eine negative Korrelation zwischen der FKBP5-Methylierung und dem Volumen des rechten Hippocampus (Klengel et al., 2013). Bei Patient*innen mit Cushing-Syndrom bestand hingegen eine positive Korrelation zwischen der FKBP5-Methylierung und dem bilateralen Hippocampusvolumen (Resmini et al., 2016). Beide Studien maßen DNA-Methylierung in Glucocorticoid-responsiven Regionen des FKBP5-Gens. Klengel et al. berichten im Jahr 2013 von einer signifikanten Assoziation mit Intron 7, während sich Resmini et al. bei ihren Analysen aus dem Jahr 2016 auf eine CpG-Stelle innerhalb des Intron 2 bezogen. Ein Befund im Hippocampus zeigte sich im Rahmen der VBM nicht, die DTI-Berechnungen verwiesen jedoch auf eine signifikante Korrelation des FAC1 mit der FA in cingulären Faserzügen, die mit dem linken Hippocampus in Verbindung stehen (siehe Abbildung 8). Alterationen des Hippocampus spielen in der Pathogenese der Depression eine entscheidene Rolle (Cole et al., 2011; Mikolas et al., 2019) und konnte auch bei Gesunden wiederholt mit Stress und Kindheitstraumata in Verbindungen gebracht werden (Baker et al., 2013; Carballo et al., 2012; Dannlowski et al., 2012; Everaerd et al., 2012; Gatt et al., 2009; Samplin et al., 2013; Teicher et al., 2012).

Wenngleich die erläuterten Studien von Suh et al. (Suh et al., 2021), Klengel et al. (Klengel et al., 2013) und Resmini et al. (Resmini et al., 2016) Patientengruppen einschließen, die mit einer Störung der HPA-Achse einhergehen, ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich zu den eigenen Befunden bei Gesunden in Hinblick auf Gruppen- und Interaktionseffekte eingeschränkt ist. Unterschiede in Methylierung oder Hirnvolumina zwischen Diagnosegruppen limitieren die Vergleichbarkeit ebenso wie möglicherweise vorherrschende Interaktionseffekte zwischen Diagnose x Methylierung oder Diagnose x Hirnstruktur. Relevant wäre hier im Rahmen einer Interaktion beispielsweise ein stärkerer korrelativer Zusammenhang zwischen der FKBP5-Methylierung und dem Hippocampusvolumen bei der jeweiligen Patientengruppe im Vergleich zu unserer gesunden Kohorte. Dennoch könnte unser Befund im Hippocampus ein erster Hinweis dafür sein, dass epigenetisch vermittelte strukturelle Veränderungen des limbischen Systems nicht nur bei stressassoziierten Phänotypen eine Rolle spielen, sondern auch das Depressionsrisiko in einer subklinischen Kohorte vermitteln.

Weitere Faserbahnen, die im Zuge unserer Analysen mit epigenetischen Modifikationen des FKBP5-Gens assoziiert werden konnten, sind der Fasciculus longitudinalis superior und der Gyrus cinguli. Keiner dieser Trakte konnte auf struktureller Ebene mit FKBP5-Gen-Methylierung in Verbindungen gebracht werden. Für den Gyrus cinguli liegen jedoch funktionelle Befunde vor.

4.1.2 FKBP5-Gen-Methylierung und funktionelle Befunde

Da sich in der aktuellen Literatur nur wenige vergleichbare wissenschaftliche Publikationen finden, die eine Korrelation zwischen strukturellen Hirnparametern und der FKBP5-Gen-Methylierung in einem gesunden Sample untersuchen, sollen neben den bereits erörterten Neuroimaging-Studien auf struktureller Ebene in einem nächsten Schritt vergleichbare Ergebnisse der funktionellen Bildgebung herangezogen werden. Die Publikation von Tozzi et al. aus dem Jahr 2018, die bereits im Rahmen der Diskussion der strukturellen Befunde Erwähnung fand, befasst sich zwar auch mit funktionellen Aspekten epigenetischer Modifikationen des FKBP5-Gens, eine vermehrte Aktivierung im IFGO während der Valenzerkennung auf emotionale Stimuli wurde jedoch nur bei MDD-Patient*innen beschrieben und korrelierte hier negativ mit dem Schweregrad der Depression (Tozzi et al., 2018). Letztendlich sind diese funktionellen Befunde bei Erkrankten jedoch nur sehr mittelbar mit den eigenen strukturellen Ergebnissen bei Gesunden vergleichbar. Eine bessere Vergleichbarkeit bieten die Studien von Muehlhan et al. (Muehlhan et al., 2020) und Harmes et al. (Harms et al., 2017). Sie beleuchten den Einfluss der FKBP5-Gen-Methylierung auf Parameter der funktionellen Bildgebung bei gesunden Individuen und sollen im Weiteren zur Einordnung der eigenen Befunde in den literarischen Kontext herangezogen werden.

Muehlhan et al. untersuchten im Jahr 2020 die Assoziation zwischen epigenetischen Variationen des FKBP5-Gens und der funktionellen neuronalen Netzwerkarchitektur während des „implicit emotion regulation task“. Das Studienkollektiv bestand aus 74 gesunden Proband*innen. Die deutsche Forschergruppe aus Dresden verwendete eine Multi-Voxel-Musteranalyse (MVPA). Dabei handelt es sich um eine Methode zur Auswertung von fMRT-Daten, die Aktivierungsmuster zahlreicher Voxel gleichzeitig berücksichtigt. Die funktionelle Untersuchung verwies auf einen Cluster innerhalb des rechten rostralen und paracingulären anterioren cingulären Cortex (ACC), in dem das Konnektivitätsmuster signifikant mit der FKBP5-Gen-Methylierung korrelierte. Weiterführende MVPA-Analysen detektierten ein funktionales Netzwerk, das ausgehend

vom ACC präfrontale, subcorticale, insuläre und thalamische Regionen einschloss und dessen Konnektivitätsmuster positiv mit der FKBP5-Gen-Methylierung in Intron 7 korrelierte. Die höchsten Effektstärken ergaben sich für Subdomänen, die affektive und kognitive Prozesse repräsentieren (Muehlhan et al., 2020). Passend zu den Befunde der MVPA ergaben auch unsere Untersuchungen zum Einfluss der FKBP5-Gen-Methylierung auf Hirnstruktur einen Befund im Cingulum: In der traktbasierten Auswertung korrelierte FAC2 mit der FA des Gyrus cinguli in beiden Hemisphären (siehe Abbildung 10). Der Cluster in der linken Hemisphäre zeigte dabei auch in der whole-brain-Analyse Signifikanz (siehe Tabelle 8). Das Cingulum ist dem limbischen System zuzuordnen und vermittelt zwischen präfrontalen, parietalen und temporalen Hirnregionen (Bubb et al., 2018). Tatsächlich konnte in der Literatur eine reduzierte Integrität der weißen Substanz im Cingulum nicht nur mit der unipolaren Depression (Bhatia et al., 2018; Cullen et al., 2010; Diego-Adeliño et al., 2014), sondern auch unabhängig vom Vorliegen einer Psychopathologie mit verschiedenen Formen des Missbrauchs (J. Choi et al., 2009; Huang et al., 2012; Tottenham et al., 2011; Ugwu et al., 2015) assoziiert werden. Eine Korrelation, die sich auch im Rahmen unsere DTI-Analysen bestätigte (siehe Abbildung 15). Die eigenen Befunde verdeutlichen, dass epigenetische Modifikationen des FKBP5-Gens neben funktionellen auch mit strukturellen Veränderungen des limbischen Systems assoziiert sind und geben Grund zur Annahme, dass epigenetische Mechanismen über Alterationen der Faserintegrität im Cingulum den Einfluss von Missbrauch und Misshandlung auf das Depressionsrisiko vermitteln könnten.

Harms et al. widmeten sich in ihrer Publikation aus dem Jahr 2017 den langfristigen Folgen einer vermehrten Stressexposition in der Kindheit auf das spätere Leben und untersuchten in diesem Rahmen auch den Einfluss der FKBP5-Gen-Methylierung auf die Hirnfunktion (Harms et al., 2017). Hierzu betrachteten die Wissenschaftler*innen 33 junge Erwachsene im Alter zwischen 19 und 23 Jahren. Erfasst wurden neben der Methylierung von 26 CpG-sites in regulatorischen Regionen des FKBP5-Gens funktionelle MRT-Daten während des Go/No-Go-Tasks. Das Go/No-Go-fMRT-Paradigma misst eine Komponente der kognitiven Kontrolle, die als Reaktionshemmung bezeichnet wird. Die funktionellen Analysen verwiesen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der frühkindlichen Stressbelastung und der Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC). Die DNA-Methylierung in Intron 5 des FKBP5-Gens korrelierte dabei sowohl mit dem Ausmaß der stattgehabten Stressexposition als auch mit der Aktivierung im dlPFC. Eine Mediatorenanalyse bestätigte, dass die FKBP5-Gen-Methylierung dabei den Zusammenhang zwischen

frühem Lebensstress und präfrontaler dIPFC-Aktivierung vermittelte (Harms et al., 2017). Befunde im präfrontalen Cortex ergaben sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht. Die abweichenden Studienergebnisse könnten dabei auf eine ungleiche Zusammensetzung der untersuchten Stichproben zurückzuführen sein. So lag der Altersdurchschnitt in der fMRT-Kohorte mit 20,5 Jahren 10,5 Jahre unter dem der eigenen Stichprobe. Trotz des bekannten Effekts des Alters auf die DNA-Methylierung (Braga et al., 2020; Pal & Tyler, 2016) und die Hirnfunktion (Madden et al., 2007; C. Zhang et al., 2016) nahmen die Wissenschaftler*innen unter Harms im Zuge ihrer Analysen keine Alterskorrektur vor. Dieses Vorgehen ist in Hinblick auf die geringe Altersstreuung innerhalb des untersuchten Samples zwar individuell vertretbar, limitiert jedoch die Vergleichbarkeit zu anderen epigenetischen Studien. Nebst dem berichtet Harms et al. zwar vom Studienausschluss eines einzelnen Probanden aufgrund schwerer psychischer Probleme, ein einheitliches Screening auf das Vorliegen affektiver Störungen erfolgte jedoch nicht. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich unter den 33 Erwachsenen mit zum Teil starker Stressbelastung in der Kindheit Individuen mit Psychopathologien befinden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Vergleich der eigenen Befunde mit der funktionellen Literatur zwar die relevante Assoziation der FKBP5-Gen-Methylierung mit strukturellen und funktionellen Aspekten des limbischen Systems verdeutlicht, sich neben dem Befund im Cingulum jedoch keine weitere Überlappung zwischen den MRT-Modalitäten zeigte. Neben zugrundeliegenden methodischen Abweichungen und Unterschieden der Stichprobenzusammensetzung kann diese Diskrepanz auch darauf beruhen, dass strukturelle Effekte an anderen anatomischen Positionen lokalisiert sind als funktionelle Befunde.

4.1.3 FKBP5-Genotyp und strukturelle/funktionelle Befunde

Die Zahl der wissenschaftlichen Arbeiten, die die Assoziation der FKBP5-Gen-Methylierung mit der Hirnstruktur untersuchen ist begrenzt. Der überwiegende Teil der Imaging-Studien zum FKBP5-Gen untersucht den Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Hirnmorphologie. Dies begründete sich auf dem Wissen, dass der FKBP5-Risiko-Allel-Status nicht nur mit einer vermehrten Geninduktion, sondern in der Folge auch über eine erhöhte GR-Resistenz mit Beeinträchtigungen der HPA-Achse einhergeht (Binder et al., 2008). Ein Einfluss der Risiko-Allel-Status des FKBP5-Gens, allen voran der Minor-T-Allel-Status von rs1360780, auf die Hirnmorphologie wurden nicht nur bei

Patient*innen mit Depression (Córdova-Palomera et al., 2017; K.-M. Han, Won, Sim et al., 2017; Mikolas et al., 2019; Tozzi et al., 2016) und posttraumatischer Belastungsstörung (Fani et al., 2014; Fani et al., 2016; Yun et al., 2020), sondern auch wiederholt bei Gesunden (Bryant et al., 2016; Fani et al., 2013; Fujii et al., 2014; Hirakawa et al., 2016; Holz et al., 2015; H. Zhang et al., 2020) und bei Proband*innen mit Erfahrungen von Kindheitstrauma (Fujii et al., 2014; Kwon et al., 2021; White et al., 2012) beschrieben. Genotypabhängige strukturelle und funktionelle Unterschiede waren dabei im limbischen Systems, und hier vorrangig in der Amygdala (Grabe et al., 2016; Hirakawa et al., 2016; Holz et al., 2015; White et al., 2012), dem Hippocampus (Fani et al., 2013; Grabe et al., 2016; Holz et al., 2015) und dem Gyrus cinguli (Fujii et al., 2014; Grabe et al., 2016) lokalisiert sowie im präfrontalen Cortex (Gyrus orbitofrontalis) (Hirakawa et al., 2016; Kwon et al., 2021) und kortikalen Bereichen des Temporallappens (Grabe et al., 2016; Kwon et al., 2021). Hier bestehen deutliche Überschneidungen zu strukturellen und funktionellen Befunden der FKBP5-Gen-Methylierung. In Hinblick auf die eigenen Analysen stellt sich daher die Frage, inwieweit genetische und nicht epigenetische Einflüsse eine Rolle spielen oder ob strukturelle Befunde durch andersgeartete GenxEpigen-Interaktion beeinflusst werden. Tatsächlich konnten molekulargenetische Studien an Stammzellen belegen, dass DNA-Methylierung sequenzspezifisch, also genotypabhängig, auftreten kann (Lienert et al., 2011). Ein solcher Zusammenhang konnte auch für Gene nachgewiesen werden, die mit psychiatrischen Erkrankungen vergesellschaftet sind (Mill et al., 2008). Im Zuge unserer Untersuchung korrigierten wir für genotypische Effekte, indem wir CpG-sites, die sich in unmittelbarer Umgebung eines bekannten genetischen Einzelnukleotid-Polymorphismus befanden, bereits im Vorfeld der eigentlichen Berechnungen von den Analysen ausschlossen. GenxEpigen-Interaktionen sind jedoch vielseitig, komplex und noch nicht zur Gänze verstanden, sodass bedacht werden muss, dass genetische Interaktionseffekte auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit unerkannt geblieben sein könnten.

4.1.4 FKBP5-Gen-Methylierung und Kindheitstrauma

Unseren Berechnungen ergaben keine signifikante Assoziation zwischen Missbrauchs- und Misshandlungserfahrung in der Kindheit und der Methylierung im FKBP5-Gen. Eine individuelle Betrachtung der fünf CTQ-Subskalen detektierte zwar einen Trendbefund, der auf einen negativen Zusammenhang zwischen der Subskala „Sexueller Missbrauch“ und FAC2 hindeuteten könnte, nach Childhood Trauma Questionnaire erfüllten jedoch

nur 4 Probandinnen die Kriterien für einen stattgehabten sexuellen Missbrauch („Sexueller Missbrauch“ ≥ 8 Punkte). Die Verwertung dieses Befundes ist in Hinblick auf die ungünstige Verteilung innerhalb des Samples damit nicht möglich. Dieser Negativbefund steht im Kontrast zur aktuellen Literatur. Hier wurde eine Exposition gegenüber hohen Glucocorticoidspiegeln (Dexamethason und Cortison) wiederholt mit einer persistierenden DNA-Demethylierung in regulatorischen Bereichen des FKBP5-Gens assoziiert (Klengel et al., 2013; Resmini et al., 2016). Eine verminderte Methylierung in Intron 7 des FKBP5-Gens wurde in Speichelproben misshandelter Kinder (Tyrka et al., 2015) und im Vollblut erwachsener Opfer von Kindheitstraumata (Klengel et al., 2013) nachgewiesen. Veränderte Methylierungskonzentrationen fanden sich weiterhin bei Überlebenden des Holocaust und ihren direkten Nachkommen (Bierer et al., 2020; Yehuda et al., 2016), sowie bei erwachsenen Proband*innen, die anderen schweren Stressoren in der Kindheit ausgesetzt waren, darunter der Tod oder der Trennung von einer Bezugsperson, unsichere Wohnverhältnisse, Erfahrungen von Gewalt in der Nachbarschaft oder mangelhafter Zugang zu Lebensmitteln und sauberer Kleidung (Parade et al., 2017). Nur eine Studie berichtet hinsichtlich des Einflusses von frühkindlichen Traumata auf die FKBP5-Gen-Methylierung und von einem Negativbefund. Nach Bishop et al. war das Ausmaß an Kindesmisshandlung in einem Sample bestehend aus Gesunden und MDD-Patient*innen zwar signifikant mit der Schwere der Depressionssymptome assoziiert, nicht jedoch mit der DNA-Methylierung im FKBP5-Gen (Bishop et al., 2018).

Im Weiteren sollen drei mögliche Ursachen für die Widersprüchlichkeit der eigenen Befunde zu den Ergebnissen nach aktueller Studienlage diskutiert werden. Erstens könnte die geschilderte Diskrepanz auf einen Publikationsbias zurückzuführen sein. Ein Publikationsbias bedingt eine Verzerrung der Datenlage, die dadurch entsteht, dass Negativbefunde im Vergleich zu Studien mit positiven und signifikanten Ergebnissen seltener in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert werden. Des Weiteren könnten abweichende Untersuchungsbefunde durch Limitationen des Childhood Trauma Questionnaires bedingt sein. Der CTQ erfasst traumatische Ereignisse in der Kindheit und Jugend retrospektiv. Eine mögliche Fehlerquelle resultiert daher aus der kognitiven Verzerrung durch einen Recall-Bias. Auch Abwehrmechanismen wie die Verdrängung könnten eine Rolle spielen. Zuletzt sollte berücksichtigt werden, dass auch epigenetische Modifikationen in Folge von Kindheitstraumata Allel-spezifisch auftreten können. Dabei handelt es sich um einen Umstand, der für die FKBP5-Gen-Methylierung wiederholt beschrieben wurde (Kang et al., 2019; Mihaljevic et al., 2021; Saito et al., 2020; Tozzi et al., 2018) und unseren Negativbefund bedingen könnte.

4.1.5 Assoziationsstudien zu Kindheitstrauma und Depression

Unsere Analysen erlauben den indirekten Vergleich mit Assoziationsstudien, die im Fall-Kontroll-Design den Einfluss von Kindheitstraumata auf Hirnstruktur untersuchen. Hirnregionen, die auf struktureller und/oder funktioneller Ebene mit Misshandlungs- und Missbrauch assoziiert werden konnten, sind der Hippocampus, die Amygdala und der präfrontale Cortex. Beschrieben wurden zudem Befunde im auditiven, visuellen und somatosensorischen Cortex. Im Folgenden soll näher auf die genannten Hirnstrukturen eingegangen werden, zugrunde liegende Assoziationsstudien beleuchtet werden und durch den Abgleich mit den eigenen Befunden strukturelle Systeme identifiziert werden, die das umweltbedingte Depressionsrisiko auf Grundlage epigenetischer Mechanismen modulieren könnten. Dabei soll in einem letzten Schritt auch die Aufarbeitung bisher unerwähnter Faserbahnen erfolgen, die im Zuge unserer Analysen erstmalig mit der FKBP5-Gen-Methylierung oder dem CTQ-Summenscore assoziiert werden konnten.

Der Hippocampus ist Teil des limbischen Systems. Durch eine hohe Glucocorticoidrezeptor-Dichte (Morimoto et al., 1996) reagiert er besonders empfindlich auf die Ausschüttung von Stresshormonen (Sapolsky et al., 1985). Nach aktueller Studienlage stellt die Hippocampusatrophie nicht nur das am häufigsten berichtete hirmorphologische Korrelat affektiver Störungen dar (Cole et al., 2011; Mikolas et al., 2019), sondern konnte auch diagnoseunabhängig mit Misshandlung und Missbrauch in der Kindheit in Verbindung gebracht werden (Baker et al., 2013; Carballedo et al., 2012; Dannlowski et al., 2012; Everaerd et al., 2012; Gatt et al., 2009; Samplin et al., 2013; Teicher et al., 2012). In unseren voxelbasierten Analysen bestätigte sich dieser Befund. Auch bei den Probandinnen des Risikosamples ging frühkindliche Traumatisierung mit einem reduzierten Volumen des rechten und linken Hippocampus einher (siehe Abbildung 14). Dabei bestand für den Befund im linken Hippocampus mit einem $p = 0,046$ auf FWE peak level Signifikanz, während der Cluster im rechten Hippocampus mit einem $p = 0,106$ über dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verblieb. In der Literatur wurden signifikante Befunde im Hippocampus studienabhängig sowohl isoliert in der linken oder rechten Hirnhälfte als auch in beiden Hemisphären beschrieben (Teicher & Samson, 2016). Dem weiblichen Hippocampus wird dabei eine geringere Anfälligkeit für die direkte Schädigung durch Stress zugeschrieben als dem männlichen Hippocampus (Everaerd et al., 2012; Frodl et al., 2010; Karl et al., 2006; Samplin et al., 2013). Als Ursache für diesen Geschlechtereffekt wird die neuroprotektive Wirkung von Östrogen diskutiert (McEwen, 2010). Teicher und Samson vermuteten daher, dass Studien mit kleiner Stichprobengröße und einem ausschließlich weiblichen Probandenkollektiv zur

Untersuchung struktureller Effekte im Hippocampus ungeeignet sein könnten (Teicher & Samson, 2016). Dies konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit angesichts der hippocampalen Befunde in beiden Hemisphären nicht bestätigt werden. Die Überlegungen von Teicher und Samson geben jedoch Grund zur Annahme, dass in einem größeren Sample ohne Geschlechtsselektion neben dem Cluster in der linken Hirnhälfte womöglich auch der strukturelle Befund im rechten Hippocampus Signifikanz gezeigt hätte.

Die Amygdala ist eine weitere Struktur des limbischen Systems, die mit frühkindlicher Traumatisierung und Depression assoziiert werden konnte. Sie ist entscheidend an der Kodierung impliziter emotionaler Erinnerungen (LeDoux, 1993) und der Erkennung und Reaktion auf saliente Reize wie Mimik und potenzielle Bedrohungen beteiligt (Derntl et al., 2009). Strukturelle oder funktionelle Anomalien der Amygdala wurden bei einer Vielzahl von psychiatrischen Störungen beschrieben. Dazu zählen neben der unipolaren und bipolaren Depression (Grotegerd et al., 2014) die posttraumatische Belastungsstörung, soziale und spezifische Phobien (Shin & Liberzon, 2010), Suchterkrankungen (Koob & Volkow, 2010), die Borderline-Persönlichkeitsstörung (Goodman et al., 2014) und die Schizophrenie (Suslow et al., 2013). Wie der Hippocampus verfügt auch die Amygdala über eine hohe Dichte an Glucocorticoidrezeptoren (Sarrieau et al., 1986). Diese befinden sich auf stressempfindlichen Pyramidenzellen, deren postnataler Wachstums- und Differenzierungsverlauf durch ein schnelles anfängliches Wachstum gekennzeichnet ist (Uematsu et al., 2012). Folglich gilt auch die Amygdala als besonders anfällig für Schäden durch Stress in der frühen Kindheit (Caldji, 2000; Eiland et al., 2012; Malter Cohen et al., 2013).

Im Gegensatz zur Mehrheit der bekannten Befunde ergaben unsere Analysen zum Einfluss von frühkindlicher Traumatisierung auf Hirnstruktur Ergebnis in der Amygdala. Um die abweichenden Studienergebnisse näher zu beleuchten, lohnt sich der differenzierte Blick in die Studienprotokolle bisheriger Veröffentlichungen. Während die Literatur hinsichtlich der stressinduzierten Hippocampusatrophie eine eindeutige Sprache spricht, erscheint die Studienlage hinsichtlich des Einflusses von Stress auf das Amygdalavolumen zunächst widersprüchlich. Obgleich eine stressassoziierte Hypertrophie der Amygdala vorrangig bei Proband*innen beschrieben wurde, die sehr früh emotionaler und/oder körperlicher Vernachlässigung ausgesetzt waren (Lupien et al., 2011; Mehta et al., 2009; Pechtel et al., 2014; Tottenham et al., 2010), bezogen sich Studien, die von einer signifikanten Reduktion des Amygdalavolumens berichteten,

häufiger auf Proband*innen mit Psychopathologien, die multiple Arten von Missbrauch und Misshandlung erfahren hatten (Teicher & Samson, 2016). Das komplexe Zusammenspiel zwischen früher vs. späterer Exposition sowie dem Vorhandensein vs. dem Fehlen von Psychopathologie könnte die divergenten Befund dabei ebenso erklären wie der individuelle Einfluss spezifischer Missbrauchsformen (Teicher & Samson, 2016). Diese Effekte müssen auch bei der kritischen Betrachtung der eigenen Arbeit berücksichtigt werden. So wurden insbesondere für das limbische System sensible Expositionszeiten beschrieben, in denen Hippocampus und Amygdala durch externe Stressoren am stärksten gefährdet sind (Andersen et al., 2008; Pechtel et al., 2014). Da der Childhood Trauma Questionnaire zwar Form und Ausmaß der Misshandlung erfasst, nicht jedoch den genauen Zeitpunkt des stattgehabten Traumas, bleibt unklar, ob die Exposition in die vulnerable Phase der Zelldifferenzierung fiel. Überdies könnte der Zusammenhang zwischen Stressexposition und Amygdalavolumen durch das Fehlen einer Psychopathologie unabhängig beeinflusst worden sein und bei niedriger Stichprobengröße in unserer gesunden Sample unerkant geblieben sein. Zuletzt muss bedacht werden, dass im Rahmen unserer Berechnungen keine separate Analyse der CTQ-Subskalen erfolgte. Damit sind auch unerkannte Effekte durch isolierte Misshandlungsformen zu berücksichtigen.

Wie das limbische System verfügt auch die Großhirnrinde (Cortex cerebri) über eine Population stressempfindlicher Pyramidenzellen mit hoher Glucocorticoidrezeptordichte (Sinclair et al., 2011). Eine Reduktion des korticalen Gesamtvolumens konnte bei PTBS-Patient*innen mit Erfahrungen von körperlicher Misshandlung, sexuellem Missbrauch und häuslicher Gewalt nachgewiesen werden. Die Befunde konzentrierten sich dabei im Besonderen auf den präfrontalen Cortex (Bellis et al., 1999; Bellis et al., 2002). Präfrontale Regionen der Großhirnrinde, die wiederholt mit Stressoren der frühen Kindheit assoziiert werden konnten, sind der anteriore cinguläre Cortex (ACC) (Baker et al., 2013; Cohen et al., 2006; Gupta et al., 2016; Heim et al., 2013; Thomaes et al., 2010), der dorsolaterale präfrontale Cortex (Carballedo et al., 2012; Edmiston et al., 2011; Hanson et al., 2010; Sheu et al., 2010) und der orbitofrontale Cortex (Brito et al., 2013; Chugani et al., 2001; Gerritsen et al., 2012; Hanson et al., 2010; McLaughlin et al., 2014; Thomaes et al., 2010). Es handelt sich um Hirnstrukturen, die maßgeblich an Entscheidungsfindung und Emotionsregulation beteiligt sind. Bei Suchterkrankungen vermitteln funktionelle Alterationen dieser korticalen Strukturen die gedankliche Beschäftigung/Antizipation („preoccupation/anticipation“) und die Beeinträchtigung der Kontrollfunktion („impairment of inhibitory control“) (Koob & Volkow, 2010), aber auch bei Proband*innen ohne Psychopathologie konnte eine Atrophie des präfrontalen

Volumens mit Kindheitstraumata assoziiert werden (Carballedo et al., 2012; Edmiston et al., 2011; Gerritsen et al., 2012). Gleichwohl ergaben unsere Analysen keinen Befund im präfrontalen Cortex. Da das präfrontale Volumen im Alter zwischen 14 und 16 Jahren am empfindlichsten auf den Einfluss durch Misshandlung und Missbrauch reagiert (Andersen et al., 2008), sind auch hier mögliche Effekte durch sensible Expositionszeiten zu diskutieren.

Die differenziertere Durchsicht der eigenen Befunde verdeutlicht, dass sich die überwiegende Mehrheit der signifikanten Cluster nicht dem limbischen System oder dem präfrontalen Cortex zuordnen lässt. So zeigte sich unter anderem eine Korrelation zwischen der FKBP5-Gen-Methylierung und dem Volumen der grauen Substanz des Gyrus occipitalis im rechten Occipitallappen. Der Occipitallappen ist am Hinterhaupt lokalisiert. Er enthält die primäre und sekundäre Sehrinde und ist als solcher für die Verarbeitung und Interpretation von visuellen Sinneseindrücken zuständig (Rehman & Al Khalili, 2021). In der ersten Betrachtung erscheint die Assoziation der FKBP5-Gen-Methylierung mit diesem Teil der Großhirnrinde daher zunächst wenig schlüssig. Allerdings zeigten Teicher und Samson in ihrem Review aus dem Jahr 2016, dass auch strukturelle sensorische Systeme, die den visuellen, auditiven oder somatosensorischen Input eines Missbrauchs verarbeiten, durch die stressassoziierte Erfahrung selbst modifiziert werden können (Teicher & Samson, 2016). In einem nächsten Schritt sollen daher bekannte strukturelle Befunde in diesen sensorischen Systemen näher beleuchtet und den eigenen Ergebnissen gegenübergestellt werden.

Assoziationsstudien von Tomada et al. und Choi et al. aus dem Jahr 2012 brachten frühkindliche Traumatisierung mit Veränderungen des visuellen Systems in Verbindung. Dabei untersuchten die Wissenschaftler*innen junge Erwachsene, die in der Kindheit mehrere Episoden häuslicher Gewalt visuell miterlebt hatten, ohne dabei selbst physisch missbraucht worden zu sein (J. Choi et al., 2012; Tomoda et al., 2012)). Tomada et al. assoziierten visuelle Gewalteindrücke dabei mit vermindertem Volumen und reduzierter kortikaler Dicke des linken Occipitalpols, der sekundäre Sehrinde beider Hemisphären und dem rechten Gyrus lingualis (Tomoda et al., 2012). Choi et al. berichteten darüber hinaus von einer verminderten Faserintegrität im linken Fasciculus longitudinalis inferior (ILF). Die strukturellen Veränderungen traten dabei in Anhängigkeit von der Expositionsdauer auf und gingen mit einer vermehrten Depressivität, Angst und Somatisierung einher (J. Choi et al., 2012). Während der Gyrus lingualis als Teil des visuellen Cortex eine wichtige Rolle bei der frühen und unbewussten Verarbeitung visueller Eindrücken spielt (Puce et al., 1995; Slotnick & Schacter, 2006), verbindet der

ILF den visuell-occipitalen mit dem temporalen Cortex und nimmt als solcher eine Schlüsselposition im visuell-limbischen System ein, das Emotions-, Lern- und Gedächtnisfunktionen des Sehens unterstützt (Zemmoura et al., 2021). Strukturelle Veränderungen im visuellen System konnten jedoch nicht nur mit dem gesehenen Erleben häuslicher Gewalt assoziiert werden. Bei jungen Frauen, die vor dem 12. Lebensjahr wiederholt Opfer sexuellen Missbrauchs wurden, konnotierten frühkindliche Gewalterfahrungen mit einem reduziertem Volumen der primären Sehrinde und des visuellen Assoziationscortex (Tomoda et al., 2009).

Auch unsere Untersuchungen ergaben Befunde in Hirnstrukturen, die dem visuellen System zugeordnet werden können. Neben einer signifikanten Korrelation zwischen der FKBP5-Gen-Methylierung und dem Volumen der grauen Substanz im rechten Gyrus occipitalis bestand ein relevanter Zusammenhang zwischen der FA im Fasciculus longitudinalis inferior und dem CTQ-Summenscoren. Der VBM-Befund im Occipitallappen könnte als erstes Indiz für die Relevanz epigenetischer Mechanismen bei der Vermittlung hirnstruktureller Korrelate frühkindlicher Traumatisierung gewertet werden. Dabei muss in Hinblick auf den Befund im rechten Gyrus occipitalis medius / inferior jedoch angeführt werden, dass es sich bei einem Cluster von nur 7 Voxeln um einen kleinen Befund handelt und das statistische Modell darüber hinaus auch unabhängig von der Befundgröße keine Kausalität erlaubt.

Während visuelle Eindrücke häuslicher Gewalt und sexueller Missbrauch mit strukturellen Veränderungen in Teilen des visuellen Systems vergesellschaftet werden konnten, ließ sich verbaler Missbrauch in Teilen des auditorischen Systems nachweisen. So untersuchten zunächst Choi et al. im Jahr 2009 gefolgt von Tomada et al. im Jahr 2011 Erwachsene, deren Misshandlungserfahrungen auf schwere verbale Beschimpfungen durch die Eltern beschränkt waren. Verbaler Missbrauch ging dabei mit Veränderungen des Volumens der grauen Substanz im auditorischem Cortex (Tomoda et al., 2011) und einer verminderten Faserintegrität in relevanten Leitstrukturen der menschlichen Sprache einher (J. Choi et al., 2009). Tensor-Imaging und TBSS identifizierten drei Faserbahnen, in denen sich die fraktionale Anisotropie bei verbal missbrauchten Proband*innen signifikant von der FA bei gesunden Kontrollen unterschied: der linke Fasciculus arcuatus, die linke Fornix cerebri und das linke Cingulum (J. Choi et al., 2009). Während der Fasciculus arcuatus als Teil des auditorischen Systems das Broca- und das Wernicke-Areal reziprok miteinander verbindet und Läsionen in dieser auditorischen Assoziationsbahn mit Sprachstörung vergesellschaftet sind (Catani & Mesulam, 2008), vermittelt die Fornix cerebri das

limbische System mit integrativen Kernen des Hypothalamus und spielt eine Schlüsselrolle für Kognition und den episodischen Gedächtnisabruf (Senova et al., 2020).

Eigene strukturelle Befunde ergaben sich weder im Fasciculus arcuatus noch in der Fornix cerebri. Die traktbasierte Auswertung detektierte jedoch mehrere signifikante Cluster im Gyrus cinguli. Dabei korrelierte sowohl FAC2 als auch der CTQ-Summenscore mit der cingulären FA in beiden Hemisphären. Wie bereits zu Beginn der Diskussion erörtert, kommuniziert das Cingulum, als Teil des limbischen Systems zwischen präfrontalen, parietalen und temporalen Hirnregionen (Bubb et al., 2018). Strukturelle Effekte sind nicht nur für das visuelle Erleben häuslicher Gewalt beschrieben, sondern konnten auch unabhängig von der Diagnose bei verschiedenen anderen Formen der Traumatisierung (Huang et al., 2012; Ugwu et al., 2015) sowie bei Depression nachgewiesen werden. Da eine reduzierte Integrität der weißen Substanz im Cingulum in unseren TBSS-Analysen sowohl mit Misshandlungs- und Missbrauchserfahrungen als mit der FKBP5-Gen-Methylierung assoziiert werden konnte, untermauern die eigenen Befunde nicht nur bereits bekannte Ergebnisse aus Assoziationsstudien zu Kindheitstraumata und Depression, sondern erweitern die Betrachtung zum Einfluss von Missbrauch und Misshandlung auf das Depressionsrisiko um epigenetische Effekte.

Eine weitere Studie, die frühkindliche Traumatisierung mit hirnmorphologischen Korrelaten in sensorischen Systemen assoziierte, ist die MRT-Studie von Heim et al. aus dem Jahr 2013. Die Analysen brachten sexuellen Missbrauch mit einer Ausdünnung des somatosensorischen Cortex in Verbindung. Die Befunde konzentrierten sich dabei auf corticale Areale, die die Repräsentation von Klitoris und umgebenden Genitalbereich übernehmen (Heim et al., 2013). Ein vergleichbarer Befund in somatosensorischen Hirnarealen ergab sich nach unserer VBM- und DTI-Analyse nicht. Da die untersuchte Stichprobe jedoch nur vier Probadinnen einschloss, die nach CTQ-Subskala-Cut-off das Kriterium eines stattgehabten sexuellen Missbrauchs erfüllten, ist das Risikosample zur Untersuchung von Effekten durch sexuellen Missbrauch nicht hinreichend.

Es lässt sich festhalten, dass traumabedingte strukturelle Befunde in sensorischen Systemen zumeist von spezifischen Missbrauchsformen ausgehen. Hirnmorphologische Korrelate konzentrieren sich dabei auf corticale Strukturen und Faserbahnen, die an der Verarbeitung der sensorischen Eindrücke während des stattgehabten Traumas beteiligt sind. So wird das rein visuelle Erleben häuslicher Gewalt mit strukturellen Veränderungen der primären und sekundären Sehrinde sowie des visuellen

Assoziationscortex vergesellschaftet (J. Choi et al., 2012; Tomoda et al., 2012), während strukturelle Effekte nach wiederholten schweren Beschimpfungen im auditorischen System nachgewiesen werden konnten (J. Choi et al., 2009; Tomoda et al., 2011). Sexueller Missbrauch wurde sowohl mit strukturellen Korrelaten im visuellen System als auch im somatosensorischen Cortex assoziiert (Heim et al., 2013; Tomoda et al., 2009). Auch unsere Analysen verweisen auf einen signifikanten Zusammenhang frühkindlicher Traumatisierung mit dem sensorischen Cortex und assoziierten Faserbahnen. Die Befunde lassen sich dabei vorrangig dem visuellen Cortex und dem limbischen System zuordnen. Die eigenen Befunde in im Gyrus occipitalis, dem Fasciculus longitudinalis inferior und dem Gyrus cinguli geben Grund zur Annahme, dass misshandlungsbedingte hirnstrukturelle Veränderungen im Bereich des visuell- limbischen Cortex durch epigenetische Modifikationen des FKBP5-Gens vermittelt und das umweltbedingte Depressionsrisiko modulieren könnten. Dabei impliziert die Korrelation keine Kausalität. Weiterführende Studien mit größeren Stichproben sind nötig, um die umweltbedingten und epigenetisch modulierten Effekte im visuell- limbischen System weiter zu überprüfen und zu validieren und dabei den individuellen Einfluss einzelner Misshandlungsformen über eine differenzierte Analyse nach CTQ-Subskalen zu berücksichtigen.

Weitere Strukturen, die nach Teicher und Samson mit Missbrauch und Misshandlung assoziiert werden konnten, sind das Corpus callosum, das Striatum und das Cerebellum (Teicher & Samson, 2016). Während eine Reduktion des Volumens oder der Integrität des Corpus callosum wiederholt bei misshandelten Kindern und Erwachsenen beschrieben wurde (Andersen et al., 2008; Bellis et al., 1999; Bellis et al., 2002; Teicher et al., 2004; Teicher et al., 2010), sind Studien, die von einem Zusammenhang zwischen Kindheitstrauma und der Morphologie der Striatum bzw. des Cerebellum berichten relativ selten und die Ergebnisse inkonsistent (Teicher & Samson, 2016). Eigene Befunde ergaben sich in keinen der genannten Strukturen.

Fasertrakte, die bisher keine Erwähnung fanden, in denen eine reduzierte FA jedoch mit Veränderungen der FKBP5-Gen-Methylierung und/oder erhöhten Werten des CTQ-Summenscore assoziiert werden konnten sind der Fasciculus longitudinalis superior (FKBP5 und CTQ), die Radiatio thalami anterior (FKBP5), der Fasciculus occipitofrontalis inferior (CTQ), der Tractus corticospinalis (CTQ) und die Forceps major (CTQ). Verlauf und Funktion variieren zwischen den genannten Trakten. Der Fasciculus longitudinalis superior (SLF) ist ein großer Fasertrakt, der Occipital-, Temporal- und Frontallappen verbindet (X. Wang et al., 2016). Er ist relevant für die visuell-räumliche Aufmerksamkeit, die motorischen Kontrolle und diverse sprachbezogene Netzwerke

(Nakajima et al. 2020). Die Faserbahnen der Radiatio thalami verlaufen zwischen Thalamus und Großhirnrinde. Der vordere Thalamusstiel (Radiatio thalami anterior) zieht dabei vom Thalamus zum Frontallappen. Thalamocortikale und corticothalamische Verbindungen haben Bedeutung für Aufmerksamkeit, Wachheit und Bewusstsein (George & Das, 2021). Wie der Fasciculus longitudinalis superior verbindet auch der Fasciculus occipitofrontalis Teile des Frontallappens mit Okzipital- und Temporalappen (Makris et al., 2007). Der Tractus corticospinalis führt Efferenzen des Motorcortex (Natali et al., 2021). Die Forceps major besteht aus Kommissurfasern, die vorwiegend die Cortexareale des Occipitallappens miteinander verbinden (Goldstein et al., 2021). Unabhängig vom Trakt brachten unsere DTI-Analysen einen höheren CTQ-Summenwert dabei stets mit einer reduzierten FA in Verbindung. Dies deckt sich mit bisherigen Studien, in denen Kindheitstraumata unabhängig von der betrachteten Missbrauchsform stets mit verminderter Integrität der weißen Fasern einhergingen (J. Choi et al., 2009; J. Choi et al., 2012; Tottenham et al., 2010).

Die aufgeführten Trakte übernehmen diverse kognitive Funktionen und auch wenn die Strukturen, die die Faserbahnen verbinden, bekannt sind, ist es schwer, von funktionell heterogenen Netzwerken auf eine einzelne Funktion oder eine ausgewählte Gruppe von Funktionen zu schließen. Gleichwohl sticht ins Auge, dass viele der genannten Trakte in Verbindung mit dem Occipitallappen stehen. Womöglich kommt dem Fasciculus longitudinalis superior dabei eine besondere Rolle zu. Die Fasern übermitteln sensorische Informationen aus occipitalen und temporalen Regionen in den präfrontalen Cortex. Reduzierte FA-Werte des SLF wurden bei MDD-Patient*innen beschrieben und korrelierten negativ mit dem Schweregrad und der Dauer der Erkrankung (Lai & Wu, 2014). Eine reduzierte Integrität der weißen Substanz im Fasciculus longitudinalis superior zeigte sich auch im Rahmen unserer Analysen, war hier sowohl mit einem erhöhten CTQ-Summenwert als auch mit Veränderungen der Methylierungskonzentration im FKBP5-Gen assoziiert. Es lässt sich ableiten, dass misshandlungsbedingte hirnstrukturelle Veränderungen des Fasciculus longitudinalis superior durch epigenetische Modifikationen im FKBP5-Gen vermittelt werden könnten. Wie bereits zu Beginn angeführt, ist diese Hypothese in Hinblick die Heterogenität der beteiligten Netzwerke und möglicher Funktionen aber eher spekulativ. Es bedarf weiterführender Studien, um die Relevanz dieser Befunde zu verifizieren.

Zusammenfassend untermauert der Vergleich mit Assoziationsstudien, die den Einfluss von Kindheitstraumata auf Hirnstruktur untersuchen, die Relevanz der eigenen CTQ-assoziierten Befunde im Hippocampus und des Gyrus cinguli. Dabei handelt es sich um

relevante Leitstrukturen des limbischen Systems, die nicht nur im Zuge der eigenen Berechnungen mit epigenetischen Modifikationen des FKBP5-Gens assoziiert werden konnten, sondern auch im Rahmen der wenigen vergleichbaren Epigenetic-Imaging-Studien Erwähnung fanden. Weiterhin hebt die umfassende Betrachtung bekannter wissenschaftlicher Arbeiten zu hirnmorphologischen Korrelaten frühkindlicher Traumatisierung die Bedeutung der Befunde im visuellen System hervor. Nicht zuletzt verwies die traktbasierte Auswertung neben gängigen Strukturen auch auf einige Faserbahnen, die erstmalig mit epigenetischen Modifikationen und/oder Kindheitstraumata assoziiert werden konnten. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Fasciculus longitudinalis superior, einer Faserbahn, die an der Übermittlung sensorischer Informationen aus occipitalen und temporalen Regionen in den präfrontalen Cortex beteiligt ist. Weiterführende Studien mit größeren Stichproben sind nötig, um umweltbedingte und epigenetisch modulierte Befunde im visuell- limbischen System und assoziierten Faserbahnen spezifisch der jeweiligen Misshandlungsform weiter zu überprüfen und validieren zu können.

4.2 Limitation und Methodenkritik

Zusätzlich zu der im Rahmen der obigen Diskussion erwähnten methodenkritischen Aspekten sollen an dieser Stelle die wesentlichen Limitationen zusammengefasst und ausgeführt werden.

Mit einer Größe von $N=62$ bzw. $N=59$ ist die Stichprobengröße unseres Samples limitiert. Dies geht zum einen mit einer reduzierten statistischen Trennschärfe und Power, zum anderen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von falsch-positiven (Fehler 2. Art) und falsch-negativen Ergebnissen (Fehler 1. Art) einher (Dechartres et al., 2013; Haas, 2012). Benutzt man G-Power (Faul et al., 2009) zur post-hoc Kalkulation der statistischen Power, ergibt sich bei einer Stichprobenzahl von 59 und einem alpha-Fehler von 0,05 bei einem Slope von 0,15 eine Power von 0,31, bei einem Slope von 0,3 eine Power von 0,77 und einem Slope von 0,4 eine Power von 0,95. Zum Zeitpunkt der Erhebung ging die Zusammenstellung des epigenetischen Samples mit umfangreichen Untersuchungen und einem erheblichen zeitlichen und finanziellen Aufwand einher. Dieser Umstand spiegelt sich in vergleichbar kleinen Samplegrößen anderer epigenetischer Studien wider (Chiarella et al., 2020; Harms et al., 2017; Muehlhan et al., 2020; Tozzi et al., 2018). Letztendlich limitiert die begrenzte Stichprobengröße jedoch die Aussagekraft.

Bei der Zusammensetzung der Stichprobe erfolgte das initiale Screening auf psychische Störungen mittels SKID I-Interview, ein von der American Psychiatric Association definierter Standard, der jedoch Störungen wie Persönlichkeits-, Autismus-Spektrum- und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen nicht auszuschließen vermag (Wittchen et al., 1997). Es ist zwar unwahrscheinlich, dass ausgeprägte Störungsbilder im Rahmen des Interviews unerkant geblieben sind, aber formal denkbar.

Weiterhin besteht die Stichprobe ausschließlich aus Frauen. Dies erspart uns zwar, das Geschlecht als zusätzliche Kovariate berücksichtigen zu müssen, die Ergebnisse sind damit jedoch nicht generalisierbar. Geschlechtsunterschiede wurden insbesondere in Hinblick auf den Einfluss von frühkindlichem Stress auf hirnstrukturelle Parameter beschrieben (Everaerd et al., 2012; Frodl et al., 2010; Juraska & Kopcik, 1988; Karl et al., 2006; Samplin et al., 2013).

Während bisherige Studien die Assoziation von DNA-Methylierung und Hirnstruktur bei MDD-Patient*innen im Fall-Kontroll-Design untersuchten, wählten wir im Rahmen unserer Analysen ein dimensionales Design, das psychiatrisch gesunde Probandinnen mit unterschiedlichem Risikoprofil für depressive Störungen einschloss. Im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten, die nur den reinen Effekt durch Erkrankung untersuchten, erlaubt unser Ansatz eine Aussage über den Effekt des Erkrankungsrisikos. Störeffekte wie Krankheitsdauer oder -ausprägung fallen nicht ins Gewicht. Überdies begegnen wir durch die Aufnahme von Risikogruppen den Bedenken, dass die Varianz der epigenetischen Messgrößen in einem Sample bestehend aus gesunden Proband*innen zu gering sei, um eine biologische Relevanz zu detektieren. Auch wenn das dimensionale Design damit viele Vorteile bietet, geht ein abweichendes Studiendesign mit einer limitierten Vergleichbarkeit zu früheren Arbeiten einher. Berücksichtigt werden sollte auch, dass das Depressionsrisiko nur teilweise durch eine familiäre Disposition und Kindheitstraumata abgebildet wird.

Beim Childhood Trauma Questionnaire handelt es sich um das gängigste Screeninginstrument zur Erfassung traumatischer Ereignisse in Kindheit und Jugend (Humphreys et al., 2020). Dies garantiert eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Dennoch sind einige Limitationen zu beachten. Zunächst misst der CTQ Kindesmissbrauch retrospektiv. Hieraus kann ein Recall-Bias resultieren. Der Begriff beschreibt die Gegebenheit, dass sich Teilnehmer*innen aufgrund eines unterschiedlichen Erinnerungsvermögens falsch oder gar nicht an bestimmte biographische Ereignisse erinnern können (Herkner & Müllner, 2011). Außerdem könnten Proband*innen aufgrund des Strebens nach sozialer Erwünschtheit auf Fragen

zu stigmatisierten Themen wie Misshandlung und Missbrauch die Unwahrheit berichtet haben (Graeff, 2005). Schließlich ist zu kritisieren, dass der CTQ nicht den genauen Zeitpunkt des stattgehabten Missbrauchs erfasst. Im Hinblick auf die nachgewiesene zeitliche Vulnerabilität der Zelldifferenzierung im limbischen System und des präfrontalen Cortex ist diese Information jedoch von Relevanz und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden (Andersen et al., 2008).

In der vorhandenen Literatur besteht eine erhebliche methodische Heterogenität bei der Erfassung, Verbreitung und Analyse von Methylierungsdaten. Während wir analog zu Tozzi et al. im Jahr 2018 und Muehlhan et al. im Jahr 2020 Vollblut als biologisches Material für die epigenetischen Analysen verwendeten, nutzen andere Studien Speichel (Chiarella et al., 2020; Harms et al., 2017) oder Leukozyten (Resmini et al., 2016). Methylierung ist jedoch gewebespezifisch. Auch wenn die periphere Werte korrelieren, sind die Methylierungswerte verschiedener Zellreihen nicht zu 100% deckungsgleich. Dies gilt auch für die Übertragbarkeit der peripheren Methylierungswerte auf die Konzentrationen im zentralen Nervensystem. Nach Rücksprache mit den kooperierenden Genetiker*innen aus Bonn und Mannheim begegneten wir diesem Umstand durch die Einführung von Kovariaten, die für interindividuelle Methylierungsunterschiede zwischen den Gewebeformen ausgleichen. Auch die untersuchten Regionen innerhalb des FKBP5-Gens divergierten unter den geläufigen Studien des Feldes stark. Während einige Publikationen einzelne CpG-Sites betrachteten und diese aufgrund unterschiedlicher Methylierungskonzentrationen im vorangegangenen Gruppenvergleich (Resmini et al., 2016), ihrer Lokalisationen in regulatorischen Regionen des Gens (Harms et al., 2017) oder in Bereichen, die in vorherigen Studien bereits mit hirnstrukturellen Veränderungen assoziiert werden konnten (Muehlhan et al., 2020; Tozzi et al., 2018), auswählten, kombinierten andere Autoren mehrere CpG-Sites zu funktionellen Einheiten (Klengel et al., 2013). Klare Empfehlungen oder Richtlinien das richtige methodische Vorgehen bei epigenetischen Analysen betreffend gibt es bisher nicht. Unser zweigleisiger Ansatz, der Kandidaten(epi)gen-Ansatz und Faktorenanalyse einschließt, ermöglicht eine umfassende Betrachtung, erhöht jedoch auch die Anzahl der Rechnungen und fordert in letzter Konsequenz strengere Korrekturen.

Im Weiteren muss beachtet werden, dass sich nicht nur Umweltfaktoren auf die Methylierung auswirken. Interindividuelle Unterschiede können ebenso stochastischer oder genetischer Natur sein (Arturas, 2004; Wong et al., 2005). Auch die Einnahme von Medikamenten kann mit epigenetischen Veränderungen einhergehen (Heerboth et al.,

2014). Dies sind nur einige von vielen möglichen limitierenden Faktoren epigenetischer Analysen. Da es sich beim Epigenetic Imaging um ein junges Forschungsgebiet handelt, ist zu vermuten, dass weitere Störgrößen und unbekannte Interaktionseffekte einen nicht unbedeutenden Teil der phänotypischen Varianz ausmachen, die bisher traditionell auf Umwelteinflüsse zurückgeführt wurde. Diese bisher unerkannten Faktoren könnten auch im Rahmen unserer Analysen Einfluss genommen haben könnten.

Auch die teststatistische Auswertung erfolgte nach etablierter Methodik. Bei der FWE-Korrektur handelt es sich um ein geläufiges Verfahren der VBM (H. Han & Glenn, 2018). Ebenso verhält es sich mit dem TFCE, das im Zuge der traktbasierten DTI-Auswertung zur Anwendung kam (Smith & Nichols, 2009). Eine Korrektur über das GLM hinaus erfolgte nicht. Die daraus resultierenden methodischen Limitationen lassen sich am Beispiel unserer DTI-Berechnungen nach Faktorenanalyse (H2) verdeutlichen. Die Untersuchung umfasste 20 einzelne Trakte und eine whole-brain Analyse. Über zwei Kontraste und drei Faktoren ergab sich damit eine Gesamtzahl von 126 GLMs. Eine solche Vielzahl von Testungen geht mit einem erheblichen Risiko von falsch positiven Befunden einher und fordert differenzierte Überlegungen zu stringenteren Korrekturverfahren. Tatsächlich steht eine adäquat getestete Routine für die Korrektur Voxel-weiser Analysen über mehrere GLMs hinweg jedoch bisher nicht zur Verfügung. Geläufige Korrekturverfahren wie Bonferroni oder Bonferroni-Holm gelten an dieser Stelle als zu konservativ, da die getesteten Variablen und damit auch die untersuchten Modelle nicht unabhängig voneinander sind. Unabhängig davon lässt sich der Verzicht auf eine Korrektur über die einzelnen Trakte aber auch in Hinblick auf den explorativen Charakter der vorliegenden Analysen rechtfertigen.

4.3 Forschungsperspektiven und klinische Relevanz

Epigenetic-Imaging-Studien, die den Zusammenhang von epigenetischen Größen und hirmorphologischen Parametern untersuchen, tragen dazu bei, die Rolle der Epigenetik bei Krankheitsentstehung und -verlauf von psychiatrischen Störungsbildern zu verstehen und zu bewerten. Epigenetische Forschungskonzepte sollten daher neben weiteren grundlegenden EWAS den Ausbau der Datenlage durch bildgebende Studien beinhalten. Im Hinblick auf epigenetisch vermittelte Umwelteffekte sind Imaging-Studien mit größeren Stichproben erforderlich, um neben der Integration von genetischen Daten eine umfassendere Betrachtung durch die Berücksichtigung spezifischer

Misshandlungsformen zu ermöglichen. Eine Harmonisierung der Akquisitions- und Analysemethoden ist dabei unerlässlich, um die Vergleichbarkeit zwischen epigenetischen Studien zu gewährleisten. Initiativen wie das ENIGMA-Konsortium können dabei helfen, entsprechende Standards zu definieren. Die Plattform beleuchtet bildgebende und genetische Untersuchungen des Gehirns, vernetzt Wissenschaftler*innen weltweit und dient dem Austausch von Studienideen, -protokollen und -ergebnissen. Um nicht zuletzt auch Rückschlüsse auf die Kausalität zu erlauben, sind bekannte und neue Befunde im weiteren Kontext zu interpretieren und durch molekulargenetische Studien zur Genexpression zu ergänzen.

Untersuchungen zum Einfluss epigenetischer Modifikationen auf die Hirnstruktur ergänzen ätiologische Überlegungen zu psychiatrischen Störungsbildern und sind als solche von klinischer Relevanz. Beispielsweise steht das FKBP5-Gen in Hinblick auf seine entscheidende Rolle für Stresshormonregulation und Depressionsrisiko als potenzielles Wirkstofftarget im Fokus aktueller Forschung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie. Die Arbeitsgruppe chemische Genomik publizierte im Jahr 2011 erste Ergebnisse zum Entwicklungskonzept eines selektiven Hemmstoffs von FKBP51 (Bracher et al., 2011). Drei Jahre später berichteten Weaver et al. von einer Reversibilität umweltbedingter Gruppenunterschiede durch die Gabe eines Histon-Acetylase-Inhibitors. Reversible Effekte wurden dabei für Histonacetylierung, DNA-Methylierung, GR-Expression und die Empfindlichkeit der HPA-Achse beschrieben (Weaver et al., 2004). Auch wenn der Einsatz der ebenfalls auf epigenetischen Überlegungen beruhenden Methyltransferase-Inhibitoren aufgrund der hohen Toxizität der bis dato bekannten Substanzen auf die Onkologie beschränkt ist, ist die Anwendung von epigenetischen Modulatoren bei der Therapie von psychiatrischen Erkrankungen damit grundsätzlich denkbar (Lopez et al., 2016).

Abgesehen von der Identifikation neuer Wirkstofftargets könnte das Wissen über epigenetische Modifikation des FKBP5-Gens im Kontext von Depression, Depressionsrisiko und Kindheitstraumata neuen Behandlungsansätze den Weg bereiten. Die Bedeutung der FKBP5-Gen-Methylierung als möglicher Indikator für einen zu erwartenden Therapieerfolg konnte bereits für einige Behandlungskonzepte bestätigt werden, darunter die Expositionsbasierte kognitive Therapie bei Phobien (Roberts et al., 2019) und die Meditationsbehandlung bei PTSD-Patient*innen (Bishop et al., 2018). Neben einem zielgerichteteren Einsatz ausgewählter Therapiekonzepte und die Resilienz fördernde Interventionen nach Auftreten einer Psychopathologie (Parade et

al., 2017) könnten Exponierte sogar von ausgewählten präventiven Strategien vor Krankheitsmanifestation profitieren (Stenz et al., 2018).

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss epigenetischer Modifikation des FKBP5-Gens auf Hirnstruktur im Kontext von Depressionsrisiko und Kindheitstraumata. Betrachtet wurde ein Risikosample bestehend aus N = 62 Probandinnen. Die Stichprobe schloss Gesunde ohne Risiko, Gesunde mit genetischem Risiko und Gesunde mit Umweltrisiko ein. Die Extraktion der FKBP5-Methylierungskonzentration erfolgte chipbasiert aus dem Vollblut der teilnehmenden Probandinnen. Misshandlungs- und Missbrauchserfahrungen in der Kindheit wurden retrospektiv über den Summenscore des Childhood Trauma Questionnaires (CTQ) erfasst. Die strukturellen Berechnungen gingen von T1-gewichteten MRT-Daten aus und bedienten sich Verfahren der voxelbasierten Morphometrie und der Diffusions-Tensor-Bildgebung. Untersucht wurden neben dem Volumen der grauen Substanz, die fraktionale Anisotropie als Maß für die strukturelle Integrität der weißen Substanz.

Während die Untersuchung des Risikosamples keine direkte Korrelation zwischen epigenetischen Messgrößen und frühkindlicher Traumatisierung ergab, führte die individuelle Betrachtung der FKBP5-Gen-Methylierung und des CTQ-Summscores auf struktureller Ebene zu mehreren wegweisenden Befunden. So konnte die FKBP5-Gen-Methylierung sowohl mit dem Volumen des rechten Gyrus occipitalis als auch mit der fraktionalen Anisotropie des Cingulums in beiden Hemisphären assoziiert werden. Der Befund in der linken Hirnhälfte schließt dabei Faserzüge ein, die als Teil des Cingulum mit dem Hippocampus in Verbindung stehen. Die strukturellen Analysen zum Einfluss frühkindlicher Traumatisierung bestätigten jüngste Forschungsergebnisse der voxelbasierten Morphometrie, wonach Erfahrungen von Missbrauch und Misshandlung in der Kindheit unabhängig vom klinischen Phänotyp mit einer Hippocampusatrophie in Bezug gesetzt werden können. Darüber hinaus detektierte die traktbasierte Auswertung eine traumaassoziierte Reduktion der strukturellen Integrität der weißen Substanz über weite Teile des Gehirns. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Fasciculus longitudinalis superior, einer Faserbahn, die an der Übermittlung sensorischer Informationen aus occipitalen und temporalen Regionen in den präfrontalen Cortex beteiligt ist. Hier konnte die fraktionale Anisotropie nicht nur mit dem CTQ-Summscore, sondern auch mit der FKBP5-Gen-Methylierung assoziiert werden.

In Zusammenschau der Befunde stützen die erhobenen Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie und der Diffusions-Tensor-Bildgebung ätiologische Überlegungen,

wonach misshandlungsbedingte hirnstrukturelle Veränderungen durch epigenetische Modifikationen des FKBP5-Gens vermittelt werden können und das Depressionsrisiko modulieren. Insbesondere in Hinblick auf strukturelle Effekte in limbischen und sensorischen Systemen sind weiterführende Untersuchungen und größere Stichproben erforderlich, um neben der Integration von genetischen Daten auch den Einfluss durch spezifische Misshandlungsformen zu berücksichtigen. Schlussendlich verdeutlicht die vorliegende Arbeit, dass Epigenetic-Imaging-Studien dabei helfen können die Rolle der Epigenetik bei der Ätiologie affektiver Störungen zu verstehen und zu bewerten. Der Rückschluss auf zugrundeliegende Kausalitäten ist jedoch durch die methodische Heterogenität bisheriger Publikationen und der hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorherrschen bislang unbekannter Störgrößen und Interaktionseffekte limitiert. Neben dem weiteren Ausbau molekulargenetischer Studien zur Genexpression ist eine Vereinheitlichung der Akquisitions- und Analysemethoden damit unerlässlich, um bekannte und neue Befunde der Epigenetik zukünftig im weiteren Kontext interpretieren zu können.

5.2 Englische Zusammenfassung

In this study we examined the influence of epigenetic modification of the FKBP5 gene on brain structure in context of depression risk and childhood trauma. To investigate associations of the *FKBP5* gene methylation and brain structure the present study obtained epigenetic, clinical and structural data from 62 healthy females including participants with genetic risk, with environmental risk and without risk. FKBP5 gene methylation was obtained from whole blood using the Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip. Childhood adversity was assessed by the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Subjects underwent a magnetic resonance imaging protocol, which included structural measures of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. Next to obtaining gray matter volume from T1-weighted images, fractional anisotropy was applied to diffusion weighted MRI scans to emphasize and evaluate the integrity of white matter fiber tracts.

Although the examination did not reveal any correlation between epigenetic changes of the FKBP5 gene and childhood trauma, the individual association of the FKBP5 gene methylation and the CTQ score with brain structure led to multiple significant findings. Our analysis revealed that FKBP5 gene methylation was linked to gray matter volume in the right occipital gyrus, as well as fractional anisotropy in the left and right cingulum. These alterations of white matter integrity included cingulate fiber pathways connected to the left hippocampus. Replicating and extending previous findings voxel-based morphometry confirmed that childhood maltreatment was associated with reduced hippocampal volumes in healthy adults, while TBSS revealed a trauma-associated FA-Reduction over large parts of the brain. Particular attention was paid to the superior longitudinal fasciculus, a fiber pathway involved in the transmission of sensory information from occipital and temporal brain regions to the prefrontal cortex. Fractional anisotropy of the superior longitudinal fasciculus was both associated with FKBP5 gene methylation and the CTQ score.

Overall, our findings suggest that trauma associated alterations of gray matter volume and white fiber integrity might be mediated by epigenetic modifications and modulate risk of depression. To verify and validate our results in limbic and sensory systems, future studies need to take genetic data and individual effects by specific types of maltreatment into account. While our results demonstrate that epigenetic imaging contributes to assess the role of epigenetics in the etiology of psychiatric disorders, further interpretation of recent findings are limited by methodological heterogeneity as well as

unknown disturbance variables and interactions. Therefore, future studies should focus on attaining a deeper understanding of underlying molecular genetic mechanisms and strive for a harmonization of acquisition and analysis protocols.

6 Literaturverzeichnis

- Anacker, C., Zunszain, P. A., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., Garabedian, M. J., Thuret, S., Price, J. & Pariante, C. M. (2011). Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Molecular Psychiatry*, 16(7), 738–750. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.26>
- Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A. & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(3), 292–301. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.3.292>
- Anderson, O. S., Sant, K. E. & Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(8), 853–859. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003>
- Appel, K., Schwahn, C., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., Stender, J., Barnow, S., John, U., Teumer, A., Biffar, R., Nauck, M., Völzke, H., Freyberger, H. J. & Grabe, H. J. (2011). Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(10), 1982–1991. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.81>
- Arturas, P. (2004). The Origin of Schizophrenia: Genetic Thesis, Epigenetic Antithesis, and Resolving Synthesis. *Biological psychiatry*, 55(10). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.005>
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage*, 14(6), 1238–1243. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0961>
- Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W. & Weiber, R. (2018). Faktorenanalyse. In K. Backhaus, B. Erichson, W. Plinke & R. Weiber (Hrsg.), *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung* (S. 365–433). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56655-8_8
- Bader, K., Hanny, C., Schäfer, V., Neuckel, A. & Kuhl, C. (2009). Childhood Trauma Questionnaire – Psychometrische Eigenschaften einer deutschsprachigen Version. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 38(4), 223–230. <https://doi.org/10.1026/1616-3443.38.4.223>

- Baker, L. M., Williams, L. M., Korgaonkar, M. S., Cohen, R. A., Heaps, J. M. & Paul, R. H. (2013). Impact of early vs. late childhood early life stress on brain morphometrics. *Brain imaging and behavior*, 7(2), 196–203. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9215-y>
- Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Beauregard, M., Leroux, J. M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P. & Stip, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9(14), 3253–3258. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810050-00022>
- Bellis, M. D. de, Keshavan, M. S., Clark, D. B., Casey, B., Giedd, J. N., Boring, A. M., Frustaci, K. & Ryan, N. D. (1999). Developmental traumatology part II: brain development**See accompanying Editorial, in this issue. *Biological psychiatry*, 45(10), 1271–1284. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00045-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00045-1)
- Bellis, M. D. de, Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J. & Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biological psychiatry*, 52(11), 1066–1078. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01459-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01459-2)
- Berger, S. L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R. & Shilatifard, A. (2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & development*, 23(7), 781–783. <https://doi.org/10.1101/gad.1787609>
- Bernstein, D. P. & Fink, L. (1998). Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report: Manual. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E. & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American journal of psychiatry*, 151(8), 1132–1136. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D. & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)
- Bhatia, K. D., Henderson, L. A., Hsu, E. & Yim, M. (2018). Reduced integrity of the uncinate fasciculus and cingulum in depression: A stem-by-stem analysis.

- Journal of affective disorders*, 235, 220–228.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.055>
- Bierer, L. M., Bader, H. N., Daskalakis, N. P., Lehrner, A., Provençal, N., Wiechmann, T., Klengel, T., Makotkine, I., Binder, E. B. & Yehuda, R. (2020). Intergenerational Effects of Maternal Holocaust Exposure on FKBP5 Methylation. *The American journal of psychiatry*, 177(8), 744–753.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060618>
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S186-95.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.021>
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., Tang, Y., Gillespie, C. F., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A. C., Cubells, J. F. & Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299(11), 1291–1305. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1291>
- Bishop, J. R., Lee, A. M., Mills, L. J., Thuras, P. D., Eum, S., Clancy, D., Erbes, C. R., Polusny, M. A., Lamberty, G. J. & Lim, K. O. (2018). Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 9, 418.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00418>
- Borghol, N., Suderman, M., McArdle, W., Racine, A., Hallett, M., Pembrey, M., Hertzman, C., Power, C. & Szyf, M. (2012). Associations With Early-Life Socio-Economic Position in Adult DNA Methylation. *International journal of epidemiology*, 41(1). <https://doi.org/10.1093/ije/dyr147>
- Bracher, A., Kozany, C., Thost, A. K. & Hausch, F. (2011). Structural characterization of the PPlase domain of FKBP51, a cochaperone of human Hsp90. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 67(Pt 6), 549–559.
<https://doi.org/10.1107/S0907444911013862>
- Braga, D. L., Mousovich-Neto, F., Tonon-da-Silva, G., Salgueiro, W. G. & Mori, M. A. (2020). Epigenetic changes during ageing and their underlying mechanisms. *Biogerontology*, 21(4), 423–443. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09874-y>
- Brito, S. A. de, Viding, E., Sebastian, C. L., Kelly, P. A., Mechelli, A., Maris, H. & McCrory, E. J. (2013). Reduced orbitofrontal and temporal grey matter in a community sample of maltreated children. *Journal of child psychology and*

- psychiatry, and allied disciplines*, 54(1), 105–112. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02597.x>
- Bryant, R. A., Felmingham, K. L., Liddell, B., Das, P. & Malhi, G. S. (2016). Association of FKBP5 polymorphisms and resting-state activity in a frontotemporal-parietal network. *Translational Psychiatry*, 6(10), e925. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.149>
- Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C. & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 92, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>
- Caldji, C. (2000). The Effects of Early Rearing Environment on the Development of GABAA and Central Benzodiazepine Receptor Levels and Novelty-Induced Fearfulness in the Rat. *Neuropsychopharmacology*, 22(3), 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00110-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00110-4)
- Carballedo, A., Lisiecka, D., Fagan, A., Saleh, K., Ferguson, Y., Connolly, G., Meaney, J. & Frodl, T. (2012). Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(8), 569–578. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.661079>
- Catani, M. & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 44(8), 953–961. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.002>
- Chayer, C. & Freedman, M. (2001). Frontal lobe functions. *Current neurology and neuroscience reports*, 1(6), 547–552. <https://doi.org/10.1007/s11910-001-0060-4>
- Chiarella, J., Schumann, L., Pomares, F. B., Frodl, T., Tozzi, L., Nemoda, Z., Yu, P., Szyf, M., Khalid-Khan, S. & Booij, L. (2020). DNA methylation differences in stress-related genes, functional connectivity and gray matter volume in depressed and healthy adolescents. *Journal of affective disorders*, 271, 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.062>
- Choi, J., Jeong, B., Polcari, A., Rohan, M. L. & Teicher, M. H. (2012). Reduced fractional anisotropy in the visual limbic pathway of young adults witnessing domestic violence in childhood. *NeuroImage*, 59(2), 1071–1079. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.033>
- Choi, J., Jeong, B., Rohan, M. L., Polcari, A. M. & Teicher, M. H. (2009). Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental

- verbal abuse. *Biological psychiatry*, 65(3), 227–234.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.022>
- Choi, S., Han, K.-M., Won, E., Yoon, B.-J., Lee, M.-S. & Ham, B.-J. (2015). Association of brain-derived neurotrophic factor DNA methylation and reduced white matter integrity in the anterior corona radiata in major depression. *Journal of affective disorders*, 172, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.042>
- Chugani, H. T., Behen, M. E., Muzik, O., Juhász, C., Nagy, F. & Chugani, D. C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *NeuroImage*, 14(6), 1290–1301. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0917>
- Cohen, R. A., Grieve, S., Hoth, K. F., Paul, R. H., Sweet, L., Tate, D., Gunstad, J., Stroud, L., McCaffery, J., Hitsman, B., Niaura, R., Clark, C. R., McFarlane, A., MacFarlane, A., Bryant, R., Gordon, E. & Williams, L. M. (2006). Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biological psychiatry*, 59(10), 975–982. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.016>
- Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P. & Fu, C. H. Y. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 483–487. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.057>
- Cooney, C. A., Apurva, D. A. & George, W. L. (2002). Maternal Methyl Supplements in Mice Affect Epigenetic Variation and DNA Methylation of Offspring. *The Journal of nutrition*, 132(8 Suppl), 2393S-2400S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2393S>
- Córdova-Palomera, A., Reus, M. A. de, Fatjó-Vilas, M., Falcón, C., Bargalló, N., van den Heuvel, M. P. & Fañanás, L. (2017). FKBP5 modulates the hippocampal connectivity deficits in depression: a study in twins. *Brain imaging and behavior*, 11(1), 62–75. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9503-4>
- Cullen, K. R., Klimes-Dougan, B., Muetzel, R., Mueller, B. A., Camchong, J., Hourii, A., Kurma, S. & Lim, K. O. (2010). Altered White Matter Microstructure in Adolescents With Major Depression: A Preliminary Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(2), 173-183.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.11.005>
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Domschke, K., Hohoff, C., Ohrmann, P., Bauer, J., Lindner, C., Postert, C., Konrad, C., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T. & Kugel, H. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by

- functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry*, 71(4), 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.021>
- Deaton, A. M. & Bird, A. (2011). CpG islands and the regulation of transcription. *Genes & development*, 25(10), 1010–1022. <https://doi.org/10.1101/gad.2037511>
- Dechartres, A., Trinquart, L., Boutron, I. & Ravaud, P. (2013). Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f2304. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2304>
- Derntl, B., Habel, U., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C. & Moser, E. (2009). General and specific responsiveness of the amygdala during explicit emotion recognition in females and males. *BMC neuroscience*, 10, 91. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-91>
- Diego-Adeliño, J. de, Pires, P., Gómez-Ansón, B., Serra-Blasco, M., Vives-Gilabert, Y., Puigdemont, D., Martín-Blanco, A., Alvarez, E., Pérez, V. & Portella, M. J. (2014). Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychological medicine*, 44(6), 1171–1182. <https://doi.org/10.1017/S003329171300158X>
- Ding, Y. & Dai, J. (2019). Advance in Stress for Depressive Disorder. *Advances in experimental medicine and biology*, 1180, 147–178. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_8
- DNA methylation assays (10. Februar 2020). *weblab.immograf.com*. <https://www.labclinics.com/2020/02/10/dna-methylation-assays/?lang=en>
- Du, P., Zhang, X., Huang, C.-C., Jafari, N., Kibbe, W. A., Hou, L. & Lin, S. M. (2010). Comparison of Beta-value and M-value methods for quantifying methylation levels by microarray analysis. *BMC Bioinformatics*, 11(1), 587. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-587>
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Giles, W. H. & Anda, R. F. (2003). The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Preventive Medicine*, 37(3), 268–277. [https://doi.org/10.1016/S0091-7435\(03\)00123-3](https://doi.org/10.1016/S0091-7435(03)00123-3)
- Edmiston, E. E., Wang, F., Mazure, C. M., Guiney, J., Sinha, R., Mayes, L. C. & Blumberg, H. P. (2011). Corticostriatal-limbic gray matter morphology in adolescents with self-reported exposure to childhood maltreatment. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 165(12), 1069–1077. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.565>
- Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M. N., Manley, J. & McEwen, B. S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates

- emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
- Eritaia, J., Wood, S. J., Stuart, G. W., Bridle, N., Dudgeon, P., Maruff, P., Velakoulis, D. & Pantelis, C. (2000). An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images. *Magnetic resonance in medicine*, 44(6), 973–977. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200012\)44:6<973::aid-mrm21>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200012)44:6<973::aid-mrm21>3.0.co;2-h)
- Everaerd, D., Gerritsen, L., Rijpkema, M., Frodl, T., van Oostrom, I., Franke, B., Fernández, G. & Tendolkar, I. (2012). Sex modulates the interactive effect of the serotonin transporter gene polymorphism and childhood adversity on hippocampal volume. *Neuropsychopharmacology*, 37(8), 1848–1855. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.32>
- Fani, N., Gutman, D., Tone, E. B., Almlil, L., Mercer, K. B., Davis, J., Glover, E., Jovanovic, T., Bradley, B., Dinov, I. D., Zamanyan, A., Toga, A. W., Binder, E. B. & Ressler, K. J. (2013). FKBP5 and attention bias for threat: associations with hippocampal function and shape. *JAMA psychiatry*, 70(4), 392–400. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.210>
- Fani, N., King, T. Z., Reiser, E., Binder, E. B., Jovanovic, T., Bradley, B. & Ressler, K. J. (2014). FKBP5 genotype and structural integrity of the posterior cingulum. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1206–1213. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.322>
- Fani, N., King, T. Z., Shin, J., Srivastava, A., Brewster, R. C., Jovanovic, T., Bradley, B. & Ressler, K. J. (2016). Structural and Functional Connectivity in Posttraumatic Stress Disorder: Associations with FKBP5. *Depression and anxiety*, 33(4), 300–307. <https://doi.org/10.1002/da.22483>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A. & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149–1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y.-Z., . . . Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10604–10609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102>

- Friston, K. J. (Hrsg.). (2007). *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images* (Reprinted (twice). Elsevier. <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0726/2006933665-d.html>
- Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Donohoe, G., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H.-J. & Meisenzahl, E. M. (2010). Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1383–1390. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.8>
- Frodl, T., Szyf, M., Carballedo, A., Ly, V., Dymov, S., Vaisheva, F., Morris, D., Fahey, C., Meaney, J., Gill, M. & Booij, L. (2015). DNA methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) is associated with brain function involved in processing emotional stimuli. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 40(5), 296–305. <https://doi.org/10.1503/jpn.140180>
- Fujii, T., Ota, M., Hori, H., Hattori, K., Teraishi, T., Sasayama, D., Higuchi, T. & Kunugi, H. (2014). Association between the common functional FKBP5 variant (rs1360780) and brain structure in a non-clinical population. *Journal of Psychiatric Research*, 58, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.009>
- Garrett, A. M. & Weiner, J. A. (2009). Control of CNS Synapse Development by γ -Protocadherin-Mediated Astrocyte–Neuron Contact. *The Journal of Neuroscience*, 29(38), 11723–11731. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2818-09.2009>
- Gaser, C. (2016). Structural MRI: Morphometry. In M. Reuter & C. Montag (Hrsg.), *Studies in Neuroscience, Psychology and Behavioral Economics. Neuroeconomics* (1. Aufl., S. 399–409). Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-35923-1_21
- Gaser, C., Dahnke, R., Kurth, k. & Luders, E. (in review). Alzheimer'sDiseaseNeuroimagingInitiative. A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis ofStructural MRI Data. *NeuroImage*.
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., Gordon, E., Kemp, A. H. & Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry*, 14(7), 681–695. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.143>
- George, K. & Das, J. M. (2021). Neuroanatomy, Thalamocortical Radiations. In K. George & J. M. Das (Hrsg.), *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546699/>

- Gerritsen, L., Tendolkar, I., Franke, B., Vasquez, A. A., Kooijman, S., Buitelaar, J., Fernández, G. & Rijpkema, M. (2012). BDNF Val66Met genotype modulates the effect of childhood adversity on subgenual anterior cingulate cortex volume in healthy subjects. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 597–603. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.51>
- Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N. & Mesfin, F. B. (2021). Neuroanatomy, Corpus Callosum. In A. Goldstein, B. P. Covington, N. Mahabadi & F. B. Mesfin (Hrsg.), *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448209/>
- Goodman, M., Carpenter, D., Tang, C. Y., Goldstein, K. E., Avedon, J., Fernandez, N., Mascitelli, K. A., Blair, N. J., New, A. S., Triebwasser, J., Siever, L. J. & Hazlett, E. A. (2014). Dialectical behavior therapy alters emotion regulation and amygdala activity in patients with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 57, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.020>
- Grabe, H. J., Wittfeld, K., van der Auwera, S., Janowitz, D., Hegenscheid, K., Habes, M., Homuth, G., Barnow, S., John, U., Nauck, M., Völzke, H., Meyer zu Schwabedissen, H., Freyberger, H. J. & Hosten, N. (2016). Effect of the interaction between childhood abuse and rs1360780 of the FKBP5 gene on gray matter volume in a general population sample. *Human Brain Mapping*, 37(4), 1602–1613. <https://doi.org/10.1002/hbm.23123>
- Graeff, T. R. (2005). Response Bias. In K. Kempf-Leonard (Hrsg.), *Encyclopedia of Social Measurement* (S. 411–418). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369398-5/00037-2>
- Grotegerd, D., Stuhmann, A., Kugel, H., Schmidt, S., Redlich, R., Zwanzger, P., Rauch, A. V., Heindel, W., Zwitterlood, P., Arolt, V., Suslow, T. & Dannlowski, U. (2014). Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification study. *Human Brain Mapping*, 35(7), 2995–3007. <https://doi.org/10.1002/hbm.22380>
- Gruebner, O., Rapp, M. A., Adli, M., Kluge, U., Galea, S. & Heinz, A. (2017). Cities and Mental Health. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(8), 121–127. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0121>
- Gupta, A., Labus, J., Kilpatrick, L. A., Bonyadi, M., Ashe-McNalley, C., Heendeniya, N., Bradesi, S., Chang, L. & Mayer, E. A. (2016). Interactions of early adversity with stress-related gene polymorphisms impact regional brain structure in females.

- Brain Structure and Function*, 221(3), 1667–1679.
<https://doi.org/10.1007/s00429-015-0996-9>
- Haas, J. P. (2012). Sample size and power. *American journal of infection control*, 40(8), 766–767. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.05.020>
- Han, H. & Glenn, A. L. (2018). Evaluating methods of correcting for multiple comparisons implemented in SPM12 in social neuroscience fMRI studies: an example from moral psychology. *Social neuroscience*, 13(3), 257–267. <https://doi.org/10.1080/17470919.2017.1324521>
- Han, K.-M., Won, E., Kang, J., Choi, S., Kim, A., Lee, M.-S., Tae, W.-S. & Ham, B.-J. (2017). TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) affects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 93, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.05.010>
- Han, K.-M., Won, E., Sim, Y., Kang, J., Han, C., Kim, Y.-K., Kim, S. H., Joe, S.-H., Lee, M.-S., Tae, W.-S. & Ham, B.-J. (2017). Influence of FKBP5 polymorphism and DNA methylation on structural changes of the brain in major depressive disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 42621. <https://doi.org/10.1038/srep42621>
- Hannon, E., Dempster, E., Viana, J., Burrage, J., Smith, A. R., Macdonald, R., St Clair, D., Mustard, C., Breen, G., Therman, S., Kaprio, J., Toulopoulou, T., Hulshoff Pol, H. E., Bohlken, M. M., Kahn, R. S., Nenadic, I., Hultman, C. M., Murray, R. M., Collier, D. A., . . . Mill, J. (2016). An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia: evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome biology*, 17(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1041-x>
- Hanson, J. L., Chung, M. K., Avants, B. B., Shirtcliff, E. A., Gee, J. C., Davidson, R. J. & Pollak, S. D. (2010). Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *The Journal of Neuroscience*, 30(22), 7466–7472. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0859-10.2010>
- Harms, M. B., Birn, R., Provencal, N., Wiechmann, T., Binder, E. B., Giakas, S. W., Roeber, B. J. & Pollak, S. D. (2017). Early life stress, FK506 binding protein 5 gene (FKBP5) methylation, and inhibition-related prefrontal function: A prospective longitudinal study. *Development and psychopathology*, 29(5), 1895–1903. <https://doi.org/10.1017/S095457941700147X>
- Hartmann, J., Wagner, K. V., Liebl, C., Scharf, S. H., Wang, X.-D., Wolf, M., Hausch, F., Rein, T., Schmidt, U., Touma, C., Cheung-Flynn, J., Cox, M. B., Smith, D. F.,

- Holsboer, F., Müller, M. B. & Schmidt, M. V. (2012). The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress. *Neuropharmacology*, 62(1), 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.041>
- Heatherington, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C. & Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*, 86(9), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Heerboth, S., Lapinska, K., Snyder, N., Leary, M., Rollinson, S. & Sarkar, S. (2014). Use of epigenetic drugs in disease: an overview. *Genetics & Epigenetics*, 6, 9–19. <https://doi.org/10.4137/GEG.S12270>
- Heim, C. M., Mayberg, H. S., Mletzko, T., Nemeroff, C. B. & Pruessner, J. C. (2013). Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *The American journal of psychiatry*, 170(6), 616–623. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070950>
- Herkner, H. & Müllner, M. (Hrsg.). (2011). *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine*. Springer Vienna.
- Hirakawa, H., Akiyoshi, J., Muronaga, M., Tanaka, Y., Ishitobi, Y., Inoue, A., Oshita, H., Aizawa, S., Masuda, K., Higuma, H., Kanehisa, M., Ninomiya, T. & Kawano, Y. (2016). FKBP5 is associated with amygdala volume in the human brain and mood state: A voxel-based morphometry (VBM) study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 20(2), 106–115. <https://doi.org/10.3109/13651501.2016.1144772>
- Holz, N. E., Buchmann, A. F., Boecker, R., Blomeyer, D., Baumeister, S., Wolf, I., Rietschel, M., Witt, S. H., Plichta, M. M., Meyer-Lindenberg, A., Banaschewski, T., Brandeis, D. & Laucht, M. (2015). Role of FKBP5 in emotion processing: results on amygdala activity, connectivity and volume. *Brain Structure and Function*, 220(3), 1355–1368. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0729-5>
- Howard, D. M., Adams, M. J., Shiralil, M., Clarke, T.-K., Marioni, R. E., Davies, G., Coleman, J. R. I., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Wigmore, E. M., Gibson, J., Hagenaars, S. P., Lewis, C. M., Ward, J., Smith, D. J., Sullivan, P. F., Haley, C. S., Breen, G., . . . McIntosh, A. M. (2018). Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory

- synaptic pathways. *Nature Communications*, 9(1), 1470.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03819-3>
- Huang, H., Gundapuneedi, T. & Rao, U. (2012). White matter disruptions in adolescents exposed to childhood maltreatment and vulnerability to psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2693–2701.
<https://doi.org/10.1038/npp.2012.133>
- Humphreys, K. L., LeMoult, J., Wear, J. G., Piersiak, H. A., Lee, A. & Gotlib, I. H. (2020). Child maltreatment and depression: A meta-analysis of studies using the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 102, 104361.
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2020.104361>
- Inano, S., Takao, H., Hayashi, N., Abe, O. & Ohtomo, K. (2011). Effects of age and gender on white matter integrity. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 32(11), 2103–2109. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2785>
- Institute of Health Metrics and Evaluation (Hrsg.). (2022, 17. Januar). *Global Health Data Exchange (GHDx)*. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
- Ismaylova, E., Lévesque, M. L., Pomares, F. B., Szyf, M., Nemoda, Z., Fahim, C., Vitaro, F., Brendgen, M., Dionne, G., Boivin, M., Tremblay, R. E. & Boonij, L. (2018). Serotonin transporter promoter methylation in peripheral cells and neural responses to negative stimuli: A study of adolescent monozygotic twins. *Translational Psychiatry*, 8(1), 147. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0195-6>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., . . . Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W. & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62(2), 782–790.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Juraska, J. M. & Kopicik, J. R. (1988). Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. *Brain research*, 450(1-2), 1–8.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91538-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91538-7)

- Kang, J. I., Kim, T. Y., Choi, J. H., So, H. S. & Kim, S. J. (2019). Allele-specific DNA methylation level of FKBP5 is associated with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 103, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.226>
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N. & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30(7), 1004–1031. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.03.004>
- Kaur, G., Begum, R., Thota, S. & Batra, S. (2019). A systematic review of smoking-related epigenetic alterations. *Archives of Toxicology*, 93(10), 2715–2740. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02562-y>
- Klengel, T. & Binder, E. B. (2013). Gene-environment Interactions in Major Depressive Disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 58(2), 76–83. <https://doi.org/10.1177/070674371305800203>
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T. & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*, 16(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Klinitzke, G., Romppel, M., Häuser, W., Brähler, E. & Glaesmer, H. (2012). Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) - psychometrische Eigenschaften in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 62(2), 47–51. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295495>
- Kohrt, B. A., Worthman, C. M., Ressler, K. J., Mercer, K. B., Upadhaya, N., Koirala, S., Nepal, M. K., Sharma, V. D. & Binder, E. B. (2015). Cross-cultural gene-environment interactions in depression, post-traumatic stress disorder, and the cortisol awakening response: FKBP5 polymorphisms and childhood trauma in South Asia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 27(3), 180–196. <https://doi.org/10.3109/09540261.2015.1020052>
- Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>

- Kurth, F., Luders, E. & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In A. W. Toga (Hrsg.), *Brain mapping: An encyclopedic reference* (Bd. 1, S. 345–349). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00304-3>
- Kwon, A., Kim, S., Jeon, H., Lee, H. S. & Lee, S.-H. (2021). Influence of FKBP5 Variants and Childhood Trauma on Brain Volume in Non-clinical Individuals. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 663052. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.663052>
- Lai, C. H. & Wu, Y. T. (2014). Alterations in white matter micro-integrity of the superior longitudinal fasciculus and anterior thalamic radiation of young adult patients with depression. *Psychological medicine*, 44(13), 2825–2832. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000440>
- LeDoux, J. E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behavioural brain research*, 58(1-2), 69–79. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90091-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90091-4)
- Leonhart, R. (2017). *Lehrbuch Statistik: Einstieg und Vertiefung* (4. Aufl.). Hogrefe eLibrary. Hogrefe. <https://elibrary.hogrefe.de/9783456957975>
<https://doi.org/10.1024/85797-000>
- Lienert, F., Wirbelauer, C., Som, I., Dean, A., Mohn, F. & Schübeler, D. (2011). Identification of Genetic Elements That Autonomously Determine DNA Methylation States. *Nature genetics*, 43(11). <https://doi.org/10.1038/ng.946>
- Lopez, M., Halby, L. & Arimondo, P. B. (2016). DNA Methyltransferase Inhibitors: Development and Applications. *Advances in experimental medicine and biology*, 945, 431–473. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43624-1_16
- Lopizzo, N., Bocchio Chiavetto, L., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I., Pariante, C. M., Riva, M. A. & Cattaneo, A. (2015). Gene-environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in psychiatry*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00068>
- Luijk, M. P. C. M., Velders, F. P., Tharner, A., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Verhulst, F. C. & Tiemeier, H. (2010). FKBP5 and resistant attachment predict cortisol reactivity in infants: gene-environment interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1454–1461. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.012>
- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., Pruessner, J. C. & Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive

- symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14324–14329. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105371108>
- Madden, D. J., Spaniol, J., Whiting, W. L., Bucur, B., Provenzale, J. M., Cabeza, R., White, L. E. & Huettel, S. A. (2007). Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: a combined fMRI and DTI study. *Neurobiology of Aging*, 28(3), 459–476. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.005>
- Makris, N., Papadimitriou, G. M., Sorg, S., Kennedy, D. N., Caviness, V. S. & Pandya, D. N. (2007). The occipitofrontal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *NeuroImage*, 37(4), 1100–1111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.042>
- Malter Cohen, M., Jing, D., Yang, R. R., Tottenham, N., Lee, F. S. & Casey, B. J. (2013). Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(45), 18274–18278. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310163110>
- McCartney, D. L., Walker, R. M., Morris, S. W., McIntosh, A. M., Porteous, D. J. & Evans, K. L. (2016). Identification of polymorphic and off-target probe binding sites on the Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip. *Genomics Data*, 9, 22–24. <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2016.05.012>
- McEwen, B. S. (2010). Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1204 Suppl(Suppl), E38-59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05568.x>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- McGowan, P. O., Suderman, M., Sasaki, A., Huang, T. C. T., Hallett, M., Meaney, M. J. & Szyf, M. (2011). Broad Epigenetic Signature of Maternal Care in the Brain of Adult Rats. *PLoS one*, 6(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014739>
- McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Winter, W., Fox, N. A., Zeanah, C. H. & Nelson, C. A. (2014). Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 76(8), 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.016>
- Mehta, M. A., Golembo, N. I., Nosarti, C., Colvert, E., Mota, A., Williams, S. C. R., Rutter, M. & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Amygdala, hippocampal and corpus

- callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees study pilot. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 50(8), 943–951. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x>
- Mihaljevic, M., Franic, D., Soldatovic, I., Lukic, I., Petrovic, S. A., Mirjanic, T., Stankovic, B., Zukic, B., Zeljic, K., Gasic, V., Novakovic, I., Pavlovic, S., Adzic, M. & Maric, N. P. (2021). The FKBP5 genotype and childhood trauma effects on FKBP5 DNA methylation in patients with psychosis, their unaffected siblings, and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 128, 105205. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105205>
- Mikolas, P., Tozzi, L., Doolin, K., Farrell, C., O'Keane, V. & Frodl, T. (2019). Effects of early life adversity and FKBP5 genotype on hippocampal subfields volume in major depression. *Journal of affective disorders*, 252, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.054>
- Mill, J., Dempster, E., Caspi, A., Williams, B., Moffitt, T. & Craig, I. (2006). Evidence for monozygotic twin (MZ) discordance in methylation level at two CpG sites in the promoter region of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(4), 421–425. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30316>
- Mill, J. & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*(12), 799–814.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L., Jia, P., Assadzadeh, A., Flanagan, J., Schumacher, A., Wang, S.-C. & Petronis, A. (2008). Epigenomic Profiling Reveals DNA-methylation Changes Associated With Major Psychosis. *American journal of human genetics*, 82(3). <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.008>
- Mori, S. & Crain, B. J. (2006). *MRI atlas of human white matter*. Elsevier.
- Mori, S., Oishi, K., Jiang, H., Jiang, L., Li, X., Akhter, K., Hua, K., Faria, A. V., Mahmood, A., Woods, R., Toga, A. W., Pike, G. B., Neto, P. R., Evans, A., Zhang, J., Huang, H., Miller, M. I., van Zijl, P. & Mazziotta, J. (2008). Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*, 40(2), 570–582. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.035>
- Mori, S. & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5), 527–539. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.012>

- Morimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K [Keiko] & Kawata, M. (1996). Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Neuroscience research*, 26(3), 235–269. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(96\)01105-4](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(96)01105-4)
- Moser, D. A., Paoloni-Giacobino, A., Stenz, L., Adouan, W., Manini, A., Suardi, F., Cordero, M. I., Vital, M., Sancho Rossignol, A., Rusconi-Serpa, S., Ansermet, F., Dayer, A. G. & Schechter, D. S. (2015). BDNF Methylation and Maternal Brain Activity in a Violence-Related Sample. *PLoS one*, 10(12), e0143427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143427>
- Muehlhan, M., Miller, R., Strehle, J., Smolka, M. N. & Alexander, N. (2020). FKBP5 methylation predicts functional network architecture of the rostral anterior cingulate cortex. *Brain Structure and Function*, 225(1), 33–43. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01980-z>
- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y [Yonghe], Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Almeida, O. F. X. & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA Methylation Programs Persistent Adverse Effects of Early-Life Stress. *Nature neuroscience*, 12(12). <https://doi.org/10.1038/nn.2436>
- Nanni, V., Uher, R. & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 169(2), 141–151. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020335>
- Natali, A. L., Reddy, V. & Bordini, B. (2021). Neuroanatomy, Corticospinal Cord Tract. In A. L. Natali, V. Reddy & B. Bordini (Hrsg.), *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535423/>
- Naumova, O. Y., Lee, M., Kuposov, R., Szyf, M., Dozier, M. & Grigorenko, E. L. (2012). Differential Patterns of Whole-Genome DNA Methylation in Institutionalized Children and Children Raised by Their Biological Parents. *Development and psychopathology*, 24(1). <https://doi.org/10.1017/S0954579411000605>
- Nichols, T. E. & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15(1), 1–25. <https://doi.org/10.1002/hbm.1058>
- Nikolova, Y. S., Koenen, K. C., Galea, S., Wang, C.-M., Seney, M. L., Sibille, E., Williamson, D. E. & Hariri, A. R. (2014). Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function. *Nature Neuroscience*, 17(9), 1153–1155. <https://doi.org/10.1038/nn.3778>

- Nordheim, A. & Knippers, R. (Hrsg.). (2018). *Molekulare Genetik: 620 Abbildungen* (11., unveränderte Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-149922>
- Numachi, Y., Yoshida, S., Yamashita, M., Fujiyama, K., Naka, M., Matsuoka, H., Sato, M. & Sora, I. (2004). Psychostimulant Alters Expression of DNA Methyltransferase mRNA in the Rat Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025(1), 102–109. <https://doi.org/10.1196/annals.1316.013>
- Ocklenburg, S., Friedrich, P., Güntürkün, O. & Genç, E. (2016). Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left- and right-handers. *Neuroscience letters*, 633, 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.046>
- Okano, M., Bell, D. W., Haber, D. A. & Li, E. (1999). DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b Are Essential for De Novo Methylation and Mammalian Development. *Cell*, 99(3), 247–257. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81656-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81656-6)
- Pal, S. & Tyler, J. K. (2016). Epigenetics and aging. *Science Advances*, 2(7), e1600584. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584>
- Pandya, M., Altinay, M., Malone, D. A. & Anand, A. (2012). Where in the brain is depression? *Current psychiatry reports*, 14(6), 634–642. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0322-7>
- Parade, S. H., Parent, J., Rabemananjara, K., Seifer, R., Marsit, C. J., Yang, B.-Z., Zhang, H [Huiping] & Tyrka, A. R. (2017). Change in FK506 binding protein 5 (FKBP5) methylation over time among preschoolers with adversity. *Development and psychopathology*, 29(5), 1627–1634. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001286>
- Pechtel, P., Lyons-Ruth, K., Anderson, C. M. & Teicher, M. H. (2014). Sensitive periods of amygdala development: the role of maltreatment in preadolescence. *NeuroImage*, 97, 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.025>
- Petronis, A., Gottesman, I. I., Kan, P., Kennedy, J. L., Basile, V. S., Paterson, A. D. & Pependikyte, V. (2003). Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: clues to twin discordance? *Schizophrenia bulletin*, 29(1), 169–178. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006988>
- Puce, A., Allison, T., Gore, J. C. & McCarthy, G. (1995). Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *Journal of neurophysiology*, 74(3), 1192–1199. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.3.1192>
- Puglia, M. H., Lillard, T. S., Morris, J. P. & Connelly, J. J. (2015). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the

- human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), 3308–3313. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422096112>
- Qiu, B., Xu, Y., Wang, J., Liu, M., Dou, L., Deng, R., Wang, C., Williams, K. E., Stewart, R. B., Xie, Z., Ren, W., Zhao, Z [Zhenwen], Shou, W., Liang, T. & Yong, W. (2019). Loss of FKBP5 Affects Neuron Synaptic Plasticity: An Electrophysiology Insight. *Neuroscience*, 402, 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.01.021>
- Rehman, A. & Al Khalili, Y. (2021). Neuroanatomy, Occipital Lobe. In A. Rehman & Y. Al Khalili (Hrsg.), *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544320/>
- Resmini, E., Santos, A., Aulinas, A., Webb, S. M., Vives-Gilabert, Y., Cox, O., Wand, G. & Lee, R. S. (2016). Reduced DNA methylation of FKBP5 in Cushing's syndrome. *Endocrine*, 54(3), 768–777. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1083-6>
- Roberts, S., Keers, R., Breen, G., Coleman, J. R. I., Jöhren, P., Kepa, A., Lester, K. J., Margraf, J., Scheider, S., Teismann, T., Wannemüller, A., Eley, T. C. & Wong, C. C. Y. (2019). DNA methylation of FKBP5 and response to exposure-based psychological therapy. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 180(2), 150–158. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32650>
- Saito, T., Shinozaki, G., Koga, M., Tanichi, M., Takeshita, S., Nakagawa, R., Nagamine, M., Cho, H. R., Morimoto, Y., Kobayashi, Y., Yoshino, A. & Toda, H. (2020). Effect of interaction between a specific subtype of child abuse and the FKBP5 rs1360780 SNP on DNA methylation among patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 272, 417–422. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.120>
- Samplin, E., Ikuta, T., Malhotra, A. K., Szeszko, P. R. & Derosse, P. (2013). Sex differences in resilience to childhood maltreatment: effects of trauma history on hippocampal volume, general cognition and subclinical psychosis in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research*, 47(9), 1174–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.008>
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C. & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *The Journal of Neuroscience*, 5(5), 1222–1227. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-05-01222.1985>

- Sargolzaei, S., Sargolzaei, A., Cabrerizo, M., Chen, G., Goryawala, M., Noei, S., Zhou, Q., Duara, R., Barker, W. & Adjouadi, M. (2015). A practical guideline for intracranial volume estimation in patients with Alzheimer's disease. *BMC Bioinformatics*, 16 Suppl 7(Suppl 7), S8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-16-S7-S8>
- Sarrieau, A., Dussailant, M., Agid, F., Philibert, D., Agid, Y. & Rostene, W. (1986). Autoradiographic localization of glucocorticosteroid and progesterone binding sites in the human post-mortem brain. *Journal of steroid biochemistry*, 25(5), 717–721. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(86\)90300-6](https://doi.org/10.1016/0022-4731(86)90300-6)
- Scharf, S. H., Liebl, C., Binder, E. B., Schmidt, M. V. & Müller, M. B. (2011). Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain. *PloS one*, 6(2), e16883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016883>
- Schmidt, M. V., Paez-Pereda, M., Holsboer, F. & Hausch, F. (2012). The prospect of FKBP51 as a drug target. *ChemMedChem*, 7(8), 1351–1359. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200137>
- Schneider, F. & Fink, G. R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2. Aufl.). *SpringerLink : Bücher*. Springer Berlin Heidelberg. <https://books.google.de/books?id=YsWpXUUEWRgC>
- Schneider, I., Kugel, H., Redlich, R., Grotegerd, D., Bürger, C., Bürkner, P.-C., Opel, N., Dohm, K., Zaremba, D., Meinert, S., Schröder, N., Straßburg, A. M., Schwarte, K., Schettler, C., Ambrée, O., Rust, S., Domschke, K., Arolt, V., Heindel, W., . . . Hohoff, C. (2018). Association of Serotonin Transporter Gene AluJb Methylation with Major Depression, Amygdala Responsiveness, 5-HTTLPR/rs25531 Polymorphism, and Stress. *Neuropsychopharmacology*, 43(6), 1308–1316. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.273>
- Seisenberger, S., Peat, J. R., Hore, T. A., Santos, F., Dean, W. & Reik, W. (2013). Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 368(1609), 20110330. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0330>
- Senova, S., Fomenko, A., Gondard, E. & Lozano, A. M. (2020). Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 91(5), 547–559. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322375>
- Sheu, Y.-S., Polcari, A., Anderson, C. M. & Teicher, M. H. (2010). Harsh corporal punishment is associated with increased T2 relaxation time in dopamine-rich

- regions. *NeuroImage*, 53(2), 412–419.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.043>
- Shin, L. M. & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169–191.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>
- Shonkoff, J. P., Boyce, W. T. & McEwen, B. S. (2009). Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA*, 301(21), 2252–2259.
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.754>
- Sinclair, D., Webster, M. J., Wong, J. & Weickert, C. S. (2011). Dynamic molecular and anatomical changes in the glucocorticoid receptor in human cortical development. *Molecular Psychiatry*, 16(5), 504–515.
<https://doi.org/10.1038/mp.2010.28>
- Slotnick, S. D. & Schacter, D. L. (2006). The nature of memory related activity in early visual areas. *Neuropsychologia*, 44(14), 2874–2886.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.021>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M. & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Smith, S. M. & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1), 83–98.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Stenz, L., Schechter, D. S., Serpa, S. R. & Paoloni-Giacobino, A. (2018). Intergenerational Transmission of DNA Methylation Signatures Associated with Early Life Stress. *Current genomics*, 19(8), 665–675.
<https://doi.org/10.2174/1389202919666171229145656>
- Stöcker, T. & Shah, N. J. (2007). Grundlagen der MR-Bildgebung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 61–78). Springer Medizin Verlag Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68558-6_3
- Suh, J. S., Fiori, L. M., Ali, M., Harkness, K. L., Ramonas, M., Minuzzi, L., Hassel, S., Strother, S. C., Zamyadi, M., Arnott, S. R., Farzan, F., Foster, J. A., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Milev, R., Müller, D. J., Parikh, S. V., Rotzinger, S.,

- Sassi, R. B., . . . Frey, B. N. (2021). Hypothalamus volume and DNA methylation of stress axis genes in major depressive disorder: A CAN-BIND study report. *Psychoneuroendocrinology*, 132, 105348. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105348>
- Suslow, T., Lindner, C., Dannlowski, U., Walhöfer, K., Rödiger, M., Maisch, B., Bauer, J., Ohrmann, P., Lencer, R., Zwitterlood, P., Kersting, A., Heindel, W., Arolt, V. & Kugel, H. (2013). Automatic amygdala response to facial expression in schizophrenia: initial hyperresponsivity followed by hyporesponsivity. *BMC neuroscience*, 14, 140. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-140>
- Swartz, J. R., Hariri, A. R. & Williamson, D. E. (2017). An epigenetic mechanism links socioeconomic status to changes in depression-related brain function in high-risk adolescents. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 209–214. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.82>
- Szyf, M. (2009). The Early Life Environment and the Epigenome. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(9). <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.01.009>
- Takahashi, R., Ishii, K., Kakigi, T. & Yokoyama, K [Kazumasa] (2011). Gender and age differences in normal adult human brain: voxel-based morphometric study. *Human Brain Mapping*, 32(7), 1050–1058. <https://doi.org/10.1002/hbm.21088>
- Teicher, M. H., Anderson, C. M. & Polcari, A. (2012). Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(9), E563-72. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115396109>
- Teicher, M. H., Dumont, N. L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J. N. & Andersen, S. L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological psychiatry*, 56(2), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.016>
- Teicher, M. H. & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 57(3), 241–266. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Sheu, Y.-S., Polcari, A. & McGreenery, C. E. (2010). Hurtful words: association of exposure to peer verbal abuse with elevated psychiatric symptom scores and corpus callosum abnormalities. *The American journal of psychiatry*, 167(12), 1464–1471. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10010030>

- Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., Ruiter, M. B. de, van Balkom, A. J., Smit, J. H. & Veltman, D. J. (2010). Reduced anterior cingulate and orbitofrontal volumes in child abuse-related complex PTSD. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(12), 1636–1644. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04754blu>
- Tomoda, A., Navalta, C. P., Polcari, A., Sadato, N. & Teicher, M. H. (2009). Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biological psychiatry*, *66*(7), 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.021>
- Tomoda, A., Polcari, A., Anderson, C. M. & Teicher, M. H. (2012). Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PloS one*, *7*(12), e52528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052528>
- Tomoda, A., Sheu, Y.-S., Rabi, K., Suzuki, H., Navalta, C. P., Polcari, A. & Teicher, M. H. (2011). Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *NeuroImage*, *54 Suppl 1*, S280-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.027>
- Tottenham, N., Hare, T. A., Millner, A., Gilhooly, T., Zevin, J. D. & Casey, B. J. (2011). Elevated amygdala response to faces following early deprivation. *Developmental science*, *14*(2), 190–204. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.00971.x>
- Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., Millner, A., Galvan, A., Davidson, M. C., Eigsti, I.-M., Thomas, K. M., Freed, P. J., Booma, E. S., Gunnar, M. R., Altemus, M., Aronson, J. & Casey, B. J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental science*, *13*(1), 46–61. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x>
- Tozzi, L., Carballedo, A., Wetterling, F., McCarthy, H., O'Keane, V., Gill, M., Morris, D., Fahey, C., Meaney, J. & Frodl, T. (2016). 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*, *41*(2), 487–497. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.170>
- Tozzi, L., Farrell, C., Booij, L., Doolin, K., Nemoda, Z., Szyf, M., Pomares, F. B., Chiarella, J., O'Keane, V. & Frodl, T. (2018). Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* :

- official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(5), 1138–1145. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.290>
- Tyrka, A. R., Ridout, K. K., Parade, S. H., Paquette, A., Marsit, C. J. & Seifer, R. (2015). Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Development and psychopathology*, 27(4 Pt 2), 1637–1645. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000991>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Uematsu, A., Matsui, M., Tanaka, C., Takahashi, T., Noguchi, K., Suzuki, M. & Nishijo, H. (2012). Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PloS one*, 7(10), e46970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046970>
- Ugwu, I. D., Amico, F., Carballedo, A., Fagan, A. J. & Frodl, T. (2015). Childhood adversity, depression, age and gender effects on white matter microstructure: a DTI study. *Brain Structure and Function*, 220(4), 1997–2009. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0769-x>
- Ursini, G., Bollati, V., Fazio, L., Porcelli, A., Iacovelli, L., Catalani, A., Sinibaldi, L., Gelao, B., Romano, R., Rampino, A., Taurisano, P., Mancini, M., Di Giorgio, A., Popolizio, T., Baccarelli, A., Blasi, A. de, Blasi, G. & Bertolino, A. (2011). Stress-related methylation of the catechol-O-methyltransferase Val 158 allele predicts human prefrontal cognition and activity. *The Journal of Neuroscience*, 31(18), 6692–6698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6631-10.2011>
- Ursini, G., Cavalleri, T., Fazio, L., Angrisano, T., Iacovelli, L., Porcelli, A., Maddalena, G., Punzi, G., Mancini, M., Gelao, B., Romano, R., Masellis, R., Calabrese, F., Rampino, A., Taurisano, P., Di Giorgio, A., Keller, S., Tarantini, L., Sinibaldi, L., . . . Bertolino, A. (2016). BDNF rs6265 methylation and genotype interact on risk for schizophrenia. *Epigenetics*, 11(1), 11–23. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1117736>
- VanZomeran-Dohm, A. A., Pitula, C. E., Koss, K. J., Thomas, K. & Gunnar, M. R. (2015). FKBP5 moderation of depressive symptoms in peer victimized, post-institutionalized children. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 426–430. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.003>

- Vogelbacher, C., Möbius, T. W. D., Sommer, J., Schuster, V., Dannlowski, U., Kircher, T., Dempfle, A., Jansen, A. & Bopp, M. H. A. (2018). The Marburg-Münster Affective Disorders Cohort Study (MACS): A quality assurance protocol for MR neuroimaging data. *NeuroImage*, 172, 450–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.079>
- Walker, E. A., Gelfand, A., Katon, W. J., Koss, M. P., Korff, M. von, Berstein, D. & Russo, J. (1999). Adult Health Status of Women with Histories of Childhood Abuse and Neglect. *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*(Volume 107), 332–339.
- Walton, E., Liu, J., Hass, J., White, T., Scholz, M., Roessner, V., Gollub, R., Calhoun, V. D. & Ehrlich, S. (2014). MB-COMT promoter DNA methylation is associated with working-memory processing in schizophrenia patients and healthy controls. *Epigenetics*, 9(8), 1101–1107. <https://doi.org/10.4161/epi.29223>
- Wang, L., Hermens, D. F., Hickie, I. B. & Lagopoulos, J. (2012). A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *Journal of affective disorders*, 142(1-3), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.013>
- Wang, X., Pathak, S., Stefanescu, L., Yeh, F.-C., Li, S [Shiting] & Fernandez-Miranda, J. C. (2016). Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Structure and Function*, 221(4), 2075–2092. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1028-5>
- Waterland, R. A. & Jirtle, R. L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*, 20(1), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2003.09.011>
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M. & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic Programming by Maternal Behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847–854. <https://doi.org/10.1038/nn1276>
- Wheater, E. N. W., Stoye, D. Q., Cox, S. R., Wardlaw, J. M., Drake, A. J., Bastin, M. E. & Boardman, J. P. (2020). DNA methylation and brain structure and function across the life course: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 113, 133–156. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.007>
- White, M. G., Bogdan, R., Fisher, P. M., Muñoz, K. E., Williamson, D. E. & Hariri, A. R. (2012). FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes, brain, and behavior*, 11(7), 869–878. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00837.x>

- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M. & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92, 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060>
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). *SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I.* Hogrefe. https://pure.mpg.de/pubman/faces/ViewItemFullPage.jsp?itemId=item_1646480
- Won, E., Choi, S., Kang, J., Kim, A., Han, K.-M., Chang, H. S., Tae, W. S., Son, K. R., Joe, S.-H., Lee, M.-S. & Ham, B.-J. (2016). Association between reduced white matter integrity in the corpus callosum and serotonin transporter gene DNA methylation in medication-naive patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 6(8), e866. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.137>
- Wong, A. H., Gottesman, I. I. & Petronis, A. (2005). Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Human Molecular Genetics*, 14(suppl_1), R11-R18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi116>
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Drugs used in Skin Diseases.* World Health Organization. <http://lib.myilibrary.com/detail.asp?id=11558>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., . . . Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F. & Binder, E. B. (2016). Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biological psychiatry*, 80(5), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>
- Yun, J.-Y., Jin, M. J., Kim, S. & Lee, S.-H. (2020). Stress-related cognitive style is related to volumetric change of the hippocampus and FK506 binding protein 5 polymorphism in post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002949>
- Zannas, A. S., Wiechmann, T., Gassen, N. C. & Binder, E. B. (2016). Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications.

- Neuropsychopharmacology*, 41(1), 261–274.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.235>
- Zemmoura, I., Burkhardt, E. & Herbet, G. (2021). The inferior longitudinal fasciculus: anatomy, function and surgical considerations. *Journal of neurosurgical sciences*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.21.05391-1>
- Zeschnigk, M. & Horsthemke, B. (2019). Next-Generation-Sequencing in der Epigenetik. *medizinische genetik*, 31(2), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s11825-019-0245-3>
- Zhang, C., Cahill, N. D., Arbabshirani, M. R., White, T., Baum, S. A. & Michael, A. M. (2016). Sex and Age Effects of Functional Connectivity in Early Adulthood. *Brain Connectivity*, 6(9), 700–713. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0429>
- Zhang, H [Han], Wang, Y. F., Zheng, L. J., Lin, L., Zhang, X. Y., Yang, Y. T., Liu, Y., Lu, G. M. & Zhang, L. J. (2020). Impacts of FKBP5 variants on large-scale brain network connectivity in healthy adults. *Journal of affective disorders*, 273, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.007>
- Ziegler, C., Dannlowski, U., Bräuer, D., Stevens, S., Laeger, I., Wittmann, H., Kugel, H., Dobel, C., Hurlmann, R., Reif, A., Lesch, K.-P., Heindel, W., Kirschbaum, C., Arolt, V., Gerlach, A. L., Hoyer, J., Deckert, J., Zwanzger, P. & Domschke, K. (2015). Oxytocin receptor gene methylation: converging multilevel evidence for a role in social anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1528–1538. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.2>
- Zimmermann, P., Brückl, T., Nocon, A., Pfister, H., Binder, E. B., Uhr, M., Lieb, R., Moffitt, T. E., Caspi, A., Holsboer, F. & Ising, M. (2011). Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study. *The American journal of psychiatry*, 168(10), 1107–1116. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111577>

7 Anhang

7.1 *Verzeichnis der akademischen Lehrer*innen*

Meine akademischen Lehrer*innen waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Adarkwah, Alter, Bartsch, Bauer, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Best, Bette, Beutel, Bien, Bliemel, Bösner, Brehm, Carl, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, Del Rey, Dettmeyer, Dietz, Discher, Divchev, Dodel, Donner-Banzhoff, Eggert, Eming, Engenhardt-Cabilic, Fendrich, Feuser, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gallmeier, Garaedts, Geks, Görg, Greene, Gress, Greulich, Grgic, Grimm, Grosse, Grote, Grundmann, Haas, Hertl, Hildebrandt, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jaques, Jerrentrup, Kalder, Kann, Kanngießler, Keil, Kenn, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Knake, Koczulla, Köhler, König, Kortus-Götze, Kühnert, Leinweber, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Mandic, Metzelder, Milani, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Nenadić, Neubauer, Neumüller, Nimphius, Nimsky, Nonnenmacher, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Patrascan, Peterlein, Pfützner, Plant, Portig, Preisig-Müller, Printz, Quint, Ramaswamy, Reese, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rinné, Rost, Ruchholtz, Rust, Sahmland, Schäfer, Schäfer, Schieffer, Schindler, Schmidt, Schneider, Schratt, Schu, Schüttler, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sibai, Sommer, Stahl, Steiniger, Stiewe, Strik, Tackenberg, Teepker, Teymoortash, Thieme, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Westermann, Wilhelm, Wissniowski, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy, Zemlin, Zwioerek.

7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir die vorliegende Dissertation ermöglicht haben.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Igor Nenadić. Als leitender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Marburg und Projektleiter der FOR2107 haben Sie die ersten entscheidenden Schritte meiner Promotion gestaltet, mit Fachkenntnis und Weitsicht die folgenden Analysen begleitet und mir zuletzt auch während der schriftlichen Abhandlung als kundiger und engagierter Berater zur Seite gestanden. Ihre fachliche Expertise, Ihre aufrichtige Teilnahme und Ihr freundliches Entgegenkommen ermöglichten die Vervollständigung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei den wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen der FOR2107. Im Rahmen der Einarbeitung habt ihr mich mit den grundlegenden Abläufen der Rekrutierung und Datenerhebung vertraut gemacht, mir tiefere Einsicht in statistische Methoden gegeben und mich geduldig im Umgang mit Vorverarbeitungs- und Auswertungssoftware geschult. Dabei seid ihr mir in meiner Zeit als studentische Hilfskraft und medizinische Doktorandin stets auf Augenhöhe begegnet. Ohne euren fachlichen und moralischen Beistand wäre ich an mancher Stelle ratlos geblieben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Familie und Freunden bedanken. Ihr habt Teil genommen an Sinnkrisen und Schreibblockaden, habt zwischen langen Diensten in der Klinik und zähen Stunden der schriftlichen Ausarbeitung für mein seelisches und leibliches Wohl gesorgt und wart mit hilfreichen Anregungen an der Korrektur beteiligt. Eure Teilhabe, euer Beistand und euer Rat waren für mich und dieses Projekt unerlässlich.