



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Serotonerge Neurotransmission und Verarbeitung emotionaler Reize: Eine multimodale Bildgebungsstudie

Autorin: Dorothea Elisabeth Ulshöfer
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. M. N. Smolka

In dieser Arbeit wurde mit multimodalen Untersuchungsmethoden der Frage nachgegangen, inwieweit der 5-HTTLPR-Polymorphismus des Serotonintransporter-Gens die Verfügbarkeit des Serotonintransporters (5-HTT) in verschiedenen Hirnregionen und die funktionelle Aktivierung bei der Verarbeitung emotionaler Reize beeinflusst und inwieweit es diesbezüglich Geschlechtsunterschiede gibt.

Es wurden folgende Hypothesen geprüft:

1. Der 5-HTTLPR-Genotyp beeinflusst die funktionelle Aktivierung der Amygdala und anderer limbischer und paralimbischer Strukturen durch emotionale Reize.
2. Der 5-HTTLPR-Genotyp beeinflusst die 5-HTT-Verfügbarkeit. S'-Allel Trägerinnen und Träger weisen im Vergleich zu L-Homozygoten eine erniedrigte 5-HTT-Verfügbarkeit auf.
3. a. Der Effekt des 5-HTTLPR-Genotyps auf die funktionelle Amygdala-Aktivierung wird über die 5-HTT-Verfügbarkeit vermittelt. S'-Allel-Trägerinnen und -Träger weisen im Vergleich zu L-Homozygoten eine erniedrigte 5-HTT-Verfügbarkeit auf und die erniedrigte 5-HTT-Verfügbarkeit geht mit einer erhöhten Amygdala-Reaktivität auf emotional negative Reize einher.
b. Der Effekt des 5-HTTLPR-Genotyps auf die funktionelle Amygdala-Aktivierung wird neben der 5-HTT-Verfügbarkeit auch über die in der frühen Hirnentwicklung geprägte Struktur der Amygdala vermittelt. S'-Allel-Trägerinnen und -Träger verfügen im Vergleich zu L-Homozygoten über kleinere Amygdalae, und kleinere Amygdalae sind mit einer erhöhten Amygdala-Aktivierung assoziiert.
4. a. Es zeigen sich Unterschiede in der Verarbeitung emotionaler Reize zwischen Männern und Frauen.
b. Die Geschlechtsunterschiede bei der Verarbeitung emotionaler Reize werden durch den 5-HTTLPR-Genotyp moduliert.
5. Es bestehen Unterschiede in der 5-HTT-Verfügbarkeit in strategischen Hirnregionen zwischen Männern und Frauen.

Hierzu wurden die Daten von 56 gesunden Versuchspersonen (26 Frauen, 30 Männer) ausgewertet. Dabei wurde eine Genotypisierung nach S, L(A) und L(G)-Allelen vorgenommen, die 5-HTT-Verfügbarkeit wurden mittels PET gemessen, und die Erfassung von Hirnaktivität und Amygdalavolumen erfolgte mittels funktioneller bzw. struktureller Magnetresonanztomographie (MRT). Wir konnten in unserer Stichprobe eine genotypabhängige Veränderung der Reaktivität auf emotionale Reize sowohl in der Amygdala als auch in anderen limbischen und paralimbischen Regionen feststellen. Eine Modulation der 5-HTT-Verfügbarkeit in Amygdala, Thalamus oder Mittelhirn konnten wir nicht finden, jedoch eine genotypunabhängige Korrelation von 5-HTT-Verfügbarkeit und funktioneller Aktivierung. Weiterhin fanden wir eine Assoziation zwischen geringeren Amygdala-Volumina und erhöhter Amygdala-Reaktivität bei S'-Allel-Trägerinnen und -Trägern.

Unsere Ergebnisse stützen damit die Hypothese, dass der vorbeschriebene Effekt des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung nicht oder zumindest keinesfalls ausschließlich über die aktuelle 5-HTT-Verfügbarkeit vermittelt wird. Vielmehr scheint der Polymorphismus im Rahmen der Entwicklung des Zentralnervensystems einen wichtigen Einfluss zu haben, der sich beispielsweise morphologisch in kleineren Amygdala-Volumina zeigt, jedoch möglicherweise auch in der Entwicklung

beziehungsweise Modulation anderer neuronaler Verschaltungen und Rückkoppelungssysteme niederschlägt sowie über die Lebensspanne in neuroendokrinen Systemen.

Wir konnten typische Geschlechtsunterschiede in der funktionellen Aktivierung replizieren, jedoch keinen Unterschied in der 5-HTT-Verfügbarkeit in Amygdala, Thalamus oder Mittelhirn. Weiterhin konnten wir eine Interaktion des Genotyp-Effektes mit dem Geschlecht detektieren.

Wir konnten zeigen, dass die oben genannte Assoziation von Amygdala-Volumen und –Aktivierung geschlechtsabhängig ist ebenso wie die zwischen 5-HTT-Verfügbarkeit und funktioneller Aktivierung und hiermit zwei wichtige Einflussgrößen für die geschlechterdifferente Verarbeitung emotionaler Reize identifizieren.