

## **2. Einleitung**

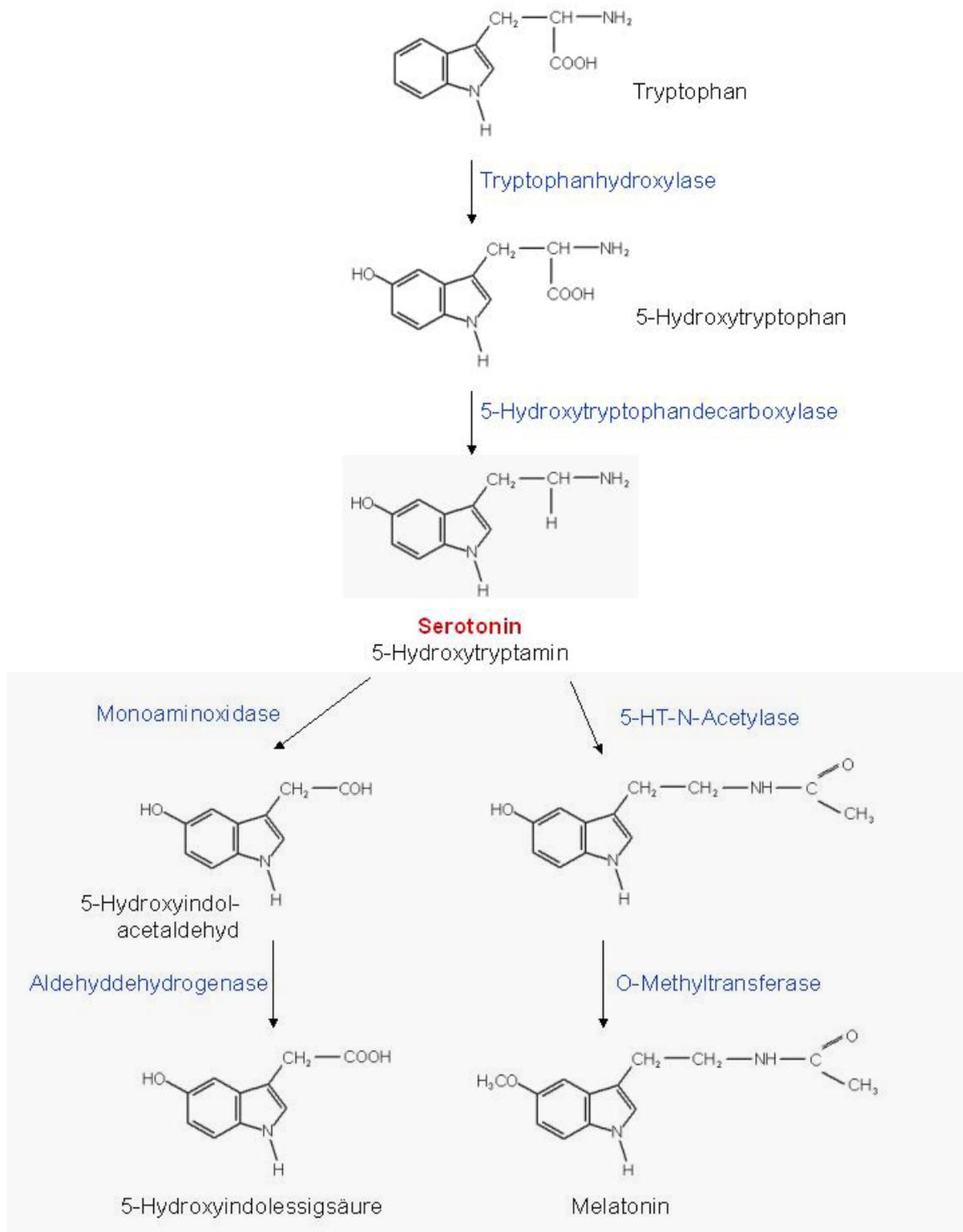
### ***2.1 Serotonin und seine Aufgaben im Gehirn***

#### **2.1.1 Anatomie und Physiologie des serotonergen Systems**

Serotonin ist ein Transmitterstoff, der vielfältige Aufgaben nicht nur im ZNS, sondern im gesamten Organismus wahrnimmt. Es wird aus der Aminosäure Tryptophan gebildet. Außerhalb des ZNS beeinflusst Serotonin die Konstriktion bzw. Dilatation der Arteriolen in Lungen, Nieren und an der Skelettmuskulatur. Darüber hinaus erregt es die glatte Muskulatur im Gastrointestinaltrakt, in Uterus und Bronchien. Durch die Barriere der Blut-Hirn-Schranke stehen das Körperserotonin und das zentralnervös vorhandene Serotonin jedoch nicht miteinander in Kontakt.

Im ZNS existieren zwar nur etwa 500 000 serotonerge Zellen, diese projizieren jedoch in fast alle kortikalen und subkortikalen Regionen des Gehirns. Aus diesem Grunde kann das serotonerge System trotz seiner verhältnismäßig geringen Zellzahlen einen modulierenden Einfluss auf sehr viele verschiedene Gehirnfunktionen entfalten. Impulsivität und Aggression, Schmerz, Schlaf-Wach-Rhythmus, Suizidalität, Nahrungsaufnahme und viele andere basale Funktionen sind eng mit dem zentralen Serotoninhaushalt verknüpft. Deshalb sind bei vielen psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Depressionen (James et al., 1990), Migräne (Wang et al., 1996) oder Anorexia nervosa (Rothenberger et al., 1991), bei denen ein Serotoninmangel vermutet wird, eben diese Funktionen gestört.

Die Zellkörper der serotonergen Zellen im Gehirn finden sich hauptsächlich paramedian im Gehirnstamm und werden deshalb Raphekerne genannt. Hierbei unterscheidet man eine aus vier Hauptkernen bestehende superiore Gruppe sowie eine inferiore Gruppe, an der fünf Kerne beteiligt sind. Von der superioren Kerngruppe gehen hauptsächlich aufsteigende Verbindungen aus. Deren rostrale Gruppe (der dorsale Raphekern und der kaudale lineare Kern) organisiert die Verbindungen mit dem Corpus striatum, der Substantia nigra und auch dem primären akustischen Cortex. Die kaudalen Anteile der superioren Kerngruppe (der mediane Raphekern sowie interfaszikuläre Anteile des dorsalen Raphekerns) dagegen sind für Verbindungen zu limbischen Strukturen,

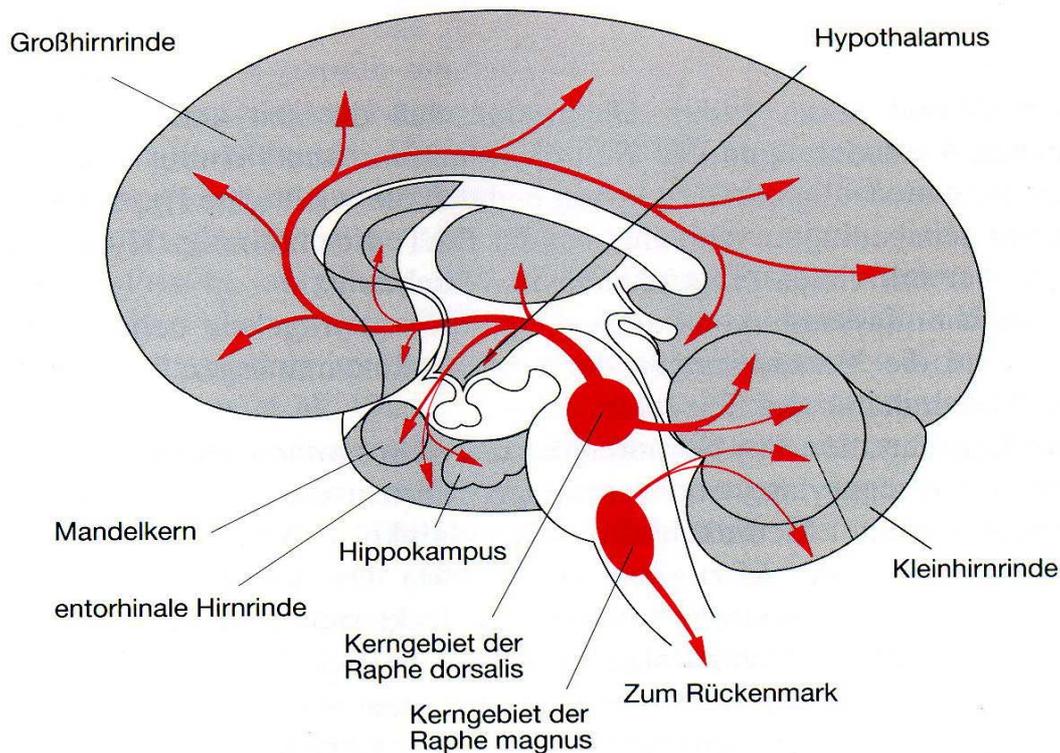


**Abb. 2.1:** Bildung und Abbau von Serotonin (modifiziert nach: Lüllmann und Mohr, Pharmakologie und Toxikologie, 1999)

wie dem Hippocampus, zuständig. Weitere Projektionen reichen zur Amygdala, zum Putamen und zum parietalen, frontalen und occipitalen Cortex. Insbesondere die primären sensorischen Cortices weisen hohe Konzentrationen an Serotonin auf. Dabei

ist bemerkenswert, dass die serotonerge Innervation selbst vom primären akustischen und visuellen Cortex zum jeweiligen sekundären sensorischen Cortex stark abfällt (Lewis et al., 1986).

Die Projektionen der inferioren Kerngruppe sind absteigend, erreichen über den Fasciculus longitudinalis medialis und den Tractus tectospinalis tiefer gelegene Regionen der Medulla oblongata und des Rückenmarks.



**Abb. 2.2:** Das serotonerge System mit seinen Kerngebieten und Projektionen (vgl.: Juckel, Serotonin und akustisch evozierte Potentiale, 2005)

Wenngleich serotonerge Neuronen ihren Transmitter vielfach auf parakrinem Wege übertragen, soll an dieser Stelle auf verschiedene Serotoninrezeptoren eingegangen werden, da sie für das Verständnis der Physiologie des serotonergen Systems von Bedeutung sind.

Mittlerweile ist bekannt, dass mindestens sechs verschiedene Typen von Serotoninrezeptoren (5-HT-Rezeptoren) existieren (Jacobs und Azmitia, 1992). Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ist ein somatodendritischer Autorezeptor; er reguliert in Form eines negativen Feedbacks die Feuerrate der serotonergen Neuronen. Darüber hinaus nimmt

der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor einige weitere inhibitorische postsynaptische Funktionen besonders im Hippocampus und im Cortex wahr. Verminderte Sensitivität dieses Rezeptors steht in Zusammenhang mit vermehrter Impulsivität und Aggressivität im Rahmen einer Persönlichkeitsstörung (Coccaro et al., 1990). Die vollständige Funktion des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors ist jedoch umstritten.

Der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor dient als terminaler Autorezeptor am Axon, ergänzt also noch die rückkoppelnde Wirkung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors.

Hauptsächlich im Plexus choroideus, aber auch in geringerer Zahl im Hippocampus und im Cortex ist der 5-HT<sub>1C</sub>-Rezeptor zu finden.

Der postsynaptisch lokalisierte 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor ist mit serotonergen Fasern in Lamina III und IV des Cortex sowie im Hippocampus assoziiert. Insbesondere dem 5-HT<sub>2A</sub>- wie auch dem 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor wird große Bedeutung für viele Einflüsse des Serotonins auf das Verhalten zugeschrieben. Über den 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor wird die Feuerungsrate der serotonergen Neuronen im präfrontalen Cortex verringert. Darüber hinaus dient der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor als Bindungsstelle für zahlreiche atypische Antipsychotika ebenso wie für halluzinogene Drogen.

Vor allem im limbischen System findet sich der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor, wo er an der Entstehung von Angst oder psychotischen Symptomen beteiligt ist. Auch in der Substantia gelatinosa und in der Area postrema kommt er vor, hilft dort jeweils bei der Modulation des sensorischen Inputs bzw. bei der Verhinderung von Erbrechen.

Trotz allem darf nicht unerwähnt bleiben, dass das serotonerge System nicht als eine in sich geschlossene Einheit betrachtet werden kann. Es ist anatomisch und physiologisch eng mit anderen Neurotransmittersystemen verknüpft. Tonische noradrenerge Afferenzen aus den Brückenkernen modulieren die serotonerge Aktivität. Aus dem präfrontalen Cortex gelangen glutamaterge Inputs ins serotonerge System, und durch lokale Interneuronen wird über GABAerge Verknüpfungen ein inhibitorischer Einfluss ausgeübt (Javitt et al., 1995). Auch andere Transmitter, wie Acetylcholin, Histamin und Peptide, sind an der Regulation des Serotoninhaushaltes und seiner Aktivität beteiligt. Darüber hinaus existieren zahlreiche Wechselwirkungen zwischen den Zellen des serotonergen Systems, wobei über lokale Freisetzung von 5-HT in den Kerngebieten und Überkreuzungsstellen von Axonen eine straffe Kontrolle von Aktivierung und Hemmung aller serotonergen Zellen ermöglicht wird (Mitzdorf, 1985; Vaughan und Arezzo, 1988; Wolpaw, 1979).

Die serotonergen Neuronen in den Raphekernen zeigen eine tonische Aktivität, d.h., im Wachzustand haben sie Entladungsraten von im Mittel drei Spikes pro Sekunde und besitzen damit „Pacemaker“-Eigenschaften (Aghajanian und Vandermaelen, 1982). Wahrscheinlich ist die Feuerrate serotonerger Neuronen genetisch determiniert. Sie bleibt vom Neugeborenenalter bis zum Tode konstant. Werden bestimmte physische Parameter variiert, wie z.B die Körpertemperatur, Puls, Blutdruck oder Blutzucker, bei Schmerzreizen oder anderen sensorischen Stimuli, erfährt die Feuerrate serotonerger Neuronen keine Abweichung. Es bestehen weder ein zirkadianer Rhythmus noch eine Abhängigkeit von Licht und Dunkelheit. Allerdings ändert sich mit der Vigilanz auch die Feuerrate der serotonergen Neuronen. Bei Aktivierung wird sie auf 4-5 Spikes/s gesteigert, bei Müdigkeit oder Schlaf sinkt sie auf 1-2 Spikes/s, während des REM-Schlafes kommt sie gar völlig zum Stillstand (Jacobs und Azmitia, 1992).

### **2.1.2 Das gestörte 5-HT-System und die pathophysiologischen Folgen**

Im allgemeinen wird Serotonin als ein Neurotransmitter mit überwiegend inhibitorischen Effekten angesehen, der in vielen Gehirnregionen seinen Einfluss entfaltet. Daraus ergibt sich beispielsweise, dass bei Läsionen im serotonergen System, die mit einem verminderten Serotoninspiegel einhergehen, Aggressionen bei Tieren in geringerem Maße unterdrückt werden können (Martin et al., 1989). Im Umkehrschluss lässt sich feststellen, dass Serotonin normalerweise Aggressionen unterdrückt. Es beeinflusst inhibitorisch den Sexualtrieb und hat, da es die Schmerzwahrnehmung herabsetzt, auch gewisse analgetische Effekte. Ein verminderter Serotoninspiegel kann Schlaflosigkeit hervorrufen, ein erhöhter dagegen Schlaf fördern. Andere Wirkungen des Serotonins sind die Verminderung von Appetit und die Verbesserung der Stimmung (Siever et al., 1991).

Es ist trotz allem zu vereinfacht anzunehmen, dass eine globale Betrachtungsweise des zentralen Serotoninniveaus direkte Rückschlüsse auf eine vorliegende Erkrankung oder gar ein einzelnes Symptom zuließe. Dafür wären detailliertere Untersuchungen nötig, die prä- und postsynaptische Aktivitätsunterschiede des Serotonins und auch das unterschiedliche Vorkommen der verschiedenen 5-HT-Rezeptoren in einzelnen Gehirnregionen berücksichtigen.

So hängt bei gesunden Probanden die Konzentration des Serotoninabbauproduktes 5-HIES mit aggressivem Verhalten zusammen. Bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen hingegen ist die Liquorkonzentration von 5-HIES allein nicht mit aggressivem Verhalten korreliert (Kahn et al., 1990). Auch bei dieser Population allerdings stehen postsynaptische Merkmale wie Prolactinantworten auf Challenge mit Fenfluramin (Mannel et al., 1997) oder m-CPP (Kahn et al., 1990) durchaus damit in Beziehung. Daher wird vermutet, dass in der Patientenpopulation individuelle Unterschiede in der postsynaptischen serotonergen Funktion bestehen, die ebenso sehr wie präsynaptische Komponenten der serotonergen Funktion zu Variationen in der Aggressionsbereitschaft des einzelnen beitragen. Diese Erkenntnisse lassen annehmen, dass die serotonerge Funktion sowohl vom Status der postsynaptischen Rezeptoren als auch von der präsynaptischen Verfügbarkeit des Serotonins abhängig ist. Eine generalisierte Messweise des Serotonins, die nicht den Übertragungsort, die Synapse, berücksichtigt, kann also nicht ausreichend sein.

Auch bei Angsterkrankungen hat man eine Beteiligung des serotonergen Systems festgestellt. Allerdings ist nicht allein Serotonin an der Genese von Angst beteiligt; noradrenerge und GABAerge Einflüsse müssen ebenso berücksichtigt werden (Siever et al., 1991).

Die Schizophrenie ist ebenfalls eine Erkrankung, die, im Zusammenspiel mit anderen Neurotransmittern wie z.B. Dopamin, maßgeblich vom serotonergen System beeinflusst wird. Neben der Blockade der Dopaminrezeptoren durch die klassischen Antipsychotika sind auch selektiv auf den Serotoninstoffwechsel wirkende Medikamente bei der Schizophrenietherapie wirkungsvoll. Der 5-HT<sub>1C</sub>-/5-HT<sub>2</sub>-Antagonist Ritanserin kann bei Erkrankten die Negativsymptomatik mildern (Ceulemans et al., 1985). Cyproheptidin, ein 5-HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>2</sub>-Antagonist, schwächt sowohl Negativ- als auch Positivsymptomatik ab (Silver et al., 1989). Das atypische Neuroleptikum Clozapin ist ein potenter 5-HT<sub>2</sub>-Antagonist, wirkt aber kaum auf die Dopaminrezeptoren (Kane et al., 1988). Darüber hinaus konnte bei der Therapie schizophrener Patienten mit Clozapin ein Anstieg der ohne Behandlung abnormal niedrigen LAAEP gefunden werden. Dadurch wurde nicht nur die Beteiligung des serotonergen Systems an der Genese der Schizophrenie, sondern auch die Beeinflussbarkeit der LAAEP durch Veränderung des serotonergen Niveaus bei psychiatrisch Kranken gezeigt (Juckel et al., 2003).

Sogar bei Alzheimer-Demenz wurde eine signifikante Veränderung der serotonergen Funktion festgestellt. In Untersuchungen post mortem stellten sich die 5-HT<sub>1A</sub>-

Rezeptoren im frontalen Cortex stark reduziert dar; 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren waren besonders im temporalen Cortex, im Hippocampus und in der Amygdala vermindert (Bowen et al., 1983; Cross et al., 1984). In Challenge-Tests mit dem 5-HT-Agonisten m-CPP zeigten Alzheimer-Patienten eine verstärkte Reaktion in ihrem Verhalten verglichen mit Gesunden. Ein funktionell hyperreaktives 5-HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>2</sub>-System mit einer kompensatorischen Up-Regulation der verbliebenen postsynaptischen Rezeptoren scheint die Ursache dafür zu sein (Lawlor et al., 1989; Leysen et al., 1986). Daraus ergibt sich wiederum die Folgerung für die Pharmakotherapie, dass sowohl direkte Agonisten als auch selektive Antagonisten speziell die Verhaltensänderungen bei Morbus Alzheimer zu beeinflussen vermögen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Serotonin einen nachhaltigen Einfluss auf viele Zustände der menschlichen Physiologie ausübt. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei Vorhandensein von Messmethoden für den Serotoninhaushalt Aussagen darüber getroffen werden könnten, inwieweit bestimmte Krankheitsbilder auf einen veränderten Serotoninspiegel zurückzuführen sind. Damit wären auch Vorhersagen über Therapiemöglichkeiten bei bestimmten serotoninabhängigen Krankheitsbildern möglich.

## ***2.2 Messbarkeit des Serotonins in vivo***

### **2.2.1 Systemische Messmöglichkeiten**

Obwohl im besonderen das synaptisch verfügbare Serotonin eine wichtige Rolle für das Auftreten vieler psychiatrisch bedeutsamer Pathologien spielt, fehlt bislang ein ausreichend valider Indikator. Wäre es möglich, einen solchen zu finden, könnte ein Risiko für bestimmte psychische Auffälligkeiten bei einzelnen Individuen antizipiert werden. Die bisher genutzten, speziell die systemischen Messmöglichkeiten sind meist nicht ausreichend valide. Die zentralen Methoden, den Serotoninspiegel zu bestimmen, sind zudem noch sehr aufwendig und teuer.

Es ist möglich, über periphere Blutentnahmen einen Serotoninspiegel zu bestimmen, doch da die Blut-Hirn-Schranke eine für Serotonin nicht zu überwindende Barriere darstellt, lässt sich über eine Korrelation zwischen zentralem und peripherem

Serotoninspiegel nur spekulieren. Darüber hinaus können Plasmakonzentrationen von Stoffen bestimmt werden, die in der Serotoninsynthese dessen Vorläufer sind, also L-Tryptophan oder 5-Hydroxytryptophan. Dabei ist das Ziel, von deren Konzentrationen auf die zentrale Serotoninkonzentration zu schließen.

Auch werden in-vivo-Challenge-Tests benutzt, mit denen die Veränderungen des Serotoninspiegels indirekt bestimmt werden sollen. Sie basieren auf der Annahme, dass bestimmte Veränderungen im serotonergen System die Freisetzung anderer Hormone wie z.B. Cortisol, ACTH, Prolactin und GH fördern. Die Spiegel dieser Hormone werden dann im Zeitverlauf bestimmt. Dabei werden Substanzen, die die Serotoninfreisetzung fördern (z.B. Fenfluramin) oder auch Serotonin-Rezeptor-Agonisten wie Buspiron bzw. SSRIs verwendet, um den Hormonhaushalt zu beeinflussen (Hegerl und Juckel, 1993; Proietti-Cecchini et al., 1997).

M-CPP ist ein direkter 5-HT-Rezeptoragonist, der an verschiedene 5-HT-Rezeptoren bindet, obgleich lediglich der 5-HT<sub>1C</sub>-Rezeptor als Mediator für seine Wirkungen fungiert. Wird m-CPP verabreicht, können erhöhte Werte von Prolactin, Cortisol und GH gemessen werden, ohne dass dabei bisher signifikante Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Menschen festgestellt werden konnten (Kahn et al., 1990). Allerdings ermittelte man eine signifikant negative Korrelation zwischen der Prolactinantwort und verstärkter Aggressivität bzw. Irritabilität (Coccaro, 1989).

In anderen Untersuchungen mit dem SSRI Fenfluramin und der m-CPP-Plasmakonzentration als Kovariable konnte man eine Korrelation zwischen der Prolactinantwort auf m-CPP und derjenigen auf Fenfluramin feststellen. Maß man dann aber zusätzlich 5-HIES im Liquor, so konnte dabei keine Korrelation der Prolactinantworten mit Fenfluramin ermittelt werden (Coccaro et al., 1989).

Im Rahmen von Untersuchungen bei alkoholabhängigen Patienten wurden bei denjenigen, die sekundär unter Depressionen litten, verminderte Tryptophanwerte im Plasma nachgewiesen (Branchey et al., 1984b). Bei depressiven Patienten, in deren Krankengeschichte zudem Aggressivität oder Suizidversuche aufgetreten waren, wurden niedrigste Tryptophanwerte gefunden (Branchey et al., 1984a).

Trotz solcher Ergebnisse bleibt die Untersuchung systemischer Parameter für den zentralen Serotoninhaushalt kritisch. Die 5-HT-Vorläufer sind durch ihre generelle Beeinflussung des Katecholamin-Stoffwechsels nicht spezifisch genug. Die serotoninfreisetzenden Agenzien weisen Wechselwirkungen mit dem dopaminergen System auf. Gegen die Verwendung der Serotonin-Rezeptor-Agonisten spricht deren

selektive Interaktion mit den einzelnen 5-HT-Rezeptoren, z.B. von m-CPP am 5-HT<sub>1C</sub>-Rezeptor und Bupropion am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor, so dass diese Wirkungen nicht uneingeschränkt auf das gesamte serotonerge System übertragen werden können und auch zwischen prä- und postsynaptischen serotonergen Verhältnissen unterschieden werden muss. Zu guter Letzt scheinen die ebenfalls betrachteten SSRIs gar keinen Einfluss auf Freisetzung von Cortisol, Prolactin, GH oder ACTH zu haben.

Eine weitere Möglichkeit, die Serotoninaktivität indirekt zu bestimmen und mit verschiedenen Krankheitsbildern ins Verhältnis zu setzen, besteht in der Messung von Serotonin bzw. 5-HIES im Liquor. Aufgrund der methodischen Ähnlichkeiten mit der Messung des Plasmaserotonins soll diese Methode nun an dieser Stelle behandelt werden.

So fand man bei einer Subgruppe depressiver Patienten (Gibbons und Davis, 1986) und auch bei Patienten, die durch impulsive oder aggressive Verhaltensweisen auffällig geworden waren (Agren, 1980; Asberg et al., 1986; Asberg et al., 1976a; Asberg et al., 1976b; Banki und Arato, 1983; Banki et al., 1981; Ninan et al., 1984; van Praag, 1983), verminderte Konzentrationen von 5-HIES im Liquor. Jedoch haben sich diese Ergebnisse nicht als konstant erwiesen, zudem korreliert auch die Verminderung der 5-HIES-Konzentration nicht direkt mit der Schwere der Depression.

Alles in allem ist daher die Möglichkeit, Serotoninmetaboliten im Liquor zu bestimmen und von ihnen auf den zentralen Serotoninspiegel zu schließen, nicht aussagekräftig genug, da auch hier nur eine generelle Messung der Stoffkonzentrationen stattfindet, die weder Wechselwirkungen mit anderen Transmitterstoffen oder Metaboliten berücksichtigt, noch die eigentliche Situation an der serotonergen Zelle und Synapse in den verschiedenen Gehirnregionen widerspiegelt.

Erwähnenswert ist aber auch der sogenannte Tryptophan-Depletionstest, bei dem der Patient ein tryptophanfreies Aminosäuregemisch zu trinken hat, das einen vorübergehenden Abfall der zentralen Konzentration von Serotonin bewirkt (Neumeister et al., 1997; Salomon et al., 1993). Durch die Beobachtung von Verhaltensänderungen beim Patienten wird in der Folge die Beteiligung des serotonergen Systems an dem jeweiligen Leiden betrachtet. Auch die Ableitung akustisch evozierter Potentiale sowie die Bestimmung endokrinologischer Parameter sind unter Anwendung des Tryptophan-Depletionstests möglich. Dieser Test hat jedoch mehrere Nachteile: Er beeinflusst das zentrale serotonerge System in indirekter Weise und ist dadurch ungenau, zudem setzt er die Patienten starkem Stress aus. Ohnehin hat der Tryptophan-Depletionstest nur bei

an einer Depression erkrankten und anbehandelten Personen eine signifikante Verhaltensänderung (zum Schlechten) hervorgerufen, bei gesunden jedoch keinen durchgängigen Effekt gezeigt (Heninger et al., 1996; Moore et al., 2000; Reilly et al., 1997). Letztendlich kommt noch hinzu, dass nicht nur das Auslassen von Tryptophan in einem solchen Aminosäuregemisch Verhaltensänderungen nach sich zieht, sondern auch beim Fehlen anderer essentieller Aminosäuren ähnliche Effekte auftreten (Hüther und Rüter, 2000; Leyton et al., 1999). Zusammengefasst kann man daher sagen, dass auch der Tryptophan-Depletionstest aufgrund seiner zahlreichen Nachteile nicht als dauerhafte und praktikable Lösung zur Messung des zentralen Serotoninspiegels in Frage kommt.

Da die Thrombocyten ganz so wie auch die zentralen serotonergen Neuronen Rezeptoren für Serotonin besitzen, wird versucht, über diese Ähnlichkeit auch eine Korrelation zum zentralen Serotoninhaushalt herzustellen (Pletscher, 1978). Nicht nur bezüglich der Serotoninaufnahme, sondern auch, was Speicherung und Freisetzung von Serotonin betrifft, existieren biochemische und pharmakologische Ähnlichkeiten zwischen Thrombocyten und dem präsynaptischen Teil serotonerger Neuronen (Bakish et al., 1997). Daraus entstand der Versuch, Thrombocyten als Modell für zentrale Vorgänge zu benutzen. In der Tat wurde eine verminderte Anzahl von 5-HT-Rezeptoren auf den Blutplättchen sowohl bei unmedizierten depressiven als auch bei manischen Patienten ermittelt (Meltzer et al., 1981). Trotzdem weist auch dieser Parameter Schwächen dahingehend auf, dass lediglich die serotonergen Verhältnisse in einem einer Nervenzelle ähnlichem System betrachtet werden. Den eigentlichen zentralen Prozess aber kann man nicht ermitteln. Zudem ist mit der Bestimmung der Serotoninwiederaufnahme in die Thrombocyten eine Reihe von Schwierigkeiten praktischer Natur verbunden. Sie ist nämlich sehr abhängig von verschiedenen Abnahme-, Transport- und Aufbereitungsbedingungen sowie von tages- und jahreszeitlichen Schwankungen.

Zusätzlich ist auch die Bindung von Imipramin an die Thrombocyten erwähnenswert, da dessen Bindungsstelle derjenigen für Serotonin allosterisch verwandt ist. Daraus könnte man schlussfolgern, dass unter Umständen auch diese Imipramin-Bindung als Marker für die den Blutplättchen ähnlichen präsynaptischen serotonergen Neuronen dienen könnte. Tatsächlich ist die Bindung von Imipramin an die Thrombocyten bei depressiven Patienten, insbesondere bei positiver Familienanamnese, niedriger als bei Gesunden

(Lewis und McChesney, 1985; Meltzer et al., 1987). Allerdings sind auch hier ähnliche Nachteile wie bei der Betrachtung der Blutplättchen allein zu bedenken.

### **2.2.2 Zentrale Messmöglichkeiten**

So zahlreich auch die Möglichkeiten sind, den systemischen Serotoninspiegel zu messen, die Existenz der Blut-Hirn-Schranke verbietet eine direkte Übertragung der systemischen Verhältnisse auf zentrale Gegebenheiten. Da sich auch in verschiedenen Gehirnarealen selbst der Serotoninspiegel auf unterschiedlichem Niveau bewegt, ist eine generelle Betrachtung der zentralen Verhältnisse ebenfalls noch nicht aussagekräftig genug. Trotzdem scheint es bereits einen Schritt sinnvoller und genauer, allgemein zentrale Indikatoren zu nutzen, um Aussagen über das zentrale Serotoninniveau zu treffen, bevor die Möglichkeit besteht, spezifische Gehirnareale hinsichtlich ihres Serotoninhaushaltes zu betrachten.

Studien post mortem stellten den Anfang dieser Forschungen dar, die naturgemäß nicht auf Patienten anwendbar sind. Dabei wurde bei der Bestimmung des Serotoninspiegels bei depressiven Patienten im gesamten Gehirn eine verminderte 5-HT-Konzentration im Vergleich zu Gestorbenen, die nicht unter Depressionen gelitten hatten, gefunden (Birkmayer und Riederer, 1975). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Personen, die unter Alzheimer-Demenz litten. Dabei war die Serotoninkonzentration im Hippocampus, im Nucleus caudatus und im Putamen geringer als bei den Vergleichspersonen (Reinikainen et al., 1988). Auch 5-HIES stellte sich als in verschiedenen Cortexarealen, im Thalamus und im Putamen vermindert heraus (Wester et al., 1990).

Um den zentralen Serotoninspiegel in vivo zu bestimmen und dabei lokalisatorisch exakter vorzugehen, nutzt man heute überwiegend die aufwendigen und teuren Maßnahmen der Bildgebung. Single-Photon-Emissionscomputertomographie und Positronenemissionstomographie sind hierbei die Methoden der Wahl.

Soll die zentrale Neurotransmission Gegenstand der Untersuchung sein, so wird die Bindungskapazität der einzelnen Transporter für diverse Neurotransmitter dargestellt und damit auch die Gehirnregionen, in denen diese Transmitter am aktivsten sind. Das Kokainanalogon  $\beta$ -CIT ist ein Tracer, der, durch  $^{123}\text{I}$  markiert, genutzt wird, um bei um 24 Stunden zeitversetzten SPECT-Untersuchungen Serotonintransporter sichtbar zu machen. Man hat festgestellt, dass injiziertes  $\beta$ -CIT hauptsächlich im Striatum, im

Thalamus und Hypothalamus sowie im Mittelhirn akkumuliert. Während im Striatum die Bindungsstellen für den Dopamintransporter lokalisiert sind, befinden sich im Hirnstamm diejenigen für den Serotonintransporter (Pirker et al., 1995).

Durch SPECT-Untersuchungen des Hirnstammes mit [<sup>123</sup>I] β-CIT lässt sich also die Bindungskapazität des Serotonintransporters darstellen, woraus Hinweise auf die zentrale Serotoninaktivität abgeleitet werden können. So haben bisherige Studien ergeben, dass bei Patienten mit Major Depression und auch bei Alkoholabhängigen die Verfügbarkeit des SERT geringer ist als bei gesunden Probanden. Interessanterweise ging die verminderte Verfügbarkeit des SERT bei abstinenten Alkoholikern mit einer verschlechterten Stimmungslage einher (Heinz et al., 1998). Auch bei Patienten mit saisonalen affektiven Störungen fand man geringere Werte für den Serotonintransporter im Thalamus und Hypothalamus, nicht jedoch im Hirnstamm (Willeit et al., 2000). Allerdings ist in einer anderen SPECT-Studie bei gesunden Probanden ohnehin eine saisonale Komponente in der Aktivität der Serotonintransporter mit größeren Bindungskapazitäten im Sommer und geringeren im Winter gefunden worden (Neumeister et al., 2000).

Darüber hinaus gab es Versuche, mittels β-CIT SPECT Voraussagen darüber zu treffen, ob eine SSRI-Therapie anschlagen könnte. Bei Patienten, die an einer Depression litten, fanden vor, während und bis zu sechs Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fluoxetin bzw. Paroxetin SPECT-Untersuchungen statt. Dabei stellte man fest, dass bei solchen Patienten, bei denen schon vor Behandlungsbeginn eine höhere Bindungskapazität der Serotonintransporter vorlag, und die auch während der Behandlung eine stärkere Besetzung der Transporter durch die Pharmaka aufwiesen, ein schnellerer und eventuell auch ein besserer Therapieerfolg eintrat (Kugaya et al., 2004).

Allerdings fand sich mit zunehmendem Alter eine starke Verminderung der Serotonintransporter von ca. 7,2 bis 8,3% pro Dekade (Hesse et al., 2003). Zusätzlich zu dem großen Aufwand, den das Verfahren selbst bedeutet, müsste auch noch dieser Cofaktor gesonderte Beachtung finden (Pirker et al., 2000; Tauscher et al., 1999), der die Anwendbarkeit des SERT als Indikator für psychiatrische Erkrankungen und ihren Verlauf zusätzlich verkompliziert. Nachteilig ist auch, dass die Bestimmung der Bindungskapazität der Serotonintransporter nicht die synaptische Seite der Neuronen berücksichtigt, sondern lediglich die metabolische Seite, so dass auch damit nicht

sämtliche entscheidende Faktoren für die Aktivität des serotonergen Systems widergespiegelt werden können (Lesch und Mössner, 2006).

Als neuere Methode, das Bindungspotential der Serotonintransporter zu bestimmen, hat sich die Positronenemissionstomographie als nützlich erwiesen. Gegenüber der SPECT-Untersuchung mit  $\beta$ -CIT hat sie den Vorteil, nicht nur im Mittelhirn einsetzbar zu sein, sondern auch in anderen Hirnregionen wie Cortex, Thalamus und Striatum zu Messzwecken herangezogen werden zu können. Als Tracer wird heute hierbei [ $^{11}\text{C}$ ]N,N-Dimethyl-2-(2-amino-4-cyanophenylthio)benzylamin (DASB) verwendet, das eine höhere Selektivität für Serotonintransporter besitzt als  $\beta$ -CIT, das ebenso an andere Monoamine wie z.B. Dopamin oder Noradrenalin bindet. Die Affinität des DASB für die Transporter anderer Monoamine kann hingegen vernachlässigt werden. Vor der hauptsächlichen Verwendung von DASB als Radioligand wurden auch andere Tracer für die PET-Untersuchungen verwendet, wie z.B. [ $^{11}\text{C}$ ](+)McN5652. Diesem ist DASB jedoch in zahlreichen Punkten überlegen (Frankle et al., 2004; Meyer et al., 2001).

Auch PET-Studien zeigen ebenso wie die zuvor genannten SPECT-Untersuchungen nach Therapie mit SSRI wie Citalopram oder Paroxetin einen signifikanten Abfall der Bindungskapazität der Serotonintransporter für Radioliganden (Meyer et al., 2001), da diese bereits durch die verabreichten Medikamente besetzt waren.

Neuere Radioliganden besitzen eine noch höhere Selektivität und erlauben so spezielle Betrachtungen einzelner Rezeptoruntergruppen. So werden PET-Untersuchungen mit [ $^{18}\text{F}$ ]MPPF genutzt, um den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor und dessen Bindungspotential darzustellen. Mit Hilfe von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin wird speziell die Bindungskapazität des 5HT<sub>2</sub>-Rezeptors sichtbar gemacht (Larisch et al., 2001).

Neueste Methoden, den Serotoninspiegel im Gehirn zu messen, nutzen auch die Kapillarelektrophorese (Benturquia et al., 2005). Dabei werden dem Gehirn unter Verwendung einer künstlichen Liquor enthaltenden Sonde Mikrodialysate entnommen, die auch die zu untersuchenden Neurotransmitter enthalten. Auf klassische Art wird dabei Serotonin mittels Säulenchromatographie in den Dialysaten nachgewiesen. Diese Methode erfordert aber ein relativ großvolumiges Dialysat und verhältnismäßig viel Zeit. Dadurch ist sie jedoch recht ungenau. Nutzt man statt der Chromatographie die Kapillarelektrophorese, verringern sich die erforderlichen Volumina, und zugleich ist schnelleres Arbeiten möglich. Mittels laserinduzierter Fluoreszenz lässt sich enthaltenes Serotonin dann nachweisen. Trotz dieses Erfolges ist eine solche Methode noch immer verhältnismäßig aufwendig und daher nicht ausreichend praktikabel.

## **2.3 Antidepressiva**

### **2.3.1 Arten und Wirkungsweisen verschiedener Antidepressiva**

Antidepressiva, zu denen auch das in der Studie verwendete Citalopram gehört, werden zur Behandlung der veränderten Antriebs- und Stimmungslage bei depressiven Erkrankungen verabreicht. Da depressiven Erkrankungen pathophysiologisch ein veränderter zentralnervöser Stoffwechsel zugrunde liegt, sind Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin oder Noradrenalin bzw. ihre Rezeptoren auch der Hauptangriffspunkt in der antidepressiven Pharmakotherapie. Anhand unterschiedlicher Gesichtspunkte kann man Antidepressiva in verschiedene Klassen einteilen (vgl.: Benkert und Hippus, 2003; Lüllmann und Mohr, 1999).

Die Gruppe der klassischen Antidepressiva besteht aus den trizyklischen (TZA) und den tetrazyklischen Antidepressiva mit ihrer aus drei bzw. vier Ringsystemen zusammengesetzten Grundstruktur sowie den MAO-Hemmern, die den Abbau von Serotonin und Noradrenalin durch die Monoaminoxidase verhindern. Die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva haben sich dabei als recht variabel in ihren Angriffspunkten im ZNS erwiesen. So hemmen die TZA Nortriptylin oder Desipramin wie auch das tetrazyklische Maprotilin überwiegend die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Ebenso gibt es TZA, die hauptsächlich die Serotoninwiederaufnahme hemmen, wie z.B. Clomipramin. Weitere Ansatzpunkte der TZA bestehen in der Blockade noradrenerger, histaminerger oder cholinерger Rezeptoren.

Neuartige Antidepressiva weisen chemisch keine ähnlichen Grundstrukturen mehr auf, können allerdings anhand ihrer Angriffspunkte miteinander in Beziehung gebracht werden. Da ein Mangel an Monoaminen, also ein Mangel an Noradrenalin und/oder Serotonin, zu depressiven Symptomen führen kann, wird durch Blockade der entsprechenden Transporter die Wiederaufnahme der Monoamine gehemmt und dadurch ihre Wirkung an der Synapse gesteigert. An der noradrenergen Synapse greifen dabei Reboxetin und Viloxazin als selektive Wiederaufnahmehemmer an, an der serotonergen u.a. Fluoxetin und Citalopram. Venlafaxin gehört zur Klasse der kombinierten Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer. Alpha-2-Antagonisten wie Mianserin und Mirtazapin blockieren die präsynaptischen Rezeptoren, die normalerweise eine Hemmung der Neurotransmitterausschüttung bewirken. Dadurch wird die synaptische Konzentration von Noradrenalin und Serotonin erhöht.

Viele Antidepressiva wirken darüber hinaus auch noch auf andere Transmittersysteme. So wird die anxiolytische und sedierende Wirkung von Amitriptylin oder Doxepin auf die Blockade histaminergere Rezeptoren zurückgeführt; Blockade cholinergere Rezeptoren durch Imipramin oder Doxepin kann zu unerwünschten anticholinergere Nebenwirkungen wie Obstipation oder Trockenheit der Schleimhäute führen. Sämtliche Antidepressiva, so auch das in der vorliegenden Studie verwendete SSRI Citalopram, haben bei Gesunden jedoch keinerlei „antidepressive“ oder besser gesagt stimmungsaufhellende oder bewusstseinsverändernde Wirkung.

### **2.3.2 Citalopram und andere SSRIs**

In der vorliegenden Studie kam der selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitor Citalopram zum Einsatz.

Die Monoaminmangel-Hypothese der Depression besagt, dass eine verminderte Verfügbarkeit von Noradrenalin und/oder Serotonin zu depressiven Symptomen führt. An diesem Punkt setzen die SSRIs an, denn sie erhöhen die synaptische Verfügbarkeit des Serotonins. Dabei setzt die Wiederaufnahmehemmung sofort ein, die antidepressive Wirkung der SSRIs beginnt jedoch erst einige Zeit später. Diese Tatsache lässt sich darauf zurückführen, dass bei chronischem Mangel an Monoaminen auch deren prä- und postsynaptische Rezeptoren Veränderungen ihrer Empfindlichkeit erfahren. Eine durch SSRI hervorgerufene Erhöhung der Transmitterkonzentration vermindert nur sukzessive Affinität und Dichte von präsynaptischen Autorezeptoren, also der 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren. Ebenso findet bei den postsynaptischen 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren eine Down-Regulation statt.

Bei Citalopram selber handelt es sich um einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der bei depressiven Patienten in einer oralen Tagesdosis von 20 bis 60 mg angewandt werden kann. Auch intravenöse Gabe in Form einer Infusion ist möglich. Die Halbwertszeit des Citalopram beträgt 33 Stunden, wobei die antidepressive Wirkung seiner Metaboliten, des Desmethylcitaloprams und des Didesmethylcitaloprams, klinisch so gut wie keine Bedeutung besitzt. Die T<sub>max</sub> des Citaloprams ist nach drei Stunden erreicht.

Obwohl Citalopram als selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer gegenüber den TZA und anderen Antidepressiva den Vorzug hat, relativ sicher und komplikationslos anwendbar zu sein, können auch hier, wie bei jedem Medikament, Nebenwirkungen auftreten. Dazu zählen Kopfschmerzen, Tremor, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Herzklopfen, Reizhusten und andere. Sein Vorteil liegt jedoch darin, auch noch innerhalb seiner Stoffklasse eines der selektivsten Antidepressiva zu sein, das kaum mit anderen Neurotransmitterrezeptoren interagiert.

## **2.4 Ereigniskorrelierte Potentiale**

### **2.4.1 Grundlagen**

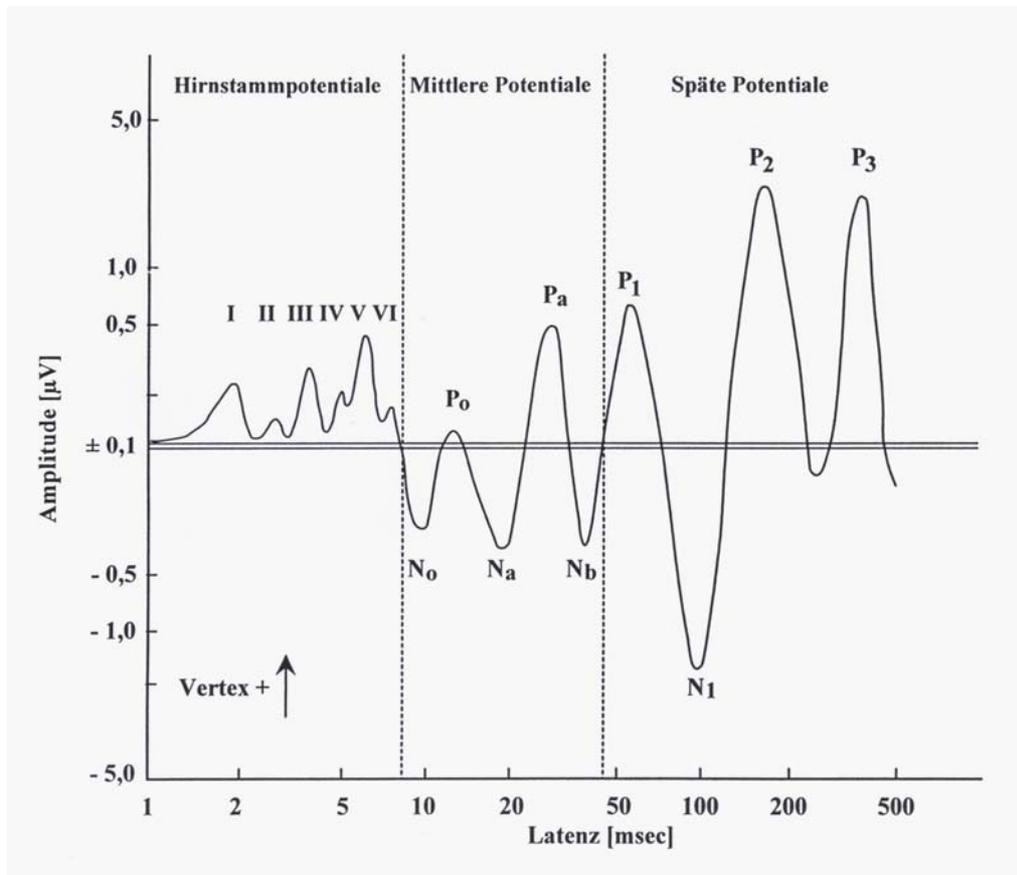
Nachdem bisher erläutert wurde, welche die aktuell gängigen Arten zur Feststellung des systemischen und des zentralen Serotoninspiegels sind, soll nun näher auf die Grundlagen der für die vorliegende Studie relevanten Methode eingegangen werden. Es handelt sich hierbei um die Messung ereigniskorrelierter Potentiale.

Ereigniskorrelierte Potentiale treten zeitlich gekoppelt vor oder nach bestimmten Stimuli als Potentialschwankungen im EEG in Erscheinung und werden mit Hilfe von Elektroden auf der Kopfhaut erfasst, verstärkt und kontinuierlich aufgezeichnet. Die auslösenden Reize können sensorisch sein, auf enterorezeptiven Vorgängen basieren oder durch mentale Aktivität ausgelöst werden. Erst durch moderne Computertechnik ist es gelungen, genügend gleichartige Reize repetitiv anzubieten, die entsprechende Reizantwort aufzuzeichnen und diese anschließend zu mitteln. So können die evozierten Potentiale von der variablen Hintergrundaktivität des EEGs, die sich während des Mittelungsprozesses quasi auslöscht, differenziert werden. Nachdem entdeckt worden war, dass manche Komponenten der ereigniskorrelierten Potentiale in Zusammenhang mit psychischen Phänomenen stehen, sind visuell, akustisch oder somatosensorisch evozierte Potentiale stärker in den Fokus der Forschung gezogen worden.

## 2.4.2 Akustisch evozierte Potentiale

Zwar treten in Verbindung mit unterschiedlichsten Reizen ereigniskorrelierte Potentiale auf, doch sollen hier nur die akustisch evozierten Potentiale (AEP) betrachtet werden.

Abbildung 2.3 stellt die akustisch evozierten Potentiale schematisch dar und zeigt weiterhin, dass die auftretenden Potentiale in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Hirnstammpotentiale und andere frühere Potentiale bis etwa 100 ms



**Abb. 2.3:** Schematische Darstellung der akustisch evozierten Potentiale mit logarithmischer Abbildung der Zeitachse. Die N1/P2-Komponente, die zu den späten Potentialen zählt, ist für die vorliegende Arbeit von größter Bedeutung (vgl.: Hegerl, Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie, 1998).

nach dem Stimulus sind weniger interindividuell als intraindividuell zu betrachten, da ihre Eigenschaften hauptsächlich vom Stimulus selbst abhängen. Modalität, Intensität, das zwischen den einzelnen Stimuli liegende Zeitintervall usw. bestimmen ihre Latenz und Amplitude. Die späteren Potentiale sind stärker interindividuell geprägt. Neben einer genetischen Komponente und dem allgemeinen Befinden sind auch der

neurologische und psychische Zustand des Einzelnen, seine Aufmerksamkeit, Wachheit oder Motivation entscheidend für die Ausprägung der Latenzen und Amplituden.

Für die vorliegende Untersuchung ist die N1/P2-Komponente der AEP herangezogen worden. Um dieses ereigniskorrelierte Potential zu parametrisieren, werden erstens die Latenzen, d.h. die seit Beginn des Stimulus vergangene Zeit bis zum Erreichen des Potentialmaximums, und zum zweiten die Amplituden des Potentials herangezogen. Der N1-Anteil kann innerhalb eines Zeitraumes von 70-180 ms nach dem auslösenden Stimulus auftreten; bei der P2-Komponente wird eine Latenz von 100-240 ms als verbindlich betrachtet. In Hinblick auf die maximalen Amplituden der einzelnen Komponenten verhält es sich so, dass oftmals nicht eine Amplitude allein, sondern die Amplitudendifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Potentialen behandelt wird. Das bedeutet, dass in der vorliegenden Studie die Potentialdifferenz der N1/P2-Amplitude angegeben und als Berechnungsgrundlage verwendet wurde.

### **2.4.3 Elektrogenese ereigniskorrelierter Potentiale**

Um die Beziehung zwischen EKP und neurochemischen Prozessen zu verstehen, sind etwas tiefergehende Kenntnisse über die Entstehung der EKP erforderlich. Als Entstehungsort der hier näher betrachteten späteren EKP kommen nur kortikal lokalisierte Bereiche in Frage, da die Intensität subkortikal gelegener elektrischer Felder an den Ableiteorten am Skalp bereits zu stark abgeschwächt wäre. Hinzu kommt, dass an diesen Orten ein offenes elektrisches Feld vorhanden sein muss, d.h., dass die Neuronen, die simultan aktiv sein müssen, um ein ableitbares Potential zu erzeugen, parallel gelagert und ihre Axone und Dendriten gleichsinnig orientiert sind. Wäre dies nicht der Fall, lägen die Neuronen etwa entgegengesetzt zueinander oder in ungeordneten Gruppen, würden die Potentiale einander auslöschen. Die unter Berücksichtigung dieser Bedingungen in Frage kommenden Zellen sind die Pyramidenzellschichten der Großhirnrinde (Schicht III und V), wo tatsächlich die ereigniskorrelierten Potentiale erzeugt werden. Der thalamokortikale Input gelangt zunächst in Schicht IV und wird von dort weiterprojiziert. Das im Endeffekt gemessene EKP ergibt sich aus den über die phasische Freisetzung von Glutamat erzeugten EPSP der Pyramidenzellen, die durch IPSP über inhibitorische GABAerge Interneurone

moduliert werden (Di und Barth, 1992; Mitzdorf, 1985; Vaughan und Arezzo, 1988; Wolpaw, 1979).

Neben den Pyramidenzellen sind an der Genese der EKP also auch GABAerge Sternzellen und weitere Zellgruppen beteiligt, so dass die letztendlich gemessenen Potentiale nicht nur ein Neurotransmittersystem, sondern die Gesamtheit der chemischen Prozesse in allen beteiligten Zellgruppen widerspiegeln.

Abgesehen von den unmittelbaren Effekten, die die Neurotransmitter auf die Reizantwort ausüben, kommen auch indirekte tonisch-regulierende Einflüsse von Neuromodulatoren zum Tragen. Als solche Neuromodulatoren gelten z.B. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin oder Acetylcholin. Diese Stoffe beeinflussen bei der Genese der EKP nicht schnelle Vorgänge wie die direkte Neurotransmission; statt dessen üben sie eine regulatorische Wirkung auf die generelle Reagibilität bestimmter kortikaler und subkortikaler Strukturen aus. Sie beeinflussen also die neuronale Massenaktivität in vielen Gehirnbereichen, wodurch ebenfalls eine Modulation der Reizantwort auf sensorische und andere Stimuli erfolgt (Jacobs und Azmitia, 1992).

Um herauszufinden, wo im Gehirn die N1/P2-Komponente erzeugt wird, ist die bloße EKP-Ableitung allein nicht ausreichend. Weitergehende Analyseverfahren wie die Magnetenzephalographie (MEG) oder die Dipolquellenanalyse sind erforderlich.

Die N1/P2-Komponente weist ihre höchste Amplitude über dem Ableitpunkt Cz, der dem Vertex entspricht, auf und wird daher auch als Vertexpotential bezeichnet. Magnetenzephalographische Untersuchungen waren schließlich ausschlaggebend für die Entdeckung eines im akustischen Cortex lokalisierten tangentialen Dipols, dessen Latenz mit derjenigen der N1 übereinstimmt (Hari et al., 1980; Yamamoto et al., 1988). Weitergehende MEG-Ableitungen (Rogers et al., 1990; Sams et al., 1991), intrakranielle Ableitungen (Arezzo et al., 1975; Liegeois-Chauvel et al., 1994) sowie Läsionsstudien (Knight et al., 1980; Knight et al., 1988) wiesen übereinstimmend nach, dass die N1/P2-Komponente aus zwei sich überlappenden Teilen in jeder Hemisphäre besteht. Ein Teil wird im Planum temporale superior, das dem primären akustischen Cortex entspricht, erzeugt, der andere entsteht in den Gyri temporales laterales, die sekundäre akustische Areale darstellen. Durch Dipolquellenanalysen wurde dann ebenfalls bestätigt, dass die N1/P2-Komponente in den primären und sekundären akustischen Arealen generiert wird (Hegerl et al., 1994; Perrin et al., 1989; Scherg, 1990; Scherg und von Cramon, 1985, 1990; Tarkka et al., 1995).

Zwar werden die N1 und P2 überwiegend als N1/P2-Komponente zusammenhängend betrachtet, doch machen sie unterschiedliche physiologische Geschehnisse sichtbar und liegen auch anatomisch voneinander getrennt. Die Quelle der P2-Komponente befindet sich etwa 0,5 cm bis zwei Zentimeter anterior derjenigen der N1-Komponente (Papanicolaou et al., 1990; Pelizzone et al., 1984). Die Lokalisationsunterschiede der Quellen von N1 und P2 sind dabei also so gering, dass man davon ausgehen kann, dass sowohl die N1 als auch die P2 im primären akustischen Cortex generiert werden. Da in dieser Arbeit zur Aufarbeitung der elektrischen Daten die Dipolquellenanalyse verwendet wurde, die eine weniger genaue Lokalisation zulässt als z.B. das MEG, fallen jedoch so geringe Unterschiede im Generierungsort von N1 und P2 nicht ins Gewicht. Hinzu kommt, dass die Quellen von N1 und P2 in einem Winkel von  $180^\circ$ , also parallel zueinander ausgerichtet sind (Papanicolaou et al., 1990). Dadurch ist es möglich, die beiden Quellen als gemeinsame Dipole zusammenzufassen.

#### **2.4.4 Dipolquellenanalyse und primärer und sekundärer akustischer Cortex**

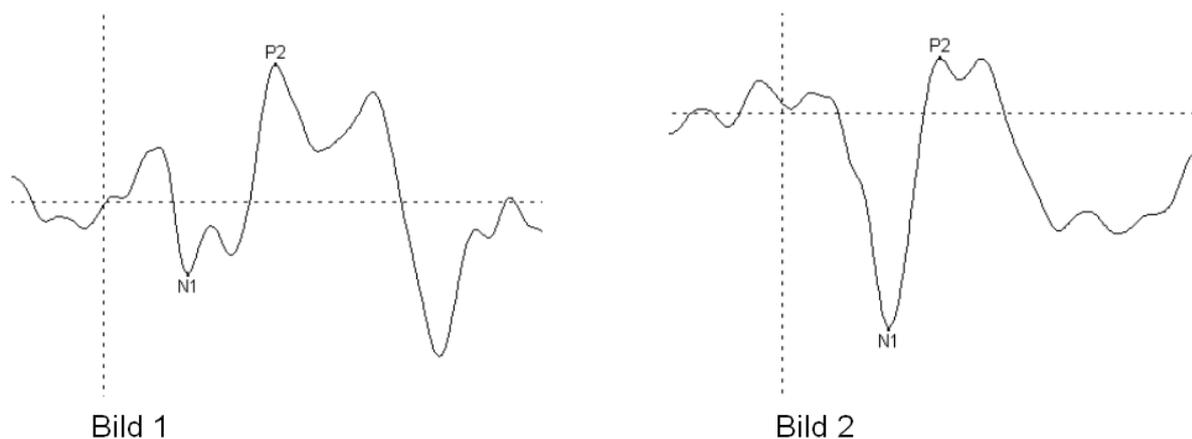
Wie bereits erwähnt, sind zur Ermittlung der die EP generierenden Gehirnstrukturen weiterführende EEG-Analyseverfahren vonnöten. Mit Hilfe der Dipolquellenanalyse kann man die Stromquellen, d.h. Dipole, der am Skalp gemessenen elektrischen Aktivität genauer untersuchen. Deshalb ist die Dipolquellenanalyse auch ein geeignetes Instrument, akustisch evozierte Potentiale speziellen Betrachtungen zuzuführen.

Für die Durchführung der Dipolquellenanalyse (Scherg, 1991) wird ein Modell verwendet, das den Kopf als aus mehreren Schalen aufgebaut annimmt. Dabei werden sowohl die geometrischen als auch die physikalischen Bedingungen für die Ausbreitung des elektrischen Feldes möglichst exakt wiedergegeben. Das Zentrum dieses Modells bildet das als Kugel dargestellte Gehirn, das von drei konzentrischen Schalen unterschiedlicher Leitfähigkeit umgeben wird. An das Gehirn schließt sich die Schicht des Liquors und der Hirnhäute an, gefolgt von der Kalotte, den Abschluss bildet die Kopfhaut.

Nun wird versucht, die an der Kopfhaut gemessene Potentialverteilung auf die Aktivität der ihr zugrundeliegenden elektrischen Dipole aufzuschlüsseln. Dabei stellt jeder Stromdipol den Summenstromfluss in einem bestimmten Cortexareal dar. Je nach

Lokalisation und Orientierung dieses Stromflusses und in Abhängigkeit vom oben erwähnten 3-Schalen-Modell des Kopfes bildet sich das erzeugte Potential in unterschiedlicher Stärke und Polarität an den einzelnen Ableitpunkten ab.

Die Dipolquellenanalyse dient nun dazu, hypothetisch erzeugte Dipole unter Zuhilfenahme eines Optimierungsalgorithmus so lange in ihrer Lokalisation und Orientierung zu verändern, bis man eine Anordnung der Dipole ermittelt hat, die die tatsächliche Potentialverteilung an den einzelnen Ableitpunkten optimal erklärt. Da theoretisch auch verschiedene Anordnungen der Dipole für gleiche Potentialverteilungen in Frage kommen, sind Vorkenntnisse über die anatomischen Verhältnisse von großer Hilfe.



**Abb. 2.4:** N1/P2-Komponente mit typischer Doppelgipfligkeit bei zwei Probanden. Die im ersten Bild bei N1, im zweiten Bild bei P2 erkennbare Doppelgipfligkeit beruht auf den sich überlappenden tangentialen und radialen Dipolen, die ohne Dipolquellenanalyse nicht differenziert betrachtet werden können.

In Hinsicht auf die N1/P2-Komponente fand man heraus, dass sie mit vier Dipolen, zwei in jeder Hemisphäre, hinreichend erklärt werden kann. Beide sind im Gyrus temporalis superior lokalisiert. Es existiert je ein tangentialer Dipol in jeder Hemisphäre, der die evozierte elektrische Aktivität im primären akustischen Cortex wiedergibt und die stärkste Lautstärkeabhängigkeit aufweist (Hegerl et al., 1994). Je ein radialer Dipol, dessen Potentiale im Vergleich zu den tangentialen verzögert in Erscheinung treten, zeigt die Aktivierung des sekundären akustischen Cortex im lateralen Temporalbereich. Die tangentialen und radialen Dipole überlappen einander auf eine Art und Weise, dass sie bei herkömmlichen EEG-Ableitungen nicht differenziert betrachtet werden können. In Erscheinung treten sie allerdings durch die sogenannte Doppelgipfligkeit (s. Abb.

2.4), die sehr häufig und intraindividuell konstant auftritt (Näätänen und Picton, 1987). Mittels der Dipolquellenanalyse kann man jedoch die beiden Generatoren der N1/P2-Komponente getrennt voneinander betrachten und die N1/P2-Komponente in differenzierter Weise untersuchen.

## **2.5 Die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente**

### **2.5.1 Allgemeine Feststellungen**

Die N1/P2-Komponente, die auf einen akustischen Stimulus folgt, zeichnet sich zwar durch große interindividuelle Variabilität aus, intraindividuell gesehen ist sie jedoch vergleichsweise stabil. Die Lautstärkeabhängigkeit dieser Komponente ist eine normale physiologische Eigenschaft, die bedeutet, dass die jeweils gemessene Amplitude mit Anstieg der Stimulusintensität ebenfalls zunimmt. Eine solche Abhängigkeit der EKP von der Intensität eines Reizes wird nicht allein bei akustisch evozierten Potentialen, sondern bei verschiedenen Arten von sensorischen Reizen beobachtet.

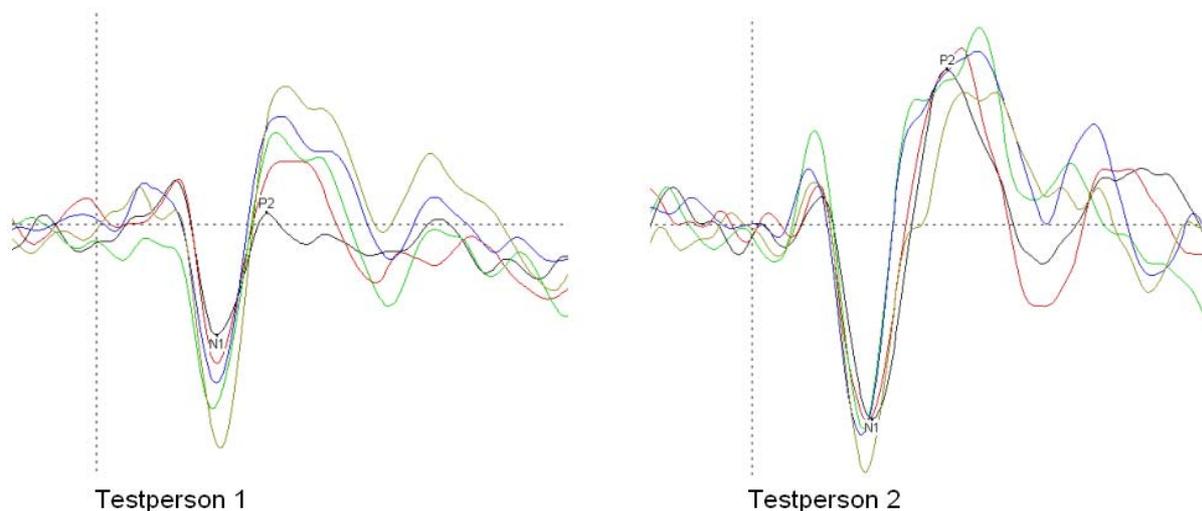
Zur Parametrisierung der Lautstärkeabhängigkeit werden die Amplitudenwerte der Reizantworten zu den jeweiligen Lautstärken der Stimuli bestimmt und eine Regressionsgerade angepasst. Die Steigung dieser Regressionsgeraden, gemessen in  $\mu\text{V}/10\text{dB}$ , kann als Parameter für die Stärke der Lautstärkeabhängigkeit verwendet werden.

### **2.5.2 Das Augmenting-Reducing-Konzept**

Die individuellen Unterschiede in der Intensitätsabhängigkeit der Amplitude sind sehr groß. Um diese Variationen zu beschreiben und zu erklären, ist das ursprünglich im Zusammenhang mit dem psychosensorischen Phänomen des Schmerzes entwickelte Konzept des Augmenting und Reducing auf sie angewandt worden (Petrie, 1960).

Entscheidend für die Anwendung dieser Hypothese war die Beobachtung, dass bei einigen Testpersonen mit Intensitätsanstieg des akustischen Reizes die Amplitude der

N1/P2-Komponente zunahm, bei anderen jedoch unverändert blieb oder sogar abnahm. Die Angehörigen der ersten Gruppe wurden als „Augmenter“ bezeichnet, diejenigen der zweiten als „Reducer“ (Buchsbaum, 1971; Buchsbaum und Silverman, 1968). Zur Entwicklung dieses Konzeptes führte die Vorstellung, es gäbe einen zentralen Regelmechanismus, der den Organismus vor sensorischer Über- oder Unterstimulation schützen sollte. Bei Individuen mit Reducer-Charakteristik sollte diese als Ausdruck eines schnell einsetzenden Regelmechanismus zum Schutz vor zu intensiven Reizen betrachtet werden. Bei sogenannten Augmentern läge die Reizschwelle, bei der der schützende Regelmechanismus einsetzt, bei noch intensiveren Reizen. Unterhalb der individuell verschiedenen Schwellenintensität würde die neuronale Reaktion in Form einer Amplitudenzunahme beobachtet (s. Abb. 2.5).



**Abb. 2.5:** Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente von zwei Versuchspersonen. Fünf verschieden laute Stimuli zwischen 79 dB (schwarz dargestellt) und 111 dB (olivgrün gezeichnet) waren dargeboten worden. Testperson 1 zeigt eine Amplitudenzunahme bei steigender Lautstärke, also Augmenter-Charakteristika, während bei Testperson 2 eine Amplitudenzunahme nicht wahrnehmbar ist, ihr also Eigenschaften eines Reducers zugeordnet werden könnten.

In den vergangenen Jahren unterlag das Konzept des Augmenting und Reducing vielen kritischen Diskussionen, und heute ist man überwiegend von ihm abgekommen (Connolly und Gruzelier, 1982, 1986; Lolas et al., 1987; Prescott et al., 1984). Die Intensitätsabhängigkeit der sensorisch evozierten Potentiale wird nun nicht mehr kategorisch als ein dichotomes Merkmal aufgefasst, so dass auch auf eine Einteilung

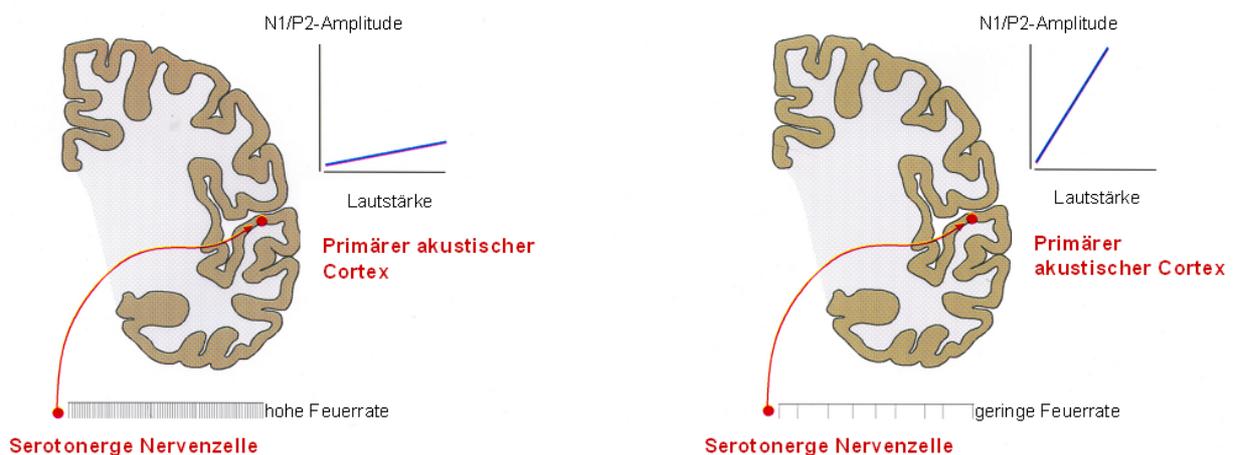
untersuchter Individuen in „Augmenter“ und „Reducer“ zugunsten einer kontinuierlichen Betrachtungsweise dieses Phänomens verzichtet werden kann.

Die Frage, womit die intra- und interindividuellen Variationen der Lautstärkeabhängigkeit zusammenhängen, führte dazu, dass die Neurotransmitter, ihre Konzentrationen, ihr Stoffwechsel und ihr Zusammenspiel im ZNS in die Betrachtungen einbezogen worden sind. Speziell das serotonerge System war und ist in diesem Zusammenhang Gegenstand intensiver Untersuchungen.

## 2.6 Die LAAEP und das zentrale serotonerge System

### 2.6.1 Hohe LAAEP bei geringer serotonerger Aktivität und umgekehrt

In zahlreichen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die serotonerge Neurotransmission mit der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale speziell des primären akustischen Cortex korreliert ist. Ist die Feuerrate serotonerger Neuronen gering, zeigt die Amplitude der N1/P2-Komponente mit zunehmender Reizintensität einen steilen Anstieg. Ist das serotonerge System dagegen sehr aktiv,



**Abb. 2.6:** Zusammenhang zwischen LAAEP und serotonerger System. Bei hoher Feuerrate der serotonerger Neuronen im Hirnstamm ist die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente gering, und ihre Amplitude steigt mit zunehmender Lautstärke wenig an. Bei geringer serotonerger Aktivität verhält es sich umgekehrt: Die LAAEP ist sehr groß, erkennbar an der ausgeprägten Zunahme der Amplitude mit steigender Lautstärke (vgl.: Juckel, Serotonin und akustisch evozierte Potentiale, 2005).

und zeigen seine Neuronen eine hohe Feuerrate, ist der Anstieg der N1/P2-Amplitude weitaus flacher. Das heißt also, dass geringe serotonerge Aktivität mit einer starken LAAEP einhergeht, hohe serotonerge Aktivität andererseits eine geringe LAAEP bedeutet (Hegerl und Juckel, 1993; Juckel et al., 1999).

### **2.6.2 Untersuchungen am Menschen**

Viele verschiedene Befunde belegen mittlerweile den Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale und dem serotonergen System. Längerer Konsum von Ecstasy, eines Amphetaminderivates, das toxisch auf serotonerge Neuronen wirkt, führt zu einer Degeneration serotonerger Nervenendigungen und Axone und damit zu einer Abnahme des Serotonins in den terminalen Hirnregionen (Colado et al., 1999; McCann et al., 1998; Molliver et al., 1990). Daraus resultiert ein Anstieg der LAAEP im primären akustischen Cortex (Croft et al., 2001; Tuchtenhagen et al., 2000).

Leiden Patienten an Erkrankungen, bei denen ein Serotoninmangel vermutet wird, wie Depressionen (James et al., 1990), zeigt sich eine starke LAAEP. Den gleichen Befund zeigen Patienten mit Somatisierungsstörungen. Diese Erkrankungen sind oft mit depressiven Krankheitsbildern vergesellschaftet (Kapfhammer, 2000) und weisen ebenfalls einen verminderten Serotoninspiegel auf (James et al., 1990; Phillips et al., 1998; van Kempen et al., 1992).

Auch für Borderline-Störungen (Norra et al., 2003), Migräne (Wang et al., 1996) sowie Zwangsstörungen (Pogarell et al., 2003) diskutiert man ursächlich einen Serotoninmangel bzw. eine verminderte Aktivität des vorhandenen Serotonins. Tatsächlich werden Serotoninagonisten erfolgreich zur Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt. Zudem fanden Norra et al. (2003) bei Borderline-Patienten eine stärkere LAAEP des tangentialen Dipols, und auch bei unter Migräne leidenden Personen wurden signifikant stärkere LAAEP als bei gesunden Probanden gefunden (Maertens de Noordhout et al., 1995; Siniatchkin et al., 2000; Wang et al., 1996).

Hingegen wurde für Patienten mit Anorexia nervosa eine erhöhte Aktivität des serotonergen Systems festgestellt (Brewerton, 1995; Leibowitz, 1992), und folgerichtig fanden Rothenberger et al. (1991) eine größere Anzahl von Anorexiepatienten mit

verminderter LAAEP. Die Schizophrenie stellt ebenfalls eine Erkrankung dar, die mit erhöhter serotonerger Aktivität einhergehen soll, und auch bei schizophrenen Patienten ist die LAAEP schwächer ausgeprägt als bei Gesunden (Juckel et al., 2003).

Für serotonerg beeinflusstes Verhalten wie Suizidalität, Schmerz oder Aggressivität wurden Beziehungen zur LAAEP festgestellt (Agren et al., 1983b; Buchsbaum et al., 1975; Hall, 1970; Hegerl et al., 1994; von Knorring et al., 1974). Antisoziale Tendenzen bei psychiatrisch Kranken gehen mit einer hohen LAAEP einher (Hegerl et al., 1995), eine hohe Angstaussprägung mit einer schwachen LAAEP (Senkowski et al., 2003).

Auch gibt es spezielle Persönlichkeitsmerkmale, wie z.B. „Sensation Seeking“, „Novelty Seeking“ oder „Impulsivität“, die in Verbindung mit dem Serotoninhaushalt zu stehen scheinen. Bei Personen mit diesen Merkmalen wurden sowohl niedrige Konzentrationen von 5-HIES im Liquor (Linnoila et al., 1983; Schalling et al., 1984; Zuckerman, 1993) als auch eine starke LAAEP im primären akustischen Cortex gefunden (Barratt et al., 1987; Carrillo-de-la-Pena, 1992; Juckel et al., 1995).

Da sich die Feuerrate serotonerger Neuronen im Schlaf bzw. bei Vigilanzabnahme vermindert (Jacobs und Azmitia, 1992; Jacobs et al., 1990), ist dabei auch eine Änderung der Intensitätsabhängigkeit nachweisbar. So ist die LAAEP in den Schlafstadien 3 und 4 stärker als in den Stadien 1 und 2 bzw. im Wachzustand (Buchsbaum et al., 1975).

Neben dem Nachweis einer Beziehung zwischen serotoninabhängigen Persönlichkeitsmerkmalen bzw. Erkrankungen und der LAAEP stellte man auch Verbindungen zwischen bestimmten Metaboliten des Serotoninstoffwechsels und der Intensitätsabhängigkeit der SEP her. Bei Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen geht ein niedriger 5-HIES- bzw. Tryptophanspiegel im Liquor mit einer hohen Intensitätsabhängigkeit von VEP einher und umgekehrt (Gottfries et al., 1976; von Knorring et al., 1980; von Knorring und Perris, 1981). Allerdings wurde auch schon über eine positive Korrelation zwischen der Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente und der Konzentration von 5-HIES im Liquor bei depressiven Patienten berichtet (Agren et al., 1983a; Agren et al., 1983b; Hegerl und Juckel, 1993).

Unterzieht man depressive Patienten einer kombinierten Therapie aus Fluvoxamingabe und Lichteinwirkung, so nimmt mit zunehmender Konzentration des Serotonins im Vollblut die LAAEP ab (Donoghue und Carroll, 1987; Hegerl und Juckel, 1993; Juckel, 2005; Sillito und Kemp, 1983; Sitaram et al., 1977). Außerdem fanden sich bei

Patienten mit affektiven Störungen bei geringen Serotoninspiegeln im Serum hohe LAAEP und umgekehrt (Hegerl und Juckel, 2000).

Allerdings brachte die Untersuchung der LAAEP in Korrelation zum Tryptophan-Depletionstest insbesondere bei gesunden Probanden keine signifikanten Ergebnisse (Debener et al., 2002; Dierks et al., 1999).

Desweiteren fanden Untersuchungen statt, bei denen psychiatrischen Patienten serotoninagonistische Medikamente verabreicht wurden, um den Spiegel des synaptisch verfügbaren Serotonins zu erhöhen. Verabreichte man gesunden Probanden oder aber Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen wiederholt das SSRI Zimelidin (von Knorring, 1982; von Knorring und Johansson, 1980; von Knorring et al., 1980), nahm die visuell evozierte N1/P2-Komponente ab. Vergleich man aber die Entwicklung der LAAEP dazu mit weniger serotoninspezifischem Imipramin, war hierbei keine Änderung der Intensitätsabhängigkeit feststellbar.

Dexfenfluramin hemmt die Serotoninwiederaufnahme, ruft aber auch eine Serotoninfreisetzung aus den Speichervesikeln hervor. Somit führt es zu einem Anstieg der Verfügbarkeit des Serotonins und verursacht bei gesunden Probanden wie auch bei Migränepatienten eine deutliche Abnahme der LAAEP (Proietti-Cecchini et al., 1997).

Lithium besitzt eine hauptsächlich präsynaptisch serotoninagonistische Wirkung. Bei Lithiumgabe über vierzehn Tage oder mehr kann eine Abnahme der Intensitätsabhängigkeit der visuell und akustisch evozierten N1/P2-Amplitude festgestellt werden (Buchsbaum, 1971; Buchsbaum et al., 1977; Hegerl et al., 1990; Hubbard et al., 1980).

Auch bei weiteren serotoninagonistischen Substanzen stellte man entsprechende Änderungen der Intensitätsabhängigkeiten fest. So sank bei Phenytoingabe die Intensitätsabhängigkeit der VEP (Pritchard et al., 1986), bei Nikotininhalation ebenfalls (Hall et al., 1973), wengleich letzteres für akustisch evozierte Potentiale nicht bestätigt werden konnte (Knott und Venables, 1978).

Verabreicht man hingegen schizophrenen Patienten Serotoninantagonisten, die das synaptisch verfügbare Serotonin herabsetzen, wie z.B. Clozapin oder Olanzapin, führt das nach längerer Einnahme zu einer Zunahme der LAAEP (Juckel et al. 2003).

### **2.6.3 Tierexperimentelle Untersuchungen**

Juckel diskutiert in seiner Habilitation (2005) auch Experimente an Tieren, die zur weiteren Klärung des Zusammenhanges zwischen dem zentralen Serotoninhaushalt und der LAAEP dienen. Solche Experimente haben den Vorteil, dass dabei die Zusammenhänge direkt intrakraniell untersucht werden können. Juckel et al. (Juckel et al., 1996; Juckel et al., 1999; Juckel et al., 1997) untersuchten an gesunden Katzen direkt das Verhältnis zwischen der epidural abgeleiteten LAAEP des primären und sekundären akustischen Cortex und der Aktivität des zentralen serotonergen Systems. Bei diesen Untersuchungen wurden intravenös bzw. intrakraniell in den dorsalen Raphekern Substanzen injiziert, die gezielt den Serotoninhaushalt beeinflussten oder als Kontrollsubstanzen dienten. Gemessen wurde die Lautstärkeabhängigkeit der positiven P12-Komponente des primären akustischen Cortex der Katzen und die der ebenfalls positiven P13-Komponente des sekundären akustischen Cortex, deren Eigenschaften denjenigen der N1/P2-Komponente des Menschen am ehesten entsprechen (Vaughan und Arezzo, 1988).

Injiziert man den Katzen lokal in den dorsalen Raphekern 8-OH-DPAT bzw. Spiperon, so nimmt bei Vermittlung durch die 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren nach Injektion von 8-OH-DPAT die Feuerrate der serotonergen Nervenzellen ab, bei Injektion von Spiperon nimmt sie zu. In analoger Weise kann man die Entwicklung der axonterminalen Serotoninausschüttung beobachten. Die LAAEP des primären akustischen Cortex verhält sich in negativ korrelierter Weise dazu; bei der Gabe von 8-OH-DPAT nimmt sie zu, bei Spiperon beobachtet man eine signifikante Abnahme. Auf die LAAEP des kaum serotonerg innervierten sekundären akustischen Cortex hingegen haben diese Substanzen jedoch keinen signifikanten Einfluss.

Verabreicht man den 5-HT<sub>2A/2C</sub>-Antagonisten Ketanserin, kommt es ebenfalls zu einer Zunahme der LAAEP im primären akustischen Cortex. Allerdings haben sowohl der 5-HT<sub>2C</sub>-Agonist m-CPP als auch der 5-HT<sub>2A/2C</sub>-Agonist DOI keinen Einfluss auf die LAAEP des primären oder des sekundären akustischen Cortex der Tiere.

Gerade diese tierexperimentellen Untersuchungen stellen einen anschaulichen Beweis für den Zusammenhang der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale mit dem zentralen serotonergen System dar.

Zu bedenken ist allerdings, dass der 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist 8-OH-DPAT zwei verschiedene Effekte haben kann. Injiziert man ihn direkt in den Raphe dorsalis, wirkt er primär

präsynaptisch auf die Autorezeptoren der serotonergen Neuronen, deren Feuerrate daraufhin abnimmt, woraus die Zunahme der LAAEP resultiert. Bei intravenöser Gabe überwiegen die postsynaptischen Wirkungen von 8-OH-DPAT, d.h., dass die Feuerrate der serotonergen Neuronen zu- und die LAAEP abnimmt.

Ketanserin ist ein Antagonist an den 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, dessen Applikation eine Verringerung der serotonergen Feuerrate und damit eine Zunahme der LAAEP zur Folge hatte. Bei dem an den gleichen Rezeptoren agonistisch wirkenden DOI kam es im Untersuchungsverlauf zu keiner Änderung der LAAEP, wobei Juckel als Ursache dafür die Dosierung anführte, bei der hauptsächlich eine Modifikation der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren erfolgte. Auch der 5-HT<sub>2C</sub>-Agonist m-CPP, der bei den Katzen erhebliche Verhaltensänderungen bewirkte, hatte auf die LAAEP keinen Einfluss.

Kein Neurotransmitter steht jedoch für sich allein oder bewirkt nur eine spezifische Reaktion. Umgekehrt wird jedes System im Nervensystem nicht nur durch die ihm grob zugeordneten Stoffe modifiziert. Bei den Tierexperimenten wird diese Tatsache dadurch deutlich, dass auch bei Applikation des D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-Agonisten Apomorphin die LAAEP im primären akustischen Cortex der Katzen abnimmt, wogegen der Muskarinantagonist Atropin zu einer Zunahme der LAAEP bei den Katzen führt. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine synergistische Modulation der LAAEP durch das serotonerge und das cholinerge System (Donoghue und Carroll, 1987; Juckel, 2005; Sillito und Kemp, 1983; Sitaram et al., 1977).

Der  $\alpha_2$ -Agonist Clonidin hingegen hat keine Wirkung auf die LAAEP des primären akustischen Cortex der Katzen. Jedoch wird das noradrenerge System als funktionell eher komplementär zum serotonergen aufgefasst (Bloom, 1988; Foote und Morrison, 1987; Morrison et al., 1982; Papadopoulos und Parnavelas, 1991).

So bedeutsam jedoch die tierexperimentellen Untersuchungen in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen LAAEP und serotonerger System sind, so eindrücklich sich auch die Ergebnisse darstellen, aufgrund der großen anatomischen und physiologischen Unterschiede kann man sie nicht bedingungslos auf den Menschen übertragen. Die Tierexperimente stellen einen detaillierten Hinweis darauf dar, dass serotonerges System und die LAAEP des primären akustischen Cortex eng miteinander verknüpft sind, doch um noch tiefergehende und praktisch nutzbare Aussagen zu treffen, ist es nötig, diese Verknüpfungen auch beim Menschen nachzuweisen.