

1. EINFÜHRUNG UND GRUNDLAGEN

1.1 Das serotonerge System

Beim Menschen befinden sich rund 90% des Gehaltes an Serotonin in den enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa, die restlichen 10% verteilen sich auf Gehirn, Thrombozyten und Mastzellen.

Serotonin wirkt als peripherer und als zentraler Transmitter. Als peripherer Transmitter beeinflusst es verschiedene physiologische Funktionen wie z. B. die Thermoregulation, die Vasokonstriktion, die Darmmotilität und die Thrombozytenaggregation.

Im Zentralen Nervensystem (ZNS) gilt Serotonin als einer der Hauptneurotransmitter. Der größte Anteil der serotonergen Neurone liegt im Mittelhirn im Bereich der Raphekerne der Pons. Von dort projizieren die serotonergen Neurone stark verzweigt in alle Teile des Gehirns (Lesch, 2001). Sowohl die Verteilung der serotonergen Neurone als auch ihre starke Verzweigung sprechen dafür, dass Serotonin als Neurotransmitter im Gehirn eine weitgehend modulierende Rolle bei unterschiedlichen neuronalen Prozessen einnimmt und mit anderen Neurotransmittersystemen interagiert (Diksic & Young, 2001; Lucki, 1998).

Serotonin beeinflusst die Schmerzwahrnehmung, den Schlaf-Wach-Rhythmus sowie das Ess- und Sexualverhalten (Lucki, 1998; Schloss et al., 1998). Es scheint zudem eine psychische Wirkung zu haben und bei Verhaltensmerkmalen wie Aggression, Ängstlichkeit und Impulsivität eine Rolle zu spielen (Ewald et al., 1997; Lesch & Mössner, 1998).

Der Transmitter spielt zudem eine wichtige Rolle in der pränatalen Entwicklung des Gehirns. In der frühen Entwicklung des ZNS beeinträchtigt er die Zellproliferation, -migration und -differenzierung (Lesch & Mössner, 1998).

1.1.1 Biosynthese und Metabolismus von Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein biogenes Amin. Die Synthese erfolgt in zwei Schritten aus der Aminosäure L-Tryptophan (L-Trp). Durch die zytosolische Tryptophanhydroxylase entsteht zunächst 5-Hydroxytryptophan. In einer zweiten Reaktion wird durch die 5-Hydroxytryptamindecarboxylase Serotonin gebildet. Die Synthese erfolgt überwiegend im ZNS und den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes. Im ZNS wird 5-HT im Perikaryon der Nervenzellen synthetisiert. Dann wird 5-HT zu den Axonendigungen der Präsynapsen transportiert, wo es bis zu seiner

Freisetzung in den synaptischen Spalt in Vesikeln gespeichert wird. Gelangt 5-HT bei Erregung der Zelle in den synaptischen Spalt, bindet es an unterschiedliche prä- und postsynaptische Rezeptoren. Zur Zeit sind 7 Familien von 5-HT-Rezeptoren mit zusätzlichen Subtypen bekannt (Barnes et al., 1999). Im ZNS erfolgt die Bindung an postsynaptische Rezeptoren (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) oder präsynaptische Autorezeptoren (5-HT_{1B}, 5-HT_{1A}). Durch die Stimulation präsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren kann 5-HT über einen selektiven Plasmatransporter (SERT) zurück in die serotonergen Nervenendigungen aufgenommen werden, wodurch die Transmission beendet wird. Zurück in der Zelle wird es entweder enzymatisch abgebaut oder es wird wieder in die Vesikel aufgenommen und steht für eine neue Stimulation zur Verfügung.

Der Abbau von 5-HT erfolgt hauptsächlich durch das mitochondriale Enzym Monoaminoxidase-Typ A (MAO-A) zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd, welches durch eine Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) metabolisiert wird. Diese kann im Liquor gemessen werden (Stoltenberg et al., 2000).

1.1.2 Das serotonerge System und psychiatrische Erkrankungen

In der Psychiatrie wurden Störungen des serotonergen Systems als pathogenetischer Faktor bei der Entstehung und Ausprägung psychiatrischer Erkrankungen wie Depression (Owens & Nemeroff, 1994), Angststörungen, Schizophrenie, Suchterkrankungen (Cloninger, 1987), kindlichem Autismus und Anorexia nervosa diskutiert (Ewald et al., 1997; Lesch et al., 1998 und 2001; Heninger et al., 1995). Dies wird vor allem in der pharmakologischen Behandlung dieser Erkrankungen genutzt. Das serotonerge System hat sich als effektiver Angriffspunkt für die Therapie von Depression, Zwangsstörungen sowie Angst- und Panikstörungen erwiesen (Blier & de Montigny, 1999). Es werden Medikamente eingesetzt, die gezielt in das serotonerge System (z. B. am 5-HT-Transporter oder an den 5-HT-Rezeptoren) eingreifen. Zu den bekanntesten Vertretern zählen Trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Um diese Medikamente wirksam einsetzen zu können und ein genaues Verständnis für das serotonerge System und seine Fehlfunktionen im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen zu entwickeln, wurde die Rolle des Serotonins bei der Entstehung und Beeinflussung psychiatrischer Syndrome in den vergangenen Jahren verstärkt zum Gegenstand der Forschung.

Insbesondere wurde die Funktion des serotonergen Systems im Rahmen der Depression untersucht. Während einer Depression scheint eine Fehlregulation des Serotoninhaushalts mit dem Auftreten unterschiedlicher Hauptsymptome dieser Krankheit zusammenzuhängen. Zu diesen zählen die depressive Stimmungslage, die Schlafregulation, die verminderte Aktivität, das Suizidverhalten sowie das Ess- und Sexualverhalten. Ursachen der Fehlregulation während einer Depression können an unterschiedlichen Stellen des serotonergen Systems liegen, so z. B. an einer verminderten Verfügbarkeit von L-Tryptophan, einer verminderten Synthese von Serotonin, einer gestörten Abgabe oder Wiederaufnahme von Serotonin sowie einer Fehlfunktion der postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren (Lucki, 1998). Angenommen wird, dass während einer Depression ein relativer Mangel an Serotonin im synaptischen Spalt besteht (Schloss et al., 1998).

1.2 Der Serotonintransporter (5-HTT)

Im ZNS werden monoamine Neurotransmitter wie Serotonin über spezifische Transporterproteine zurück in die Nervenendigungen transportiert. Der Transporter für Serotonin gehört zur Familie der biogenen Amintransporter, die wiederum zur Gruppe der NaCl-abhängigen Neurotransmittertransporter zählen (Haase et al., 2001). Der Serotonintransporter (5-HTT) ist an der Plasmamembran des präsynaptischen Spaltes lokalisiert. Innerhalb der serotonergen Neurotransmission nimmt er eine wichtige regulierende Rolle ein, weil er die Konzentration von aktivem Serotonin im synaptischen Spalt bestimmt. Der Transporter beendet die serotonerge Neurotransmission durch den schnellen Rücktransport von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zurück in die Präsynapsen. Durch die Aufnahmegeschwindigkeit wird außerdem die Länge und Stärke der postsynaptischen Reaktion reguliert und die Feinmodulation der serotonergen Neurotransmission beeinflusst (Blakely et al., 1994; Lesch, 2001). Durch diesen Mechanismus bildet der Serotonintransporter einen zentralen Angriffspunkt moderner Psychopharmaka. In der psychopharmakologischen Depressionstherapie sind die SSRI die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva. Sie binden an den Serotonintransporter und hemmen dadurch die Rückaufnahme von Serotonin in die präsynaptischen Vesikel und fördern somit die serotonerge Neurotransmission (Horschitz et al., 2001; Daws et al., 2000). Nachfolgend kommt es zu einer Downregulation von 5-HT₂-Rezeptoren im ZNS. Die antidepressive Wirkung der SSRI

liegt in einer Verstärkung der serotonergen Neurotransmission bei depressiven Patienten begründet. Obwohl dieser Effekt in vitro schnell herzustellen ist, dauert es bei einer antidepressiven Therapie gewöhnlich zwei bis drei Wochen, bevor sich ein antidepressiver Effekt einstellt (Horschitz et al., 2001).

1.2.1 Das Serotonintransporter Gen

1993 gelang es der Arbeitsgruppe um Lesch die komplementäre DNA (cDNA), die den Serotonintransporter codiert, im dorsalen Raphekern und in Thrombozyten beim Menschen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zu isolieren (Lesch et al., 1993a). Der 5-HTT im Gehirn und das 5-HT-Aufnahmeprotein in Thrombozyten werden vom selben Gen kodiert. Dieses wurde dem menschlichen Chromosom 17 zugeordnet (Lesch et al., 1993b). In tierexperimentellen Untersuchungen über die Verteilung der für den 5-HTT kodierenden messenger RNA (mRNA) zeigte sich, dass bei Ratten die Expression der mRNA im dorsalen Raphekern am höchsten war und weiterhin geringere Konzentrationen im frontalen Kortex, im Hippokampus und im Neostriatum nachzuweisen waren (Lesch et al., 1993a).

Die Identifizierung und Charakterisierung des Gens, das den 5-HTT codiert, erfolgte 1994 ebenfalls von der Arbeitsgruppe um Lesch. Das Gen ist auf dem Chromosom 17q11.1-q12 lokalisiert und besteht aus vierzehn Exons (Exon = informationstragende Einheit). Es weist eine Länge von 31.000 Basenpaaren auf. Davon konnten 11.000 Basenpaare, einschließlich aller Exons und Introns (Intron = nichtcodierende Einheit) und einem repetitiven polymorphen DNA-Abschnitt, sequenziert werden. Charakterisiert wird das Gen für den 5-HTT durch das offizielle Gensymbol SLC6A4 (solute carrier family 6, member 4) (Lesch et al., 1994).

1.3 Polymorphismen im Serotonintransportergen

Mit dem Begriff *Polymorphismus* ist das gleichzeitige Vorkommen von unterschiedlichen Phänotypen in einer Population gemeint.

Allele sind Ausprägungen eines Gens, die auf homologen Chromosomen am gleichen Genort lokalisiert sind.

Der *Genotyp* stellt die Gesamtheit aller Erbanlagen eines Organismus dar (Pschyrembel, 257. Auflage, 1998).

Die Arbeitsgruppe um Lesch bestimmte an der Transkriptionsseite des Serotonintransportergens verschiedene Angriffspunkte für Transkriptionsfaktoren und beschrieb im zweiten Intron der proximalen 5'-Regulatorregion eine repetitive Sequenz über 17 Basenpaare. Der repetitiven Sequenz folgt eine Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor AP-1. Es wurde postuliert, dass diese Sequenz in der 5'-Regulatorregion die Aktivität des Promotors steuert (Lesch et al., 1994).

Innerhalb dieser repetitiven Sequenz gelang es einen Polymorphismus bestehend aus zwei Allelen zu bestimmen. Darüber hinaus gab es erste Anhalte, dass die Aktivität des Promotors allelabhängig ist (Heils et al., 1996). Der Polymorphismus besteht aus einer Längenvariation von 44 Basenpaaren, die durch eine Deletion verursacht wird. Unter einer Deletion versteht man den Verlust eines interstitiellen Chromosomenstücks oder eines DNA-Abschnitts infolge einer Mutation. Das kurze Allel des Polymorphismus wurde als s-Allel (s = short) mit 14 Repetitionen bezeichnet, das lange Allel als l-Allel (l = long) mit 16 Repetitionen. In einer normalen Population von 300 Kaukasiern betrug die Frequenz des kurzen Allels 39% mit einer Heterogenität von 52% (Heils et al., 1996). Dieser Polymorphismus im Serotonintransporter Gen wurde auch als 5-HTTLPR (5-HTT gene linked polymorphic region) bezeichnet. Die Bezeichnung wird in den folgenden Kapiteln übernommen.

Außer dem 5-HTTLPR mit dem s- und l-Allel wurden noch drei weitere Allele mit 18, 19 und 20 Repetitionen beschrieben (Delbrück et al., 1997; Kunugi et al., 1997; Matsushita et al., 1997; Michaelovsky et al., 1999). Die Allele mit 14 oder 16 Repetitionen kommen häufiger vor als die Varianten mit 18 oder 20 Wiederholungen (Lesch & Mössner, 1998). Anschließende Untersuchungen zum 5-HTTLPR erbrachten weitere 10 Allelsequenzen in einer japanischen und kaukasischen Population, wobei ein signifikanter ethnischer Unterschied bei der Verteilung der Allele beschrieben wurde (Nakamura et al., 2000).

1.3.1 Experimentelle Untersuchungen zum Polymorphismus im Serotonintransportergen (5-HTTLPR)

Nachfolgend wurde der Einfluss des 5-HTTLPR auf die Transkriptionsaktivität des Serotonintransporters untersucht. Dazu wurden in menschlichen plazentaren Chorionkarzinomzellen (JAR-Zellen) in vitro funktionelle Studien über die Aktivität des 5-HTT-Promotors mit einem kurzen und einem langen Allel durchgeführt. Die

Arbeitsgruppe um Heils fand heraus, dass die basale Aktivität der Promotorregion in den 5-HTT exprimierenden JAR-Zellen des Genotyps mit dem langen Allel etwa dreimal so hoch war wie die mit dem kurzen Allel im Genotyp (Heils et al., 1997). Zudem zeigte sich im Vergleich der Wirkung der beiden Allele auf die Promotorregion des Gens in humanen JAR-Zellen, dass das lange Allel die Promotoraktivität stärker unterdrücken konnte als das kurze Allel. Weiterhin wurde in 5-HTT exprimierenden EBV transformierten B-Lymphoblastenzelllinien untersucht, wie sich der Polymorphismus auf die Aufnahme von [³H]-Serotonin in die Zellen und auf die Bindung mit [125I]RTI-55 (3β-(4-iodophenyl)tropan-2β-carboxyl acid methyl ester) auswirkt. RTI-55 ist ein Kokainanalogon, das die Serotoninaufnahme verhindert, indem es an den Serotonintransporter bindet. Die Lymphoblasten mit dem Genotyp l/l konnten 30 bis 40% mehr [123I]RTI-55 binden als die Lymphoblasten mit dem Genotyp s/l oder s/s. Die Aufnahme von [³H]-Serotonin war bei den l/l-Zellen 1.9 bis 2.2 mal so hoch wie bei den anderen Zellen (Heils et al., 1997; Lesch, 2001).

1.3.2 Klinische Untersuchungen zum 5-HTTLPR

Seit der Entdeckung des 5-HTTLPR wurden mehr als 100 Veröffentlichungen herausgebracht, in denen Zusammenhänge zwischen dem Polymorphismus und Persönlichkeitsmerkmalen oder psychiatrischen Erkrankungen untersucht wurden (Stoltenberg et al., 2000). Der 5-HTTLPR wurde als Kandidatengen im Zusammenhang mit unterschiedlichen psychiatrischen Syndromen wie z. B. Depression (Hoehe et al., 1998, Furlong et al., 1998), bipolaren Störungen (Ewald et al., 1998; Mundo et al., 2000), Zwangsstörungen (Bengel et al., 1999), Angsterkrankungen (Lesch et al., 1996; Schinka et al., 2004), Krankheiten mit Störungen im Impuls- und Kontrollverhalten und Alkoholismus (Sander et al., 1997; Lichtermann et al., 2000) untersucht. Als Kandidatengen werden Gene bezeichnet, die möglicherweise Assoziationen mit dem Auftreten von genetisch beeinflussten Krankheiten aufweisen. Die daraus hervorgehenden Ergebnisse sind bisher nicht eindeutig.

Erkrankungen des affektiven Spektrums:

In zahlreichen Studien wurde der 5-HTTLPR im Zusammenhang mit Angsterkrankungen untersucht. Lesch fand in einer Population von 505 Personen, dass der Polymorphismus für 3 bis 4% der Varianz verantwortlich ist (Lesch et al., 1996).

Den untersuchten Probanden mit dem s-Allel im Genotyp und verminderter 5-HTT-Funktion wurde eine größere Anzahl Angsterkrankungen bezeichnende Persönlichkeitsmerkmale zugeordnet als den Probanden mit dem l/l-Genotyp. Eine andere Arbeitsgruppe beschrieb ebenso einen Zusammenhang zwischen dem s-Allel und Neurotizismus bei einer Gruppe von 186 Männern (Du et al., 2000). In einer Gruppe von 251 Frauen wurden für die Personen mit dem homozygoten s/s-Genotyp höhere Angstscores beschrieben als für die Individuen mit den Genotypen s/l und l/l (Melke et al., 2001). In zwei weiteren Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotyp und Angsterkrankung verwandten Persönlichkeitszügen, die in dimensional Skalen von Persönlichkeitsfragebögen gemessen wurden, und Neurotizismus hergestellt werden (Lang et al., 2004; Flory et al., 1999). Eine Metaanalyse, in der 26 Studien über Angsterkrankungen und 5-HTTLPR berücksichtigt sind, erbrachte keinen Zusammenhang zwischen Angsterkrankungen und dem s-Allel des 5-HTTLPR (Schinka et al., 2004), was aber auch durch die unterschiedlichen Studiendesigns und unterschiedliche Effekte von Geschlecht und ethnischer Herkunft erklärbar sein könnte.

Die Ergebnisse betreffend bipolaren Störungen sind gegensätzlich. Mundo et al. konnten keine Assoziation zwischen der Pathogenese bipolarer Störungen und dem 5-HTTLPR nachweisen (Mundo et al., 2000), während Furlong et al. eine geringe Assoziation zwischen dem s/s-Genotyp und unipolaren sowie bipolaren Störungen aufzeigen konnte (Furlong et al., 1998). In einer groß angelegten Studie in drei europäischen Zentren wurde die kurze Allelvariante und vor allem der homozygote s/s-Genotyp bei Patienten mit bipolaren Störungen häufiger gefunden als in der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden (Collier et al., 1996). Dieses Ergebnis konnte in einer vergleichbaren Studie nicht bestätigt werden (Ewald et al., 1998).

Suizidalität und Suizidverhalten:

Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem s-Allel und suizidalem Verhalten hin. So wurde ein Zusammenhang zwischen dem s-Allel und dem Suizidverhalten bei Patienten mit Erkrankungen des affektiven Spektrums und bei Alkoholkranken beschrieben (Bellivier et al., 2000; Gorwood et al., 2000). Für den s/s-Genotyp wurde ein häufigeres Auftreten von Suizidversuchen und ein gewalttätigeres suizidales Verhalten mit vollendetem Suizid beschrieben (Gorwood et al., 2000). Eine

Studie aus China konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Genotyp und Suizidalität bei Schizophrenen in China aufweisen (Chong et al., 2000). Genauso konnte in einer Untersuchungsgruppe mit depressiven Patienten keine Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR und Suizidalität gefunden werden (Mann et al., 2000).

Alkoholabhängigkeit:

Verschiedene Studien haben die Allelfrequenzen des 5-HTTLPR bei Alkoholkranken und gesunden Kontrollprobanden untersucht. Bei Probanden mit Alkoholabhängigkeit wurde eine höhere Frequenz für das s-Allel beschrieben (Sander, 1997 und 1998; Hammauni et al., 1999). Es wurde eine Assoziation zwischen dem s-Allel und Neurotizismus beschrieben, einem Persönlichkeitsmerkmal, welches selbst als Risikofaktor für Alkoholabhängigkeit genannt wurde (Lesch et al., 1996). Dieses Ergebnis konnte in einer Familienstudie (Lichtermann et al., 2000) bestätigt werden, während in zwei anderen Studien kein Zusammenhang zwischen Genotyp und Alkoholismus gefunden wurde (Stoltenberg et al., 2002; Gorwood et al., 2000). In einer europäischen Untersuchungsgruppe wurde eine höhere Gefahr der frühen Alkoholabhängigkeit sowie einer antisozialen Verhaltensstörung mit impulsivem sowie gewalttätigem Verhalten assoziiert mit dem s-Allel beschrieben (Hallikainen et al., 1999). In einer japanischen Population wurde im Gegensatz dazu für das l-Allel ein Zusammenhang mit alkoholbedingtem antisozialen Verhalten beschrieben (Ishiguro et al., 1999).

1.3.3 Bedeutung des 5-HTTLPR für die Pharmakotherapie

Zahlreiche Studien haben die Wirkung des funktionellen 5-HTTLPR auf die Behandlung mit SSRI bei depressiven Patienten untersucht. Bei Patienten mit dem l/l-Genotyp des 5-HTTLPR wurde ein besseres Ansprechen auf Fluvoxamin (Smeraldi et al., 1998) und auf Paroxetin (Pollock et al., 2000; Zanardi et al., 2000) gefunden. In einer anderen Studie konnte kein Effekt des 5-HTTLPR auf die antidepressive Therapie bei Patienten, die mit verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden, festgestellt werden (Minov et al., 2001). Bei 120 koreanische Patienten, die entweder mit Fluoxetin oder Paroxetin behandelt wurden, wurde ein besseres Therapieansprechen bei den Patienten mit dem s/s-Genotyp beschrieben (Kim et al., 2000).

Außer SSRI wurden Lithium, ein Serotonin- Agonist, und das Neuroleptikum Clozapin untersucht. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der therapeutischen Effizienz von Lithium und der antipsychotisch wirksamen Substanz Clozapin aufgezeigt werden (Arranz et al., 1999; Del Zompo et al., 1999).

Bei unbehandelten Patienten mit dem Genotyp l/l, die an einer bipolaren Depression erkrankt waren, wurde eine stärker ausgeprägte Stimmungsaufhellung nach Schlafentzug als bei Patienten mit den Genotypen s/s oder s/l gefunden (Benedetti et al., 1999). Der totale Schlafentzug erhöht die Aktivität verschiedener Neurotransmittersysteme, darunter auch die Aktivität des serotonergen Systems (Gardner et al., 1997).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Träger des l/l-Genotyps als Responder einer Therapie mit Serotoninagonisten eingestuft werden können. Die Bestimmung des Genotyps des 5-HTTLPR könnte sich so in der Zukunft als nützliches Instrument bei der individuellen Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression erweisen.

Die Bedeutung des 5-HTTLPR in Bezug auf psychiatrische Störungen und Verhaltensmerkmale sowie deren Behandlung ist mehrfach beschrieben worden. Die zugrundeliegenden neurobiologischen Korrelate sind noch nicht bekannt. Von einigen Autoren wurden in diesem Zusammenhang intermediäre Phänotypen, sogenannte Endophänotypen beschrieben, die ein Verbindungsglied zwischen einem genetischen Polymorphismus und einem Verhaltensmerkmal darstellen. Z. B. beschrieb die Arbeitsgruppe um Hariri eine im fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) nachweisbare Aktivitätsveränderung der Amygdala auf emotionale Reize, die mit den Genotypen des 5-HTTLPR assoziiert werden konnte (Hariri et al., 2003). In der Vergangenheit wurden verschiedenen bildgebende Verfahren wie Elektroencephalographie (EEG), fMRT, Magnetencephalographie (MEG) und Positronenemissionstomographie (PET) dazu genutzt, genetische Effekte, die im Gehirn das Verarbeiten von Informationen beeinflussen, sichtbar zu machen. Hariri bezeichnete dies als „imaging genomics“ (Hariri et al., 2003). Diese Techniken erlauben es, die zugrunde liegenden physiologischen Prozesse bestimmter Hirnregionen bei der Verarbeitung von Information zu untersuchen, die durch funktionelle Polymorphismen beeinflusst werden. Um eine Verbindung zwischen dem 5-

HTTLPR und der Hirnphysiologie herzustellen, wird in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR und der Lautstärkeabhängigkeit (LA) der N1/P2-Komponente akustisch evozierter Potentiale (AEP) untersucht. AEP stellen direkt die Informationsverarbeitung der Neurone des akustischen Kortex dar und eignen sie sich daher gut um eine Verbindung zwischen Hirnphysiologie und zellbiologischen Grundlagen herzustellen.

1.4 Akustisch evozierte Potentiale

Die akustisch evozierten Potentiale gehören zur Gruppe der ereigniskorrelierten Potentiale. Birbaumer und Schmidt geben folgende Definition von ereigniskorrelierten Hirnpotentialen (EKP): „Unter ereigniskorrelierten Hirnpotentialen verstehen wir alle elektrokortikalen Potentiale, die vor, während und nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis im EEG messbar sind“ (Birbaumer & Schmidt, 1996).

In der Psychiatrie wurden EKP unter anderem als mögliche diagnostische Hilfsmittel, als Vorhersageparameter für den klinischen Erfolg oder als Indikator für psychologische Konstrukte verwendet (Hegerl & Juckel, 1993). Zu den EKP zählen auch die visuell evozierten Potentiale (VEP) und somatosensibel evozierten Potentiale (SEP). Da in der vorliegenden Studie die akustisch evozierten Potentiale untersucht werden, soll im Folgenden vor allem auf diese eingegangen werden.

Es wird angenommen, dass es nach Ereignissen durch akustische Stimuli zum Auftreten einer ereigniskorrelierten Aktivität (Signal) kommt, die sich der unbeeinflussten spontanen EEG-Hintergrundaktivität (Rauschen) additiv auflagert (Hegerl, 1988). Da die AEP meist aus viel kleineren Amplituden bestehen als die EEG-Grundaktivität, wird durch sogenannte Mittelungstechniken eine Trennung der ereigniskorrelierten Aktivität von der EEG-Hintergrundaktivität erreicht. Hierzu kann mit speziellen Computerprogrammen aus einer größeren Anzahl von EEG-Segmenten, die zeitlich konstant über die gesamte EEG-Aktivität an ein mehrmals wiederholtes Ereignis, in diesem Fall an einen akustischen Reiz, gekoppelt sind, eine zerebrale Durchschnittsaktivität abgebildet werden. Durch den Mittelungsvorgang wird die reizsynchrone zerebrale Aktivität von der nicht reizsynchrone spontanen Aktivität hervorgehoben. Dabei bleibt, bedingt durch die EEG-Grundaktivität, eine Fehlerkomponente bestehen, die üblicherweise als Rauschen bezeichnet wird. Als Signal wird hingegen die reizsynchrone Aktivität bezeichnet. Es konnte gezeigt werden,

dass bei zunehmender Anzahl der in die Mittelung eingehenden Segmente das Signal-Rausch-Verhältnis besser wird. Dabei müssen jedoch auch Habituationseffekte berücksichtigt werden.

Folgende Abbildung zeigt schematisch den Kurvenverlauf der AEP.

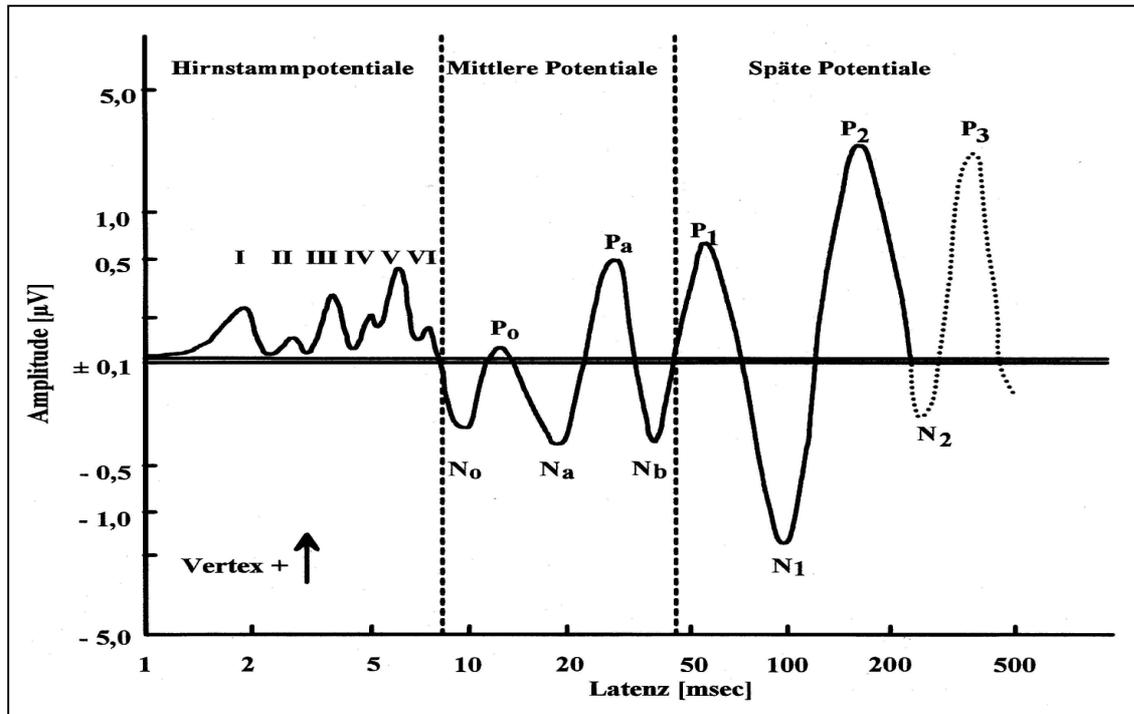


Abbildung 1: Schematische Darstellung der akustisch evozierten Potentiale (AEP). Zeitbereich in logarithmischer Darstellung (aus: Hegerl, 1998: S. 96).

Es lassen sich die frühen Hirnstammpotentiale, die mittleren und die späten Potentiale unterscheiden (Picton et al., 1999). Die N1/P2-Amplitude gehört zur Gruppe der späten Potentiale. Die Trennung der Potentiale erfolgt, weil zu den eingeteilten Zeitbereichen unterschiedliche Hirnareale als Generatoren beteiligt sind. Die späten Potentiale (ab 100ms) unterscheiden sich von den frühen dadurch, dass sich ihre Varianz teilweise durch psychologische Konstrukte wie z. B. Motivation und durch den Gesamtzustand des Nervensystems erklären lässt, während die Varianz der frühen Potentiale vor allem von physikalischen Stimulusparametern wie z. B. Modalität und Interstimulusintervall beeinflusst wird. Die frühen Potentiale werden deshalb auch als exogene Potentiale und die späten als endogene Potentiale bezeichnet. Auf der Abbildung lassen sich die einzelnen Komponenten in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens (Latenz) und der Polarität (positive bzw. negative Amplitude) einteilen. Dabei beschreibt N1 die

negativste Amplitude und P2 die positivste Amplitude im Zeitraum zwischen 50 bis 300ms Latenzzeit.

1.4.1 Elektrogenese der akustisch evozierten Potentiale

Mit dem EEG werden im Allgemeinen die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) und die inhibitorischen postsynaptischen Potentiale (IPSP) der Pyramidenzellen der obersten Rindenschicht der unter den Elektroden liegenden Hirnareale an der Schädeloberfläche abgeleitet. Diese Zellen sind über den gesamten Kortex verteilt und stehen senkrecht zur Kortexoberfläche. Die Somata liegen hauptsächlich in den kortikalen Schichten III-IV, die Dendriten in den oberflächlicheren Schichten I und II. Einzelne IPSP oder EPSP lassen sich mit dem EEG nicht messen. Damit Spannungsveränderungen, die im Mikrovoltbereich ablaufen, mit dem EEG abgeleitet werden können, muss eine größere Anzahl von Neuronen gleichzeitig aktiviert werden. Bedeutsam für die Elektrogenese der einzelnen Komponenten der EKP sind neurochemische, neurophysiologische und neuroanatomische Prozesse. Angenommen wird, dass hauptsächlich EPSP die EKP bilden (Birbaumer & Schmidt, 1996). Da diese postsynaptischen Potentiale durch die Wirkung von Neurotransmittern wie gamma-Amino Buttersäure (GABA) oder Glutamat auf postsynaptische Ionenkanäle entstehen, reflektieren sie somit unmittelbar im Kortex ablaufende neurochemische Prozesse. Die Zu- oder Abnahme der Amplituden der EKP können als Ausdruck der Änderungen der Konzentration an Neurotransmittern im Kortex angesehen werden. Darüber hinaus geben sie auch Hinweise auf die indirekten tonisch modulierenden Effekte von Neuromodulatoren wie Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Acetylcholin (Hegerl, 1998).

Registriert werden die Potentialschwankungen mit Hilfe von Elektroden, die auf der Schädeloberfläche nach einem bestimmten Muster verteilt werden. Mit der Einführung des internationalen sogenannten Ten-Twenty-Systems (10/20-System) durch H. H. Jasper wurden die Positionen der Ableitungselektroden standardisiert (Jasper, 1958). Dem 10/20-System liegen an der Schädeloberfläche neunzehn Ableitungselektroden zugrunde. Die Elektroden werden dazu in relativen Abständen zueinander positioniert, um die Variabilität der Schädelformen und Schädelgrößen zu berücksichtigen. Hierzu sind am Kopf bestimmte Bezugspunkte, das Nasion, das Inion und ein präaurikulärer Bezugspunkt festgelegt worden. Die Strecken zwischen Nasion und Inion sowie

zwischen dem linken und rechten präaurikularen Punkt werden dabei in Abschnitte zu zehn bzw. zwanzig Prozent der Gesamtstrecke unterteilt.

1.4.2 Die N1/P2- Komponente akustisch evozierter Potentiale

1.4.2.1 Generatoren der N1/P2- Komponente

Zahlreiche Studien haben sich mit der Lokalisierung der neuronalen Generatoren der N1/P2-Komponente beschäftigt. Mit Hilfe von Hirnläsionsstudien (Knight et al., 1980; Woods et al., 1987), intrazerebralen Ableitungen beim Menschen (Richer et al., 1989), Dipolquellenanalysen (Scherg et al., 1986) und neuromagnetischen Messungen (Hari et al., 1980) wurde gezeigt, dass die N1-Komponente überwiegend im primären und sekundären akustischen Kortex generiert wird. Diese Ergebnisse konnten in Studien mit Hilfe der Dipolquellenanalyse (Hegerl et al., 1994) und mit Hilfe von „variable resolution electromagnetic tomography“ (VARETA) bestätigt werden (Picton et al., 1999).

Näätänen und Picton beschrieben 1987 sechs verschiedene Generatoren der N1/P2-Komponente, von denen sie nur drei als sogenannte „wahre“ Komponenten bezeichneten. Diese drei Komponenten werden nur durch die Höhe und Dauer des Stimulus und den allgemeinen Zustand des Probanden beeinflusst. Der erste Generator liegt im auditorischen Kortex, der supratemporal lokalisiert ist, der zweite in den lateral gelegenen Assoziationskortex des Temporal- und Parietallappens und der dritte in den motorischen und prämotorischen Arealen des Frontallappens (Näätänen & Picton, 1987). Hinweise auf die Vermutung einer frontozentralen Quelle der N1-Komponente lassen sich in Untersuchungen beim Menschen unter Verwendung von „Mapping“-Techniken und Dipolquellenanalysen finden (Pernier et al., 1988; Giard et al., 1994). Diese Ergebnisse lassen sich vereinbaren mit Befunden bei intrazerebralen Ableitungen bei Tieren (Steinschneider et al., 1980) und Beobachtungen bei Läsionspatienten (Knight et al., 1980). Vermutet wird als Ausgangspunkt der frontalen Aktivität der Gyrus cinguli oder der mediale Gyrus frontalis superior. Mulert et al. konnten diese Vermutung anhand eines dreidimensionalen Quellenanalyseverfahrens (LORETA) bestätigen (Mulert et al., 2001). Andere Autoren, die aufmerksamkeitsabhängige EKP durch intrakranielle Ableitungen und Ableitungen am Skalp untersucht haben, beschreiben ebenfalls einen Generator im anterioren Gyrus cinguli (Gallinat et al., 2002; Picton et al., 1999; Baudena et al., 1995; Giard et al., 1994).

1.4.2.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die N1/P2-Komponente

Es gibt wenig Anhalt aus Untersuchungen, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die N1/P2-Komponente hat. Altman hat eine kürzere N1-Latenz für Frauen beschrieben (Altmann, 1990). Hingegen wurde für das Alter und die selektive Aufmerksamkeit ein Einfluss auf die N1-Komponente beschrieben (Woldorff et al., 1991).

1.5 Die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente (LA)

Die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente (LA) beschreibt das Phänomen, dass mit zunehmender Lautstärke der Stimuli die Amplitude der N1/P2-Komponente AEP ansteigt. Die LA wird dann als lineare Regressionsgerade von der Stimulusintensität auf die Amplituden oder gemessenen Potentiale berechnet (Buchsbaum & Silverman, 1968; Buchsbaum et al., 1971). Die Berechnung der LA setzt voraus, dass bei allen Probanden eine annähernd lineare Beziehung zwischen der Reizintensität und der Höhe der Amplitude besteht. Die Steigung der linearen Regressionsgerade (das Betagewicht) dient als Maß für den Zusammenhang zwischen der Stimulusintensität und den evozierten Potentialen oder Amplituden. Dieses Betagewicht wurde in der Literatur früher auch als Amplituden-Stimulus-Funktion (ASF) bei VEP und AEP bezeichnet. In der neueren Literatur wird die ASF im Zusammenhang mit AEP als Lautstärkeabhängigkeit beschrieben. In Untersuchungen zu AEP konnte gezeigt werden, dass durch die LA die Veränderung der Amplitude bei ansteigenden Stimuli gut dargestellt werden kann (Antinoro et al., 1969; Kaskey et al., 1980). Dabei gibt es individuelle Differenzen in der kortikalen Verarbeitung der verschiedenen Stimulusintensitäten. Während bei einigen Personen die LA mit steigender Stimulusintensität ansteigt, wird sie bei anderen Personen flacher oder verändert sich gar nicht. Dieses Phänomen wurde erstmals von Buchsbaum und Silverman untersucht (Buchsbaum & Silverman, 1968). Sie bezeichneten die Personen, deren Amplituden der evozierten Potentiale mit Zunahme der Stimulusintensität kontinuierlich anstiegen als „augmenter“ und die Personen, bei denen die höchsten Amplituden der evozierten Potentiale bei einer moderaten Stimulusintensität vorhanden waren oder mit steigender Stimulusintensität abfielen als „reducer“. Sie erklärten dies mit einer Selbstregulation des Kortex bei der Antwort auf Stimulusintensitäten. Es wurde angenommen, dass das Konzept des „augmenting/ reducing“ einen Mechanismus des ZNS darstellt, durch den sensorischer Input reguliert wird (Pfefferbaum et al., 1971).

In den meisten Untersuchungen wurde die LA an der Cz-Elektrode bestimmt. Bei der Untersuchung der Retestrelabilität von Hegerl et al. ergaben sich relativ hohe Werte von $r = 0.71$ bis $r = 0.78$ über einen Zeitraum von drei Wochen (Hegerl et al., 1988). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Studie (Louruza et al., 1994). Carrillo-de-la-Pena untersuchte sowohl die Kurzzeit-, als auch die Langzeitstabilität der LA an einzelnen Elektroden und fand insbesondere eine hohe Stabilität der LA abgeleitet an den frontalen und frontozentralen Elektroden. Bei der Untersuchung der Reteststabilität der LA nach einem Jahr an einzelnen Kanälen und durch die Dipolquellenanalyse haben sich die Ableitungen an der Cz- (und Fz-) Elektrode als besonders reliabel erwiesen (Carrillo-de-la-Pena, 1999 und 2001). Nach einem Jahr konnte für die Cz-Elektrode ein „intraclass correlation coefficient“ für die LA von $r = 0.46$ bis $r = 0.76$ und für die Fz-Elektrode von $r = 0.64$ bis $r = 0.79$ bestimmt werden. Die N1/P2-Komponente an der Cz-Elektrode zeigte die stärkste Lautstärkeabhängigkeit, ein Ergebnis, das vorausgehende Untersuchungen bestätigt (Blenner & Yingling, 1993; Bruneau, 1997). Retestrelabilität innerhalb einer Untersuchungssession ergab für die LA hohe Werte für die Cz-Elektrode von $r = 0,79$ bis $r = 0,85$ und für Fz-Elektrode von $r = 0,71$ bis $r = 0,82$ (Carillo-de-la-Pena, 1999). Zur Berechnung der LA der N1/P2-Komponente wurden deshalb in der vorliegenden Untersuchung die an der Cz-Elektrode abgeleiteten Amplituden verwendet.

Bei der Untersuchung der möglichen Einflussgrößen Alter und Geschlecht ergaben sich in den meisten Untersuchungen keine Hinweise auf Zusammenhänge (Hegerl et al., 1988 und 1992; Wang et al., 1999). In einer jüngeren Studie von Hegerl wurde dagegen eine negative Assoziation zwischen Alter und LA gefunden (Hegerl, 1994).

Insgesamt lässt sich sagen, dass die LA eine gute Reteststabilität aufweist und darüber hinaus ein individuell stabiles und charakteristisches Merkmal der akustischen Stimulusverarbeitung darzustellen scheint.

1.5.1 Die Lautstärkeabhängigkeit und das serotonerge System

Hegerl und Juckel formulierten erstmals die Hypothese, dass die LA einen Indikator der zentralen serotonergen Funktion darstellt. Dieser Überlegung liegt das Konzept zugrunde, dass die LA ein elektrophysiologisches Maß für die akustische Stimulusverarbeitung darstellt und durch die dichte serotonerge Innervation insbesondere des primären akustischen Kortex moduliert wird (Hegerl & Juckel, 1993).

Eine Reihe von tierexperimentellen und klinischen Studien unterstützen diese Hypothese. Demnach zeigt eine steile LA eine niedrige zentralnervöse serotonerge Aktivität an und umgekehrt eine niedrige LA eine hohe serotonerge Aktivität. So konnte z. B. im Tierexperiment bei Katzen eine Abnahme der LA durch Applikation des Serotonin 5-HT_{1a}-Rezeptor Agonisten 8-OH-DPAT und eine Zunahme durch Applikation des Serotonin 5-HT₂-Rezeptor Antagonisten Ketanserin beobachtet werden (Juckel et al., 1997). In klinischen Studien, in denen die Wirkung von serotoninmodulierenden Stoffen wie Alkohol (Hegerl et al., 1996), Lithium (Buchsbaum, 1971; Hegerl et al., 1990) und SSRI (von Knorrning et al., 1980) auf die LA untersucht wurde, führte die Gabe dieser Stoffe zu einer Verflachung der LA.

Zudem wurde eine steile LA bei abstinenten Ecstasybenutzern beschrieben, von denen angenommen wird, dass bei ihnen eine verminderte serotonerge Aktivität besteht (Tuchenhagen et al., 2000).

1.5.2 Klinische Bedeutung der Lautstärkeabhängigkeit

Ein Problem bei der Pharmakotherapie der Depression ist, dass etwa 30% der Patienten nicht auf die Therapie mit Serotoninagonisten wie den SSRI ansprechen (Stoltenberg et al., 2000). Es wäre sehr hilfreich für die Therapie dieser Patienten, feststellen zu können, ob sie zu den Respondern oder zu den Non-Respondern einer antidepressiven Therapie gehören und sie dementsprechend in Untergruppen einteilen zu können. Die bisherigen Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit affektiven Störungen eine steile LA eine niedrige zentrale serotonerge Aktivität anzeigt. Sie sprechen dafür, dass Patienten mit einer initial steilen LA ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit Serotoninagonisten wie SSRI und Lithium zeigen als Patienten mit einer flachen LA. So wurde von mehreren Arbeitsgruppen übereinstimmend beschrieben, dass das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie mit Serotoninagonisten bei depressiven Patienten mit einer initial steilen LA besser war als bei den Patienten mit einer initial flachen LA (Gallinat et al., 2000; Paige et al., 1994 und 1995; Linka et al., 2004).

Der Einfluss von Lithium auf die LA wurde von mehreren Arbeitsgruppen untersucht und führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. Man kann die Untersuchungen bezüglich des akuten antidepressiven Einsatzes und des rezidivprophylaktischen Einsatzes von Lithium unterteilen. Mehrere Studien zeigten übereinstimmend, dass Patienten mit einer

hohen LA vor Behandlung Responder einer akuten antidepressiven oder antimaniischen Lithiumtherapie waren (Hegerl et al., 1990 und 1992). Auch Untersuchungen bezüglich des rezidivprophylaktischen Einsatzes von Lithium unterstützen die Hypothese, dass die LA ein Voraussageparameter für das Ansprechen auf eine Lithiumtherapie ist. Hegerl et al. untersuchten Patienten mit affektiver Psychose, die mit einer Lithium-Prophylaxe behandelt wurden. Responder waren definiert als Patienten, die unter Lithiumtherapie im Gegensatz zu den Non-Respondern kein stationäres Rezidiv in den nächsten fünf Jahren erlitten. Übereinstimmend mit der Hypothese wiesen die Lithium-Responder eine signifikant steilere LA als die Non-Responder auf (Hegerl et al., 1993). Ein vergleichbares Ergebnis erzielte die Arbeitsgruppe um Juckel bei 30 Patienten mit uni- und bipolaren Erkrankungen des affektiven Spektrums. Die Responder einer dreijährigen Lithiumprophylaxe hatten eine steilere LA im Vergleich zu den Non-Respondern (Juckel et al., 2004). Die LA könnte somit als klinischer Marker für das Therapieansprechen auf eine serotoninagonistische Therapie im klinischen Alltag genutzt werden.