

2 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG

In der vorliegenden Untersuchung soll durch die Ableitung der N1/P2-Komponente akustisch evozierter Potentiale und die Berechnung der Lautstärkeabhängigkeit an der Cz- Elektrode sowie die Bestimmung des 5-HTTLPR bei 185 gesunden Probanden die im Folgenden erläuterte Fragestellung geklärt werden:

Es gibt zunehmend Hinweise aus tierexperimentellen und klinischen Arbeiten, dass die LA der N1/P2-Komponente AEP serotonerg moduliert wird und ein spezifischer Indikator für das zentralnervöse serotonerge System beim Menschen ist (Hegerl & Juckel, 1993). Die LA beschreibt die Zunahme der am Skalp gemessenen N1/P2-Amplitude durch zunehmende Tonlautstärken (Gallinat et al., 2000). Eine starke LA zeigt eine niedrige zentralnervöse serotonerge Aktivität an und umgekehrt eine schwache LA eine hohe serotonerge Aktivität. Ein valider Indikator für das serotonerge System fehlt bislang und wäre von enormer Bedeutung in der klinischen Praxis, da Störungen des serotonergen Systems bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen diskutiert werden und das serotonerge System als Angriffspunkt für Medikamente wie den SSRI dient.

Die Berechnung der LA erfolgte in den meisten Studien als lineare Regressionsgerade, die Ableitung erfolgte zumeist an der Cz- Elektrode. Es konnte für die LA eine ausreichend stabile individuelle Kurz- und Langzeitstabilität nachgewiesen werden (Hegerl et al., 1988, Carillo-de-la-Pena, 1999 und 2001). In der vorliegenden Studie wird die LA entsprechend als lineare Regressionsgerade an der Cz- Elektrode berechnet.

Wegen der Bedeutung des serotonergen Systems in der Psychiatrie wurden in der Vergangenheit auch die genetischen Grundlagen erforscht. Der Serotonintransporter spielt eine wichtige Rolle innerhalb des serotonergen Systems. Von besonderem Interesse wurde in der Genetik des Serotoninsystems ein Polymorphismus im Serotonintransporter Gen, der 5-HTTLPR. Der Polymorphismus besteht aus einer funktionellen Längenvariation an der Transkriptions-Kontrollregion der Sequenz, die 5-HTT codiert. Er besteht aus einem kurzen (s-Allel) und einem langen Allel (l-Allel). Für das s-Allel wurde eine Assoziation zu Persönlichkeitsstörungen wie Angsterkrankungen

(Lesch et al., 1996) und Alkoholismus (Lichtermann et al., 2000) beschrieben. Weiterhin konnte von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass sich die Träger mit dem s-Allel hinsichtlich der 5-HTT-Verfügbarkeit und -Aufnahme von den homozygoten l/l-Trägern unterscheiden (Lesch et al., 1996; Greenberg et al., 1999). In klinischen Studien wurde ein besseres Ansprechen auf serotoninagonistische Medikation bei Patienten für den homozygoten l/l Genotyp beschrieben (Smeraldi et al., 1998 ; Pollock et al., 2000; Zanardi et al., 2000). Bisher wurde noch nicht geklärt, ob es für diesen funktionellen Polymorphismus, der sich auf zellulärer Ebene auf die serotonerge Aktivität beim Menschen auswirkt, ein neurophysiologisches Korrelat gibt. Mit dem EEG können elektrische Spannungen auf zellulärer Ebene an der Schädeloberfläche gemessen werden. Die N1/P2-Komponente AEP, deren Generatoren im akustischen Kortex liegen, eignet sich gut zur Untersuchung des serotonergen Systems, da die Innervationsdichte an serotonergen Neuronen im akustischen Kortex sehr dicht ist. Es ist also anzunehmen, dass Veränderungen der serotonergen Aktivität sich mittels der LA als elektrophysiologisches Maß bildgebend ableiten lassen. Entsprechend diesen Überlegungen wurde folgende Hypothese formuliert.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der LA der N1/P2-Komponente AEP, gemessen an der Cz- Elektrode, und dem 5-HTTLPR.

Nebenfrage:

In der Literatur wird in den meisten Studien kein signifikanter Geschlechts- und Alterseffekt auf die LA beschrieben. In einer jüngeren Studie von Hegerl wurde eine negative Assoziation zwischen Alter und LA gefunden (Hegerl, 1994). In der vorliegenden Arbeit soll deshalb explorativ geprüft werden, welchen Einfluss die Kovariablen Alter und Geschlecht auf die LA haben.

2.1 Relevanz der Untersuchung

Beim Menschen kann die serotonerge Neurotransmission bisher nicht direkt erfasst werden. Wegen der Bedeutung des serotonergen Systems bei der Entstehung und Therapie psychiatrischer Erkrankungen werden verlässliche Marker gebraucht, die etwas über Funktion und Fehlfunktion des Serotonins im Gehirn aussagen können. Bisher wurde die Pharmakokinetik des Serotonins in Thrombozyten, die Konzentration

von Serotoninmetaboliten im zerebrospinalen Liquor und der Serotoningehalt im Plasma zur Messung zentraler serotonerger Funktion untersucht (Dierks et al., 1999; Murphy, 1990). Ein neuer Ansatz die Syntheserate von Serotonin im Gehirn zu messen, besteht darin, den Gehalt von α -Methyl-L-Tryptophan, das mit einem Tracer markiert wird, mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Gehirn zu messen. α -Methyl-L-Tryptophan ist ein künstlich hergestelltes Analogon von Tryptophan (Diksik et al., 1999). Mit dieser Untersuchung soll die Hypothese weiter untermauert werden, dass die LA einen verlässlichen Indikator des serotonergen Systems darstellt und somit auch in der klinischen Praxis in der Therapieprädiktion einer serotoninagonistischen Therapie eingesetzt werden kann. Bislang sprechen etwa 30% der Patienten mit einer Depression nicht ausreichend auf eine erste antidepressive Therapie an (Steiner et al., 2001) und es dauert 2-3 Wochen, bis der Therapieerfolg beurteilt werden kann und gegebenenfalls das Medikament gewechselt wird. Für diese Patienten würde es einen enormen Fortschritt bedeuten, wenn man sie vor Beginn der Therapie anhand der LA in Therapiegruppen mit serotonerger Dysfunktion einteilen könnte, die favorisiert auf eine serotoninagonistische Therapie ansprechen.