

5 DISKUSSION

Hintergrund dieser Untersuchung ist die Annahme, dass die LA einen validen Marker der zentralnervösen serotonergen Aktivität darstellt, wobei eine starke Lautstärkeabhängigkeit eine niedrige zentralnervöse Aktivität widerspiegelt und umgekehrt eine schwache Lautstärkeabhängigkeit eine hohe Aktivität (Hegerl & Juckel, 1993; Hegerl et al., 2001). Ein funktioneller Polymorphismus in der Regulatorregion des Gens, das den Serotonintransporter kodiert, ist assoziiert mit der Expression und Funktion des Serotonintransporters (Lesch et al., 1996).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen den drei Genotypen des Polymorphismus im Serotonintransportergen und der Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente AEP bei gesunden Probanden untersucht.

5.1 Verteilung der Genotypen und der Allele in der Stichprobe

Die untersuchte Studienpopulation befindet sich bezüglich des 5-HTTLPR im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Mit dem Hardy-Weinberg-Equilibrium wird die relative Häufigkeit eines dominanten oder rezessiven Gens in einer Population berechnet. Sie bleibt in einer großen Population mit zufälliger Paarung und ohne populationsverändernde Einflüsse konstant. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es sich in der vorliegenden Studienpopulation um eine zufällige Verteilung der Allele handelt. Die Allelfrequenzen des 5-HTTLPR und die Verteilung der Genotypen in der vorgestellten Stichprobe entsprechen weitestgehend den Frequenzen, die auch von anderen Arbeitsgruppen bei Gesunden kaukasischer Herkunft beschrieben wurden (siehe Tabelle 2/ S.34; Lesch et al., 1996; Hoehe et al., 1998; Furlong et al., 1998; Collier et al., 1996).

5.2 Geschlechts- und Alterseffekt

In der vorliegenden Untersuchung fand sich bei der statistischen Analyse der Daten kein Einfluss des Geschlechts auf die LA. Es gibt in der Literatur nur wenige Arbeiten, die dieses Thema behandeln. Bei der Untersuchung der möglichen Einflussgrößen Alter und Geschlecht auf die LA zeigten sich in den meisten Studien keine Zusammenhänge (Hegerl et al., 1988 und 1992; Wang et al., 1999). Für die Intensitätsabhängigkeit visuell evozierter Potentiale wurde ein Geschlechtseffekt bezüglich der Amplituden der N1/P2 beschrieben (Buchsbaum et al., 1968), wohingegen für die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale kein Geschlechtseffekt nachgewiesen werden konnte (Browman et al., 1979).

Die Verteilung des Alters innerhalb der Gruppen der Genotypen ist ausgeglichen. In Bezug auf die LA findet sich mit zunehmendem Alter eine geringe Abflachung der LA in der Stichprobe ($r = -0.285$; $p < 0.001$). Auch Hegerl et al. fanden in einer Studie bei Verwendung der Dipolquellenanalyse eine negative Beziehung zwischen der LA und dem Alter (Hegerl et al., 1994). Frühere Untersuchungen über den Einfluss des Alters beziehen sich vorwiegend auf die visuelle Modalität. Für Kinder und alte Menschen wurden bei Vertexableitungen eine steilere Intensitätsabhängigkeit der VEP und AEP gefunden als bei Personen mittleren Alters (Dustman & Snyder, 1981; Buchsbaum et al., 1974). Buchsbaum et al. konnten bei 209 Versuchspersonen mit großer Altersspanne zwischen 17 und 65 Jahren keinen Alterseffekt bei visueller Stimulation feststellen (Buchsbaum et al., 1983). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Buchsbaum bereits 1974 und die Arbeitsgruppe um Cohn 1985 (Buchsbaum et al., 1974; Cohn et al., 1985).

5.3 Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit und den drei Genotypen des 5-HTTLPR

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Genotypen des 5-HTTLPR und der LA über der Cz-Elektrode nachgewiesen werden. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass die LA der N1/P2-Komponente der Probanden mit dem s-Allel im Genotyp steiler ist, als die der Probanden, die den homozygoten I/I Genotyp besitzen. Die Amplitudenzunahme über der Cz-Elektrode bei steigender Stimulusintensität ist demzufolge bei den Probanden, die den I/I-Genotyp besitzen, geringer.

Die ANOVA hat einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Genotypen des 5-HTTLPR bezüglich der LA der N1/P2-Komponente gezeigt ($F = 4.172$; $df = 182$; $p = 0.017$). Die Scheffé-Prozedur als Post-Hoc-Analyse zeigt an, dass dieser Unterschied zwischen den Genotypen I/I und s/I liegt. Das Fehlerniveau liegt bei 5%. Zwischen den Gruppen s/s und s/I sowie s/s und I/I wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Dies lässt sich durch die unterschiedlich großen Gruppenstärken erklären. Die Gruppe des Genotyps s/s besteht nur aus 32 Probanden im Unterschied zu 76 und 77 Probanden in den beiden anderen Gruppen. Bei einer größeren Anzahl von s/s Trägern in der Untersuchungsgruppe wäre ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe s/s und der Gruppe I/I zu erwarten. Es gibt Anhalte aus Studien dafür, dass sich die beiden Genotypen mit dem s-Allel, s/s und s/I, funktionell zusammenfassen lassen. In Arbeiten von Lesch wurde untersucht, ob sich die beiden Genotypen s/s und s/I hinsichtlich ihrer Auswirkung

auf die 5-HT-Funktion unterscheiden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sich die Genotypen mit dem s-Allel voneinander nicht unterscheiden, aber gut gegen den l/l-Genotyp abgrenzen lassen, was als Argument dafür dient, dass sich der 5-HTTLPR dominant-rezessiv ausprägt und nicht kodominant. Das s- Allel wird daher in der Literatur auch als dominantes Allel beschrieben (Lesch et al., 1996 und 2001). Hierfür sprechen Daten aus unterschiedlichen Studien. Für das s-Allel wurde eine geringere 5-HTT-Expression und -Funktion beschrieben (Lesch et al., 1996), sowie eine geringere 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten (Hannah et al., 1998; Greenberg et al., 1999; Nobile et al., 1999). In Untersuchungen mit Zellen, die homozygot für das l-Allel waren, wurden höhere Konzentrationen von mRNA für den 5-HTT gefunden als in den Zellen mit einem oder zwei s-Allelen (Lesch et al., 1996). Auch Ergebnisse aus Untersuchungen von der Arbeitsgruppe um Heils sprechen dafür, dass sich die beiden Genotypgruppen, die das s-Allel enthalten, zusammenfassen lassen (Heils et al., 1996 und 1997). Entsprechende Ergebnisse erbrachte die Arbeitsgruppe von Little, die mRNA-Konzentrationen im Raphekomplex im menschlichen Gehirn post mortem untersuchte (Little et al., 1998). Die mRNA Konzentrationen der Personen mit dem Genotyp l/l waren höher als die der Personen mit dem s-Allel im Genotyp. In vitro Untersuchungen mit Lymphoblasten haben für den homozygoten Genotyp l/l eine höhere Bindungs- und Aufnahmeaktivität eines serotoninähnlichen Stoffes im Vergleich zu den Genotypen s/l und s/s gezeigt (Heils et al., 1997). Im Tiermodell konnte weiterhin gezeigt werden, dass heterozygote 5-HTT-knock-out Mäuse Verhaltensänderungen zeigen, die denen von Menschen und nichtmenschlichen Primaten mit dem s-Allel ähneln (Heils et al., 1996; Highley et al., 1998).

Die Arbeitshypothese, nach der es einen Zusammenhang zwischen der LA der N1/P2-Komponente, abgeleitet an der Cz-Elektrode, und dem 5-HTTLPR gibt, wurde bestätigt. Es wurde eine signifikant stärkere LA bei den Gruppen, die das kurze Allel enthalten, im Vergleich mit der Gruppe, die den homozygoten Genotyp l/l enthält, gefunden. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die LA ein neurophysiologisches Korrelat für die zentrale serotonerge Aktivität darstellt, welches genetischer Variabilität unterliegt.

Eine signifikant schwächere LA der N1/P2-Amplitude wurde bei Probanden mit dem l/l-Genotyp verglichen zu den Gruppen mit dem s/l- oder s/s-Genotyp beobachtet, was der Hypothese nach auf eine höhere zentralnervöse serotonerge Aktivität bei den Probanden

mit dem homozygoten l/l-Genotyp schließen lässt. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der in einer SPECT-Studie (single photon emission computed tomography) aufgestellten Vermutung, dass die zentrale serotonerge Aktivität bei Personen mit dem l/l-Genotyp tatsächlich erhöht ist (Heinz et al., 2000). In dieser Studie wurde bei 14 abstinenten männlichen Alkoholkranken und 8 gesunden Probanden in der Kontrollgruppe die Verfügbarkeit von 5-HTT abhängig vom Genotyp im Raphekomplex mittels [l-123]β-CIT-SPECT untersucht. Bei der gesunden Kontrollgruppe konnte bei den l/l-Trägern eine 1,83-fach höhere Verfügbarkeit an 5-HTT im Raphekern verglichen mit s/l- und s/s-Trägern gefunden werden. Die nachfolgenden SPECT und PET Studien konnten diesen Zusammenhang bisher nicht weiter belegen (Jacobsen et al., 2000; Willeit et al., 2001; Shioe et al., 2003; van Dyck et al., 2004). Die SPECT-Studie von Heinz bestätigt die Ergebnisse einer Studie von Lesch et al., in der für in vitro Zellen mit dem l/l-Genotyp eine 1.8- bis 2.3-fach höhere Serotonin-Aufnahmekapazität im Vergleich mit den Zellen mit den beiden Genotypen, die das s-Allel enthalten, beschrieben hat (Lesch et al., 1996). Entsprechend beschrieb Greenberg in Lymphoblastenzellen mit dem dominanten s-Allel im Genotyp eine reduzierte Expression des 5-HT Transporters und eine reduzierte 5-HT-Aufnahmekapazität im Vergleich mit Zellen, die den homozygoten Genotyp l/l enthielten (Greenberg et al., 1999).

Es wird angenommen, dass der häufig beschriebene Zusammenhang zwischen dem Neurotransmitter Serotonin und der LA (Hegerl & Juckel, 1993) in der dichten serotonergen Innervation des primären akustischen Kortex, dem Hauptgenerator der N1/P2-Amplitude, begründet liegt. Der primäre akustische Kortex, dem die Brodman-Areale 41 und 42 zugeordnet sind, ist aufgrund mehrerer Merkmale besonders gut für eine Modulation der LA geeignet. Er gehört zu den primären sensorischen Kortices, die eine höhere serotonerge Innervation als andere Hirnareale aufweisen. Vom primären zum sekundären akustischen Kortex nimmt die Dichte der serotonergen Neurone ab. Innerhalb des primären akustischen Kortex, der aus sechs Neuronenschichten besteht, ist die Schicht IV die durch Serotonin am stärksten innervierte Neuronenschicht (Lewis et al., 1986). Die Zellkerne der innervierenden Neurone liegen größtenteils in den dorsalen Raphekernen (Wilson & Molliver, 1991). Da die Schicht IV zudem den höchsten Anteil an sensorischer Information aus dem Hypothalamus erhält, scheinen die serotonergen Projektionen des primären akustischen Kortex gut dazu geeignet zu sein, die initiale kortikale Signalverarbeitung (Morrison et al., 1982) und damit die LA der N1/P2-Komponente zu modulieren (Juckel et

al., 1997). Entsprechend dazu wurde im Tierexperiment bei Katzen gezeigt, dass sich die LA nach Applikation des Serotonin Agonisten 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-Dipropylaminotetralin) im primären akustischen Kortex verstärkte und nach Applikation des Serotonin- Antagonisten Ketanserin abschwächte (Juckel et al., 1997). Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden allerdings nur bei einer geringen Anzahl von Tieren gefunden (n=7) und sind nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, auch wenn es Grund zur Annahme gibt, dass die LA bei Katzen und Menschen funktionelle Ähnlichkeiten besitzt (Juckel et al., 1996).

Es wurde weiterhin in einem Tierexperiment mit Katzen berichtet, dass ein inverser Zusammenhang zwischen der LA der N1/P2-Komponente, abgeleitet vom primären akustischen Kortex und der serotonergen Aktivität von Neuronen des dorsalen Raphekerns (DRN) besteht (Juckel et al., 1999). Dieser Zusammenhang konnte für den sekundären akustischen Kortex nicht bestätigt werden. Durch Deaktivierung der serotonergen Neurone des DRN durch die lokale Applikation des 5-HT_{1A}-Agonisten 8-OH-DPAT in den dorsalen Raphekern stieg die LA an, während sie nach Applikation des 5-HT_{1A}-Antagonisten Spiperone flacher wurde. Wie bereits beschrieben eignet sich der Raphekern besonders gut für die initiale sensorische Verarbeitung von akustischen Stimuli im akustischen Kortex. Es wird angenommen, dass diese Modulation sensorischer Signalverarbeitung durch serotonerge Neurone vom dorsalen Raphekern größtenteils inhibitorisch ist (Juckel et al., 1999).

In der vorliegenden Untersuchung wurde für die Probanden mit dem I/I-Genotyp eine flachere LA gefunden. Dies könnte bedeuten, dass die niedrige LA bei Probanden mit dem Genotyp I/I durch eine höhere zentralnervöse Aktivität der serotonergen Neurone, die im dorsalen Raphekern liegen, verursacht wird. In einer post-mortem-Studie bei alkoholabhängigen Patienten wurden von der Arbeitsgruppe um Little im Gehirn bei Personen mit dem I/I-Genotyp verglichen mit Personen mit dem dominanten s-Allel im Genotyp eine höhere Konzentrationen an 5-HTT-mRNA im dorsalen Raphekern gefunden (Little et. al., 1998).

Es wird vermutet, dass bei den Trägern des s-Allels die Fähigkeit des 5-HT-Transporters 5-HT aus dem synaptischen Spalt zu entfernen abgeschwächt ist. Zu erwarten wäre eigentlich, dass die verminderte Funktion des s-Allels zu einem erhöhten Gehalt von 5-HT

im synaptischen Spalt bei den Trägern des s-Allels und dadurch zu einer Erhöhung der zentralen serotonergen Aktivität führt. Widersprüchlich hierzu erscheint, dass bei Serotonindefiziterkrankungen wie Depression (Owens et al., 1994) und einigen Angsterkrankungen eine Assoziation zum s-Allel gefunden (Lesch et al., 1996). Es wird angenommen, dass ein negativer Feedbackmechanismus zu einer Abnahme der 5-HT-Neurotransmission bei den s-Allelträgern führt (Lesch et al., 1998). Die verminderte Fähigkeit des s-Allels 5-HT aus dem synaptischen Spalt zu entfernen führt zu einer Zunahme an 5-HT in den benachbarten Zellkörpern und Dendriten des Raphekerns. Dadurch könnte es zu einem somatodendritisch 5-HT_{1A}-Autorezeptor vermittelten negativen Feedback kommen, der zu der allgemeinen Abnahme der serotonergen Neurotransmission bei den s-Allelträgern führt. Es ist also anzunehmen, dass die Verbindung zwischen Genetik, in diesem Fall dem 5-HTTLPR, und der serotonergen Aktivität sehr komplex ist und die anfangs beschriebene Assoziation zwischen s-Allel und erniedrigter serotonerger Aktivität nicht widersprüchlich ist.

Umgekehrt würde dies für den l/l-Genotyp bedeuten, dass es zu einem Anstieg der 5-HT-Neurotransmission kommt und zu einer höheren zentralnervösen Aktivität der serotonergen Neurone des dorsalen Raphekerns, die sensorische Reize, wie in diesem Fall akustische Stimuli, stärker unterdrückt. 5-HT_{1A}-Rezeptoren sind prä- und postsynaptisch an den 5-HT-Neuronen gelegen und werden unter anderem in den Serotonin enthaltenden Neuronen des dorsalen Raphekernes exprimiert (Barnes & Sharp, 1999).

Angelehnt an ein neuronales Modell von Grossberg bei dem unspezifische und spezifische Inputs je nach Voraktivierung des Kortex weitergeleitet werden, haben Hegerl et al. das Konzept präsentiert, dass die serotonerge Neurotransmission die Signalverarbeitung im primären akustischen Kortex moduliert (Grossberg, 1984; Hegerl et al., 2001). Eine hohe zentralnervöse serotonerge Aktivität, resultierend aus einer starken Aktivierung der serotonergen Neurone der dorsalen Raphekerne, führt zu einer schwachen LA, eine niedrigere zentralnervöse serotonerge Aktivität zu einer starken Reizantwort, messbar in der Amplitudenzunahme der AEP nach Stimulation mit zunehmenden akustischen Reizen. Serotonin wirkt modulierend auf die Hirnaktivität und könnte dadurch dazu dienen, den Kortex vor sensorischer Reizüberflutung zu schützen (Morrison et al., 1982). Ein solcher Mechanismus könnte die flachere LA bei den Probanden mit dem l/l-Genotyp verglichen mit den Probanden mit dem s-Allel erklären. Der Zusammenhang zwischen dem 5-

HTTLPR und der LA wurde von zwei weiteren Arbeitsgruppen untersucht. Konträre Ergebnisse zur vorliegenden Untersuchung liefert eine Arbeit von der Arbeitsgruppe um Strobel. Es wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp und der LA, abgeleitet über den zentralen Elektroden, beschrieben (Strobel et al., 2003). Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen wurde für den l/l-Genotyp eine steilere LA im Vergleich zum s/l-Genotyp gefunden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen l/l und s/s oder s/l und s/s bestand nicht, vergleichbar mit dieser Arbeit. Die Ergebnisse von Strobel sprechen für eine genetisch beeinflusste Variabilität der LA, weisen allerdings nicht darauf hin, dass eine flache LA und damit hohe zentralnervöse serotonerge Aktivität mit dem l/l-Genotyp assoziiert ist und eine steile LA mit den Genotypen, die das kurze 5-HTTLPR-Allel enthalten. Eine neuere Studie, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und LA untersucht hat, bestätigt die Ergebnisse von Strobel et al.. Es wurden gesunde männliche Studenten (n=91) untersucht. Bei den Probanden mit dem homozygoten Genotyp l/l wurde im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung eine signifikant stärkere LA gefunden, das Ergebnis konnte nach 3 Wochen bei einer Retestung mit einer geringeren Probandenzahl (n=18) bestätigt werden (Hensch et al., 2006). Zu den unterschiedlichen Ergebnissen könnten methodische Unterschiede wie z.B. die Lautstärkepräsentation geführt haben. In den beiden genannten Studien betrug der höchste Ton 96db mit einer Tondauer von 40ms. In der vorliegenden Studie war der höchste Ton lauter (113db) und wurde länger (40ms) präsentiert. Sehr hohe Tonsintensitäten können die LA verändern. Darüber hinaus könnte die Auswahl der Stichprobe die konträren Ergebnisse erklären. Strobel et al. untersuchten eine junge Probandengruppe, darunter mehr Männer als Frauen (Altersdurchschnitt = 21 Jahre; SD 3.0; 25 Männer, 35 Frauen), Hensch et al. untersuchten nur Männer (Altersdurchschnitt 23 Jahre; SD 1.9). In der vorliegenden Studie lag der Altersdurchschnitt wesentlich höher und es wurde eine größere Anzahl von Probanden (n=185) untersucht, davon etwas mehr Männer als Frauen (96:89). Bei Frauen und jüngeren Personen wurde eine Relation mit höheren 5-HT Konzentrationen (Hesse et al., 2003; McQueen et al., 1997; Staley et al., 2001) beschrieben, was die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Auch die Berechnung der LA war nicht in allen drei Studien gleich. Die LA wurde in der Studie von Strobel nicht als lineare Regressionsgerade, sondern als „median Slope“ berechnet, in der Studie von Hensch wurde die LA sowohl als lineare Regressionsgerade als auch als „median slope“ berechnet. In beiden Studien wurden sechs Tonintensitäten zur Berechnung herangezogen, in der vorliegenden Arbeit nur 5 Tonintensitäten. Auch Ergebnisse aus

anderen Arbeiten unterstützen die Hypothese nicht, dass eine flache LA eine erhöhte serotonerge Aktivität widerspiegelt und eine steile LA eine erniedrigte serotonerge Aktivität. Der Zusammenhang zwischen LA und serotonerger System wurde in mehreren Studie indirekt anhand der Methode des akuten Tryptophanentzugs (ATD, acute tryptophan depletion) aus dem Körper untersucht. Es wurde mehrfach beschrieben, dass der akute Tryptophanentzug zu einer reversiblen Reduktion der serotonerger Funktion im Gehirn beim Menschen führt und sich daher als Methode gut zur Untersuchung der zentralnervösen serotonerger Aktivität beim Menschen eignet (Moore et al., 2000; Neumeister et al., 1997). Dierks et al. beschrieben bei 12 Probanden nach einer Reduktion von Tryptophan eine Abnahme der LA, die mit der Menge des entfernten Tryptophans korrelierte (Dierks et al., 1999). Übereinstimmend fand die Studiengruppe um Kähkönen eine Abnahme der LA nach ATD, während die Gruppe um Debener keine Beeinflussung der LA bei 18 gesunden Frauen nach ATD feststellen konnte (Kähkönen et al., 2002; Debener et al., 2002). Zum Teil könnten diese Diskrepanzen durch den unterschiedlichen methodischen Ansatz entstanden sein. Insgesamt lässt sich sagen, dass bisher noch nicht hinreichend in Studien geklärt werden konnte, ob ATD zu einer Veränderung der LA führt, auch wenn gezeigt werden konnte, dass ATD das serotonerge System im ZNS und davon abhängige zentralnervöse Prozesse beeinflusst (Debener et al., 2002).

In einer neueren Studie wurde erstmals in einem bildgebenden Verfahren mittels SPECT ein Zusammenhang zwischen der LA und der Verfügbarkeit von Serotonin Transporter bei Patienten mit Zwangsstörungen untersucht (Pogarell et al., 2004). Bei Patienten mit Zwangsstörungen wird angenommen, dass in der Pathophysiologie der Erkrankung eine serotonerge Dysfunktion vorliegt. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der LA, gemessen über dem rechten primären akustischen Kortex und der Verfügbarkeit an Serotonin Transporter gefunden. Für den sekundären akustischen Kortex konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, was die Annahme unterstützt, dass die LA ein valider Marker der zentralnervösen serotonerger Aktivität ist. Einschränkend bleibt, dass die Probandenzahl der Studie mit 10 gering ist. Zudem wurde für die LA über dem primären akustischen Kortex ebenso ein signifikanter Zusammenhang mit der Verfügbarkeit an Dopamin Transportern (DAT) gefunden. Dies spricht dafür, dass die LA nicht ausschließlich durch das serotonerge System beeinflusst wird.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das serotonerge System ein komplexes und heterogenes System darstellt, das mit anderen neurochemischen Systemen wie zum Beispiel dem noradrenergen System im ZNS interagiert (Hegerl et al., 2001). In Bezug auf die Intensitätsabhängigkeit akustisch und visuell evozierter Potentiale wurden Effekte anderer Neurotransmittersysteme beschrieben. Für Dopaminmetaboliten im Urin wurde ein inverser Zusammenhang mit der Intensitätsabhängigkeit von VEP und AEP beschrieben (von Knorring & Perris, 1981; Bruneau et al., 1986). Insgesamt scheint der Einfluss des dopaminergen Systems aufgrund der geringen dopaminergen Innervation der sensorischen Kortices und der fehlenden Innervation in der Schicht IV des primären akustischen Kortex aber eher gering zu sein (Berger et al., 1988 und 1991). Juckel et al. haben nur für das cholinerge System einen Effekt auf die LA beschrieben, während sie für das dopaminerge und noradrenerge System keine Einflussnahme finden konnten (Juckel et al., 1996 und 1997). Das cholinerge System zeigt wie das serotonerge System eine hohe Innervation des primären akustischen Kortex. In der Literatur gibt es Hinweise dafür, dass das cholinerge System die Amplitude der akustisch evozierten P300, aber nicht die N1/P2-Komponente, moduliert (Harrison et al., 1988; Dickerson et al., 1991).

Beachtet werden sollte in diesem Zusammenhang auch, dass die Kontrolle der serotonergen Aktivität sowohl von Enzymen, die an der Synthese und dem Katabolismus des Transmitters beteiligt sind, als auch von einer Anzahl an 5-HT-Rezeptoren abhängig ist. Da auch für diese Enzyme und Rezeptoren inzwischen Polymorphismen bekannt geworden sind, muss in Betracht gezogen werden, dass sich durch genetische Variation entstandene Effekte gegenseitig beeinflussen (Marshall et al., 1999). Darüber hinaus beschränkt sich die LA nicht nur als Voraussageparameter für das Ansprechen auf SSRI bei bestimmten Patientengruppen, sondern erweitert sich auf andere Medikamente und Substanzen, die nicht nur das serotonerge, sondern auch das noradrenerge System beeinflussen (Paige et al., 1994). Von der Arbeitsgruppe um Paige wurde bei depressiven Patienten mit einer steilen LA ein besseres Ansprechen auf eine akute Therapie mit dem noradrenergen antidepressiven Medikament Bupropion beschrieben, wobei diese Beobachtung aufgrund der sehr geringen Fallzahl der Untersuchung (n=7) nicht verallgemeinert werden kann (Paige et al., 1994). Es gibt noch keine Untersuchungen mit größeren Stichproben, die Einflüsse der verschiedenen Neurotransmittersysteme unter Behandlung mit Antidepressiva und im Zusammenhang mit der LA berücksichtigen. Trotz

der Komplexität des serotonergen Systems hat sich die LA als hilfreich bei der Voraussage auf das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie mit SSRI erwiesen (Gallinat et al., 2000).

5. 4 Methodenkritik

5.4.1 EEG-Artefakte

Eines der wichtigsten Probleme in der Elektroencephalographie ist die Vermeidung und das Erkennen von Artefakten. Man kann hier patientenbezogene Artefakte und technische Störungen unterteilen. Die technischen Störungen lassen sich durch sorgfältiges Anlegen der EEG-Haube sowie Vermeidung von Elektrodendefekten und von apparativen Mängeln gering halten. Die durch die Probanden verursachten Artefakte sind schwer vermeidbar. Deshalb wurde bei der Ableitung der AEP stets darauf geachtet, dass die Versuchsbedingungen bei allen Probanden konstant waren. Äußere Störfaktoren am Ort der Ableitung wurden so gering wie möglich gehalten. Weiterhin wurden die Probanden angehalten, entspannt zu sitzen und sich möglichst wenig zu bewegen. Da bei der Ableitung der AEP vor allem reizgekoppelte Augenbewegungen und Lidschläge zu typischen Artefakten im EEG führen, die leicht zu erkennen sind, konnte für jeden Probanden bei der Auswertung der EEG-Daten die Anzahl der Artefakte bestimmt werden. Bei keinem der Probanden wurde die vorher festgelegte Anzahl überschritten, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die für die Berechnung der N1/P2-Komponente der LA verwendeten EEG-Daten nicht maßgeblich durch patientenbezogene Artefakte gestört worden sind.

5.4.2 Lautstärkeabhängigkeit

Die LA der N1/P2-Komponente ist kein unumstrittenes Konzept. Die Arbeitsgruppe um Prescott konnte zeigen, dass die LA der N1/P2-Komponente abhängig von den Elektroden, die zur Ableitung verwendet werden, teilweise erheblich variiert (Prescott et al., 1984). Die Amplituden der N1/P2-Komponente der zentralen und frontozerebralen Elektroden sind durchschnittlich stärker ausgeprägt als die der temporalen Elektroden (Carillo-de-la-Pena, 1999; Bruneau et al., 1985). In dieser Untersuchung wurden die über der Cz-Elektrode abgeleiteten Potentiale zur Berechnung der LA berücksichtigt, da sich in Untersuchungen eine besonders hohe Reteststabilität der LA über der Cz-Elektrode gezeigt hat (Carillo-de-la-Pena 1999 und 2001; Louruza et al., 1994). Die Elektroden des EEG spiegeln die Summe der dendritischen Potentiale wider, die unter den ableitenden Elektroden liegen.

Eine genaue Lokalisation der Generatoren ist mit dem EEG allerdings nicht möglich, deshalb hat die Einführung der Dipolquellenanalyse durch Scherg einen Fortschritt in der Untersuchung der AEP bedeutet (Scherg et al., 1986). Die Dipolquellenanalyse ist eine Methode, die auf mathematischem Weg und unter bestimmten Grundannahmen versucht, die Lage, Orientierung und Aktivität von Stromdipolen, die der kortikalen Aktivität zugrunde liegen, zu bestimmen. Mit der Methode gelingt es die zwei Subkomponenten der N1/P2-Komponente, von der eine im primären akustischen Kortex und eine im sekundären akustischen Kortex generiert wird, darzustellen und die LA für den primären akustischen Kortex und den sekundären akustischen Kortex zu berechnen (Hegerl et al., 1994). Da für den primären akustischen Kortex eine höhere serotonerge Innervation beschrieben wird, kann durch Dipole die LA spezifischer für dieses Areal bestimmt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde dagegen die Cz-Elektrode als Ableitungsort genommen, die nur die Summe der beiden Unterkomponenten wiedergibt und keine Trennung der beiden Komponenten zulässt. Für beide Methoden wurden in der Literatur eine ausreichend hohe Reteststabilität beschrieben und beide Methoden werden zur Bestimmung der LA benutzt. (Hegerl et al., 1988, 1994 und 2001; Carillo-de-la-Pena 1999 und 2001). Im Hinblick auf die vorliegende Untersuchung erscheint die Ableitung über der Cz-Elektrode ausreichend, um Rückschlüsse auf das serotonerge System und die LA ziehen zu können. Um spezifischere Aussagen über die serotonerge Aktivität machen zu können, wäre es hilfreich, zusätzlich noch mit Hilfe der Dipolquellenanalyse die Subkomponenten der N1/P2-Komponente zu bestimmen und getrennt die LA zu berechnen.

5.5 Schlussfolgerung

Der Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR und der LA spricht dafür, dass die LA als elektrophysiologischer Indikator der zentralen serotonergen Aktivität durch einen funktionellen Polymorphismus im serotonergen System moduliert wird. Für die Probanden mit dem homozygoten l/l-Genotyp wurde im Vergleich zu den s-Allel Trägern eine schwächere LA gefunden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen aus klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen stützt dieses Ergebnis die bisherigen Annahmen, dass eine schwache LA eine hohe zentralnervöse serotonerge Aktivität reflektiert und umgekehrt. Die Arbeit liefert somit einen weiteren Anhalt dafür, dass die Untersuchung der LA die Beurteilung des zentralnervösen serotonergen Systems ermöglicht und als valider Indikator beim Menschen eingesetzt werden kann. Einschränkend bleibt, dass ein direkter

Beweis für den Zusammenhang zwischen LA und serotonerger System bislang fehlt, weshalb im Zuge weiterer Forschungsprojekte die Spezifität der LA als Marker des serotonergen Systems untersucht werden sollte. Zu klären bleibt auch, ob mit der LA als mögliches Forschungsinstrument auch die funktionelle Bedeutung anderer genetischer Variationen im serotonerger System untersucht werden kann.