

## **2 Neurophysiologische Indikatoren zentraler Neurotransmission bei psychiatrischen Störungen**

### **2.1 Die Lautstärkeabhängigkeit (LA) als Indikator der zentralen serotonergen Neurotransmission**

Die Lautstärkeabhängigkeit (LA) der akustisch evozierten N1/P2-Komponente beschreibt die Zunahme der am Skalp gemessenen N1/P2-Amplitude durch zunehmende Tonlautstärken (Gallinat et al. 2000; Gallinat & Hegerl 1994). Diese Amplitudenzunahme wird in Form der Steigung einer Regressionsgeraden ausgedrückt (siehe Senkowski et al. 2003). Die LA wird an frontalen oder zentralen Elektroden gemessen, wo die N1/P2-Komponente die höchsten Amplituden besitzt. Alternativ kann die LA durch Dipole quantifiziert werden, die verschiedene kortikale Generatoren der N1/P2-Komponente reflektieren (siehe Kapitel 6.2). Eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen und Studien beim Menschen haben die LA mit der zentralen serotonergen Aktivität in Verbindung gebracht (Hegerl & Juckel 1993; Bruneau et al. 1986; von Knorring & Perris 1981). So wurde bei aktiven Katzen eine Verminderung der LA durch Applikation des 5HT<sub>1a</sub>-Rezeptor Agonisten 8-OH-DPAT beobachtet, während der 5HT<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonist Ketanserin zu einer Erhöhung der LA führte (Juckel et al. 1997). Eine hohe LA scheint demnach eine niedrige serotonerge Aktivität zu reflektieren und umgekehrt.

Das anatomische Bindeglied zwischen dem elektrophysiologischen Maß LA und dem Transmittersystem Serotonin wird im akustischen Kortex gesehen: Der primäre akustische Kortex ist ein wichtiger Generator der N1/P2-Komponente beim Menschen (Gallinat et al. 2002; Gallinat & Hegerl 1994; Näätänen & Picton 1987) und besitzt eine dichte serotonerge Innervation (Campbell et al. 1987; Lewis et al. 1986). Veränderungen der Signalverarbeitung ausgedrückt durch die LA wurden als Folge eines hypothetischen zentralen Regelmechanismus der sensorischen Prozessierung gedeutet (von Knorring et al. 1978; Buchsbaum 1976). Dieser Mechanismus wurde auf der Ebene des Hirnstamms vermutet (Bruneau et al. 1993; Lukas & Siegel 1977). Serotonin hat eine homeostasierende Funktion im zentralen Nervensystem (Jacobs 1990; Foote & Morrison 1987) und wirkt als Modulator neuronaler Exzitabilität kortikaler Nervenzellen (Jacobs & Azmitia 1992). Daher wurde angenommen, dass serotonerge Projektionen des Hirnstamms die frühe kortikale Signalverarbeitung, insbesondere auf der Ebene des primären akustischen Kortex, modulieren (Morrison et al. 1982) und somit die Grundlage der LA als Indikator der serotonergen Neurotransmission darstellen.

Vorteilhaft für die Verwendung der LA als Forschungsinstrument ist die hohe Retest-Stabilität von  $r=0,91$  (Gallinat 1996; Hegerl et al. 1994) und die geringe Beeinflussung durch Alter und Geschlecht bei gesunden Probanden (Gallinat 1996).

#### **2.1.1 LA bei Generalisierter Angsterkrankung (GAD)**

Eine Störung der zentralen serotonergen Innervation wird als bedeutsamer pathophysiologischer Faktor der Generalisierten Angsterkrankung (GAD) betrachtet (Lesch et al. 1996; Charney & Deutch 1996). Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen die Abnahme von Angst-assoziierten Verhaltensweisen durch chemische Zerstörung zentraler serotonerger Neurone (Briley et al. 1990) oder 5-HT Depletion (Barnes et al. 1992). In Humanstudien zeigt sich eine Zunahme von Angst und

Feindseeligkeit bei Patienten mit GAD durch die Gabe des 5-HT<sub>1</sub> und 5-HT<sub>2</sub> Rezeptor Agonisten m-Clorophenylpiperazin (Germine et al. 1992). Dennoch stellt sich anhand präklinischer Studien die Frage, ob bei GAD eine serotonerge Über- oder Unterfunktion besteht und wo sie innerhalb des Gehirns wirksam wird (Stein & Stahl 2000; Connor & Davidson 1998). Um diese Frage zu beantworten wurde die LA bei 31 unmedizierten ambulanten Patienten mit einer GAD (DSM-IV) sowie 31 alters- und geschlechtsadjustierten gesunden Probanden abgeleitet. Die Patienten wurden sorgfältig in Bezug auf Medikationsfreiheit, insbesondere die Einnahme von Benzodiazepinen (toxikologische Urinuntersuchung) untersucht. Als Hauptergebnis konnte eine signifikant niedrigere LA der Patienten im Vergleich zu den Gesunden beobachtet werden. Eine niedrige LA spricht für eine erhöhte Aktivität der serotonergen Neurotransmission bei Patienten mit einer Angsterkrankung. Die LA zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Psychopathologie, gemessen mit der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-D)(Hamilton 1959) was als Hinweis auf eine trait-Charakteristik der LA bei GAD interpretiert werden kann.

Die hier indizierte erhöhte serotonerge Neurotransmission bei GAD scheint bei erster Betrachtung nicht kompatibel mit der Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei Patienten mit dieser Diagnose (Pollack et al. 2001). Andererseits ist es eine häufige klinische Beobachtung, dass die Gabe von SSRI bei Angsterkrankung initial zu einer Verstärkung der Angst führen kann (Humble & Wistedt 1992). Es kann vermutet werden, dass eine erhöhte serotonerge Aktivität bei den untersuchten Patienten mit einer GAD ein Kompensationsmechanismus ist, der durch die Therapie mit SSRI verstärkt wird (Senkowski et al. 2003).

Eine weitere Erkrankung bei der ein serotonerger Pathomechanismus angenommen wird ist die Zwangsstörung (Baumgarten & Grozdanovic 1998; Fineberg et al. 1997). In einer aktuellen Untersuchung zur LA konnte bei einem Kollektiv von unmedizierten Patienten mit Zwangsstörung eine steilere LA gegenüber gesunden Kontrollen berichtet werden (Rupp et al. 2001), was eine verminderte serotonerge Neurotransmission andeutet. Dieses Ergebnis lässt gegenüber depressiven Patienten und Patienten mit GAD eine anders geartete serotonerge Dysfunktion vermuten.

### **2.1.2 LA bei rezidivierender depressiver Störung**

Depressive Erkrankungen werden ebenfalls mit einer Störung der serotonergen Neurotransmission in Verbindung gebracht (Rosa-Neto et al. 2004). Die Monoamin-Hypothese wurde vor 40 Jahren formuliert (Schildkraut 1965). Eine relativ konsistente Beobachtung ist die verminderte Serotonintransporter Aktivität in Thrombozyten, einem Modell des neuronalen Serotonintransporters, bei Patienten mit Depression (Owens & Nemeroff 1994). In einer  $\beta$ -CIT SPECT (single photon emission computed tomography) Untersuchung zeigte sich eine Reduktion der Transporteraktivität bei Depressiven gegenüber Kontrollen (Malison et al. 1998) und post mortem Untersuchungen zeigen eine erhöhte Dichte von postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub> Rezeptoren sowie eine veränderte Dichte serotonerger Neurone in den Raphe Kernen bei depressiven Patienten gegenüber Gesunden (Baumann et al. 2002; Baumann & Bogerts 2001; Yates et al. 1990; Stanley & Mann 1983). Eine neuere Untersuchung mit der PET (Positronen Emissions Tomographie) zeigte in vivo

vergleichbare Daten (Biver et al. 1997), die als adaptive Reaktion auf vermindertes synaptisches Serotonin interpretiert werden können.

In einer Untersuchung bei 29 Patienten mit rezidivierender depressiver Störung wurde die LA untersucht. Die Patienten waren mindestens zwei Tage unmediziert hinsichtlich antidepressiv wirkender Pharmaka. Im Vergleich zu 29 alters- und geschlechtsadjustierten gesunden Kontrollen zeigte sich zumindest für die Gruppe der non-Responder auf eine Therapie mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) eine signifikant verminderte LA (Gallinat et al. 2000). Die Responder unterschieden sich nicht von den Gesunden. Das Ergebnis ähnelt dem bei Patienten mit GAD, da die niedrigere LA bei einem Teil der depressiven Patienten eine erhöhte serotonerge Neurotransmission indiziert.

### **2.1.3 LA bei Schizophrenie**

Neben dopaminergen Störungen besteht bei Schizophrenie auch eine gute Evidenz für die Störung des serotonergen Systems. Im Vergleich zu Gesunden wurde in post mortem Untersuchungen bei schizophrenen Patienten eine Veränderung des serotonergen Systems beschrieben (Harrison 1999; Abi-Dargham et al. 1997). Weitere Hinweise wurden durch Messung der Konzentration von Metaboliten (van Veelen & Kahn 1999) genetische Untersuchungen (Eastwood et al. 2001; Mowry & Nancarrow 2001) und Neuroimaging Studien gefunden (Ngan et al. 2000; Joyce et al. 1993). Darüber hinaus können Substanzen mit direkter oder indirekter agonistischer Wirkung auf den 5-HT<sub>2</sub> Rezeptor psychotische Symptome induzieren (Buchsbaum et al. 1977). Eine erhöhte synaptische Freisetzung von Serotonin wurde auch als möglicher Pathomechanismus der schizophrenen Erkrankung vermutet (Meltzer 1991).

Um Veränderungen der serotonergen Neurotransmission bei Schizophrenie zu untersuchen, wurde die LA bei 25 schizophrenen Patienten ohne neuroleptische Medikation sowie bei 25 alters- und geschlechtsadjustierten gesunden Kontrollen abgeleitet (Juckel et al. 2003). In dieser Untersuchung zeigte sich eine signifikant niedrigere LA bei den Patienten gegenüber den Kontrollen. Das Ergebnis ist vereinbar mit der Vermutung einer verstärkten serotonergen Neurotransmission als einem der pathogenetischen Faktoren der Schizophrenie. Bis auf Untersuchungen der Intensitätsabhängigkeit visuell evozierter Potentiale bei Schizophrenie (z.B. (Buchsbaum et al. 1986; Buchsbaum & Silverman 1968)), gibt es keine vergleichbaren Studien. Ähnlich den Studien zu GAD und Depression (s.o.) fand sich keine Korrelation der LA mit einem klinischen Parameter oder der aktuellen Psychopathologie. Dies kann als weiterer Hinweis für den Trait Charakter der LA interpretiert werden und spricht zusammen mit der hohen Retest-Stabilität für die Robustheit des Parameters.

## **2.2 Die akustisch evozierte P300-Komponente als Indikator zentraler Neurotransmission**

Die akustisch evozierte P300-Komponente ist ein positives ereigniskorreliertes Potential (EKP) welches 300 ms nach einem aufgabenrelevanten Ton (Target) vor allem an frontalen und parietalen Ableitpunkten gemessen wird. Die P300 wird klassischerweise mit einem oddball Paradigma evoziert, in welchem der Proband in einer Reihe von häufig präsentierten Tönen auf das Auftreten eines selteneren

Tones durch Mitzählen oder Tastendruck reagiert (Gallinat et al. 2001). Der seltene Ton kann sich vom häufigen Ton (Standard) beispielsweise durch Frequenz, Dauer oder Lautstärke unterscheiden.

Aus der kognitiven Perspektive betrachtet, setzt die Durchführung des oddball Paradigmas die sensorische Repräsentierung der Stimuli, die Klassifikation der Stimuli, Aufmerksamkeit, kognitive Verarbeitungsprozesse, Auswahl der Reaktion und eine motorische Antwort voraus (Gallinat et al. 2001; Kramer & Strayer 1988). Der notwendige Vergleich zwischen aktuellem und vorangegangenen Ton stellt hier eine Leistung des Arbeitsgedächtnis (working memory) dar (Donchin 1981). Die P300 reflektiert somit fundamentale kognitive Prozesse.

Aus der biologischen Perspektive betrachtet zeigen sich Hinweise auf die Modulation der P300 durch verschiedene Transmitter und Neuromodulatoren. EKP wie die P300 entstehen durch die Summierung von exzitatorischen (EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP). Vor allem EPSP werden durch synaptische Aktivität am apikalen Dendritenbaum erzeugt (Zschocke 1995) und sind durch Glutamat vermittelt (Kandel & Siegelbaum 2000). Über den NMDA-Rezeptor werden längere EPSP (10-100 ms) erzeugt, die die Grundlage später und langdauernder EP bilden (Javitt et al. 1995; Hollmann & Heinemann 1994; Ehlers et al. 1992). Durch tierexperimentelle Untersuchungen wurde gezeigt, dass NMDA-Antagonisten (MK-801) zu einer Amplitudenminderung der P3-Komponente führen (Ehlers et al. 1992). Auch bei Gesunden Probanden konnte eine Verminderung der P300 Amplitude durch Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin nachgewiesen werden (Oranje et al. 2000). Somit ist Glutamat ein bedeutsamer Botenstoff in der Modulation der P300.

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf den Einfluss anderer Botenstoffe. So zeigen pharmakologische Untersuchungen bei Gesunden, dass die Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptors (Hansenne & Anseau 1999) oder die Suppression des cholinergen Systems (Meador et al. 1989; Meador et al. 1988; Meador et al. 1987) zu einer Verminderung der Amplitude der P300 führt. Die Bedeutung des Dopaminsystems ist vor allem in Bezug auf die Aktivität des Frontalhirns untersucht worden (Egan et al. 2001; Castner et al. 2000). Da das Frontalhirn wichtige Generatoren der P300 enthält (s.u.) und vor allem die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses als Bestandteil des oddball Paradigmas (Donchin 1981) mit frontaler Aktivität assoziiert sind, besteht eine Verbindung zwischen der P300 und dem Dopaminsystem.

In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass die P300 im Gegensatz zur N1 durch eine Vielzahl von Generatoren erzeugt wird (Gallinat et al. 2001). Durch intrazerebrale Ableitungen beim Menschen wurden 13 Generatoren in jeder Hemisphäre identifiziert, von denen 8 zusätzlich durch eine lokale Polaritätsumkehr charakterisierbar waren (Baudena et al. 1995; Halgren et al. 1995a; Halgren et al. 1995b). Zu den Hauptgeneratoren im hinteren Teil des Gehirns zählen der posteriore Gyrus cinguli, der Gyrus supramarginalis und das posteriore Planum temporale (Halgren et al. 1995a). Im vorderen Teil des Gehirns ist der anteriore Gyrus cinguli (ACC), der Gyrus rectus und der dorsolaterale präfrontale Kortex beteiligt (Baudena et al. 1995). Mesiotemporal ist vor allem die Hippokampusformation bedeutsam (Halgren et al. 1995b; McCarthy et al. 1989; Halgren et al. 1986; Halgren et al. 1983). Die Vielzahl der Generatoren findet ihren Ausdruck in einer weiten topographischen Verteilung der P300 am Skalp. Um den

Beitrag der verschiedenen generierenden Areale zu erfassen, wurde die P300 häufig an frontalen (Fz) und parietalen Elektroden (Pz) gemessen. Die frontale P300 zeigt hierbei häufig eine frühere Latenz, eine kleinere Amplitude und einen unterschiedlichen Bezug zu Alter und Geschlecht (Ruchkin et al. 1987). Vor allem für die frontal ableitbare P300 finden sich Assoziationen mit der dopaminergen Neurotransmission (Gallinat et al. 2003a)(siehe Kapitel 5.3).

Trotz der Vielzahl kortikaler Generatoren ist die Test-Retest Korrelation der am Skalp messbaren P300 Amplitude mit  $r=.50$  bis  $r=.80$  hoch (Segalowitz & Barnes 1993; Karniski & Blair 1989; Fleck & Polich 1988) und wurde auch für lange Zeiträume (22 Monate;  $r=.62$ ) beobachtet (Segalowitz & Barnes 1993). Bei schizophrenen Patienten ist die Reliabilität etwas geringer (Mathalon et al. 2000), was durch Veränderungen der Psychopathologie und die Pharmakotherapie erklärbar ist (Gallinat et al. 2001).

### **2.2.1 Die P300 Komponente bei Schizophrenie**

Die akustisch evozierte P300-Komponente zählt zu den am besten untersuchten biologischen Parametern bei Schizophrenie überhaupt. In verschiedenen Kollektiven von schizophrenen Patienten sowie mit unterschiedlichen oddball Paradigmen wurde konsistent eine verminderte Amplitude der P300 bei Pz, der Elektrode mit der höchsten Amplitude der P300, gegenüber gesunden Kontrollen beobachtet (Gallinat et al. 2004; Gallinat et al. 2003a; Gallinat et al. 2001). Die an frontalen Elektroden gemessene P300 ist weniger konsistent vermindert. Bei einem unmedizierten Kollektiv von 15 schizophrenen Patienten wurde frontal eine verminderte Aktivität beobachtet (Gallinat et al. 2004), während ein anderes Kollektiv keine Veränderung der frontalen P300 zeigte (Gallinat et al. 2001). In einer Untersuchung mit einer relativ hohen Fallzahl von schizophrenen Patienten ( $n=49$ ) konnte eine signifikant verminderte frontale P300 bei Fz gegenüber gesunden Kontrollen ( $n=170$ ) beobachtet werden (Gallinat et al. 2003a). Somit ist die frontal gemessene P300 bei Schizophrenie deutlich weniger verkleinert als die parietal gemessene Amplitude. Da frontale Generatoren wie der dorsolaterale präfrontale Kortex und der anteriore Gyrus cinguli (ACC) zur Generierung beitragen (Halgren et al. 1998) und diese Strukturen einerseits für die Negativsymptomatik bedeutsam sind (Weinberger & Berman 1996) und andererseits durch die dopaminerge Neurotransmission moduliert werden (siehe Kapitel 5.3)(Goldman-Rakic 1996), ist die frontale P300 für die Schizophrenieforschung dennoch von besonderem Interesse.

### **2.3 Oszillationen aus dem Gamma-Frequenzspektrum**

Die bei einem oddball Paradigma notwendigen Prozesse – von der sensorischen Repräsentierung der Stimuli bis hin zur motorischen Antwort – stellen parallel ablaufende Vorgänge da, die aufeinander abgestimmt werden müssen. Diese Interaktion wurde neurophysiologisch mit dem Begriff des „binding“ belegt (Singer & Gray 1995). Es wird angenommen, dass die Integration der Aktivität verschiedener zerebraler Areale durch synchrone Oszillationen in verschiedenen Frequenzbändern des EEG stattfindet. Synchrone elektroenzephalographische Aktivität wurde mit kortikaler Informationsverarbeitung in Beziehung gesetzt (Bressler et al. 1993). Vor allem Aktivität aus dem Gamma-Frequenzspektrum (30-80 Hz) wurde mit der Integration kortikaler Prozesse assoziiert (Senkowski & Herrmann 2002; Basar-

Eroglu et al. 1996; Joliot et al. 1994). Da die Aktivität im Gamma-Band vor allem im Kontext mit kognitiven und sensorischen Vorgängen auftritt, wird im folgenden von Gamma-Band Antwort (GBA) gesprochen. Die GBA wird insbesondere von inhibitorischen kortikalen Interneuronen bestimmt (Gray & McCormick 1996; Whittington et al. 1995). Durch die glutamaterge Aktivierung von Interneuronen kann die GBA verstärkt werden, was über den GABAergen Mechanismus der Interneurone vermittelt wird (Jefferys et al. 1996; Traub et al. 1996). Daher ist die GBA möglicherweise ein vielversprechender Kandidat für die Abschätzung der glutamatergen- und GABAergen Neurotransmission. Dieser Zusammenhang wird aktuell durch die Anwendung der Magnetresonanz Spektroskopie (MRS) zur Messung des zerebralen Glutamats (Schubert et al. 2004) zusammen mit elektrophysiologischen Untersuchungen durchgeführt.

### **2.3.1 Gamma-Aktivierung bei Schizophrenie**

Bei 15 unmedizierten schizophrenen Patienten sowie gesunden Kontrollen, adjustiert für Alter und Geschlecht, wurde die GBA gemessen. Als Aufgabe wurde ein akustisches oddball Paradigma verwendet. Die Reizantwort auf die Standard-Stimuli mit einer Latenz von 20-100ms, welche die Aktivität des akustischen Kortex reflektieren, zeigt keine Gruppenunterschiede. Dies deutet auf eine normale Aktivität des akustischen Kortex bei schizophrenen Patienten in diesem experimentellen Design hin. Demgegenüber fand sich eine signifikant verminderte evozierte GBS mit später Latenz (220-350ms) bei den Targets (Gallinat et al. 2004). Dieses Defizit zeigte sich über frontalen Arealen auf der rechten Seite, was mit der Hypothese einer frontalen Dysfunktion bei schizophrenen Patienten vereinbar ist. Eine verminderte frontale GBS bei schizophrenen Patienten könnte demnach ein Hinweis auf eine verminderte glutamaterge oder GABAerge Neurotransmission sein. Dies ist gut vereinbar mit zahlreichen Hypothesen zu einer Störung des Glutamatsystems bei Schizophrenie (Carlsson et al. 1999; Olney & Farber 1995; Benes 1995a; Kornhuber & Fischer 1982). Ebenso wurden in den letzten Jahren Hinweise auf Veränderungen der GABAergen Neurotransmission bei Schizophrenie publiziert (Benes et al. 1997; Benes 1995b; Benes et al. 1992). Ob die Gamma Aktivität ein verwertbarer Indikator der glutamatergen und GABAergen Neurotransmission bei Schizophrenie darstellt, wird in einer aktuellen Untersuchung zur MR Spektroskopie bei schizophrenen Patienten überprüft.