

7 Übergreifende Diskussion

Die Abbildung zentraler Neurotransmission ist zentraler Bestandteil der Erforschung physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge im Gehirn des Menschen. Zur Erreichung dieses Zieles ist die Entwicklung von Messverfahren notwendig, die als Surrogatparameter der zentralen Neurotransmission dienen können. Dies ist in der vorliegenden Arbeit in Form von Funktionsparametern aus dem elektrophysiologischen Bereich angewendet worden. Die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten N1/P2-Komponente ist als Indikator der zentralen serotonergen Neurotransmission ein vielversprechendes Instrument vor allem in der Erforschung der Depression, Angst- und Zwangserkrankung. Die vorgestellten Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Patienten mit Depression, Angsterkrankungen und Schizophrenie eine Störung der serotonergen Neurotransmission gegenüber gesunden Kontrollen vorliegt (Senkowski et al. 2003; Juckel et al. 2003; Gallinat et al. 2000). Diese Störungen sind bereits früher vermutet worden und in der Pharmakotherapie spielen Substanzen mit serotonerger Wirkkomponente eine wichtige Rolle (Möller et al. 1998).

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, dass die Lautstärkeabhängigkeit bei depressiven Patienten ein Prädiktor des Therapieerfolges unter selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ist (Gallinat et al. 2000). Hierdurch kann bei weiterer Forschung und Replikation der Ergebnisse die Therapie der Depression verbessert werden, da durch Kenntnis der individuellen Pathophysiologie der Depression das Antidepressivum mit dem am besten geeigneten Wirkmechanismus zur Anwendung gebracht werden kann. Diese ist ein medizinischer Gewinn für den Patienten da die lange Latenzphase von mehreren Wochen bis zum Wirkeintritt reduziert werden kann. Außerdem ist die kürzere Behandlungsdauer medizinökonomisch sehr bedeutsam. Kritisch ist anzumerken dass die Vorhersagegenauigkeit mäßig ist und dementsprechend der zu erwartende Benefit gegenüber einer Therapieentscheidung nach herkömmlichen Kriterien begrenzt bleibt. Weiterhin ist die Datenlage zur Frage ob bei vorhergesagter Non-Response auf SSRI die Auswahl einer noradrenergen Substanz eine Response impliziert noch sehr gering. Darüber hinaus ist die Spezifität des Prädiktors dadurch eingeschränkt, dass eine Behandlung mit SSRI keine Veränderung der Lautstärkeabhängigkeit bewirkt, obwohl dies bei einem Indikator der serotonergen Neurotransmission zu erwarten wäre (Gallinat et al. 2000). Diese Veränderung konnte jedoch im Rahmen einer Behandlung von schizophrenen Patienten mit einem Serotonin-aktiven Antipsychotikum dargestellt werden (Juckel et al. 2003). Die diskrepanten Ergebnisse sind zur Zeit nicht erklärbar, allerdings könnte eine Modulation der Lautstärkeabhängigkeit mit einer gewissen Latenz die Ursache für die Ergebnisse sein. Dies ist in weiteren Studien zu überprüfen. Außerdem sollte in weiteren Untersuchungen erforscht werden, ob durch Modulation der physikalischen Stimulusparameter wie Lautstärke, Stimulusdauer, Stimulusanzahl, Aufmerksamkeit u.a. die Lautstärkeabhängigkeit in der Spezifität und Sensitivität verbessert werden

kann. Hierzu gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen, insbesondere keine bezüglich der Therapieresponse auf SSRI.

Von aktueller Bedeutung ist die Assoziation der Lautstärkeabhängigkeit mit genetischen Variationen des Serotonintransporters, die in einer großen Gruppe von gesunden Probanden beobachtet werden konnte (Gallinat et al. 2003b). Dieser Zusammenhang ist von Interesse, da die Funktion eines bestimmten Polymorphismus beim Menschen in vivo durch eine Funktionsmessung abgebildet werden konnte. Eine solche Funktionsdarstellung ist für die weitere Erforschung des Serotoninsystems, insbesondere seiner genetischen Variationen hilfreich. Dieser Aspekt der Gen-Funktionsforschung ist vor allem für psychiatrische Erkrankungen wichtig, da sie in der Regel einen polygenetischen Hintergrund besitzen (Gottesman & Gould 2003), der die Erforschung einzelner Funktionseinheiten und Funktionskreise des ZNS notwendig macht (Gallinat et al. 2003a).

Das damit beschriebene Prinzip der Endophänotyp-Forschung, also Untersuchung biologischer Krankheitsmarker oder Funktionsparameter die eine Vererblichkeit besitzen, ist ein aktuell häufig verwendetes Forschungsinstrument in der Psychiatrie (Gallinat et al. 2005; Egan et al. 2003; Gallinat et al. 2003a; Gallinat et al. 2003b; Egan et al. 2001). Bei Endophänotypen wird eine größere Nähe zum Gen postuliert als dies bei Verhalten oder gar psychiatrischen Störungen der Fall ist (Gottesman & Gould 2003). In Bezug auf die Lautstärkeabhängigkeit kann diese Annahme bestätigt werden da der Promoter Polymorphismus des Serotonintransporters mit dem biologischen Endophänotypen Lautstärkeabhängigkeit assoziiert ist, nicht jedoch mit der Verhaltensebene, nämlich ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften (Lang et al. 2004). Dies kann folgendermaßen interpretiert werden. Die Assoziation zwischen Lautstärkeabhängigkeit und dem Serotonintransporter Polymorphismus zeigt eine funktionall relevante Modulation der serotonergen Neurotransmission an. Die serotonerge Neurotransmission ist ein bedeutender Faktor für ängstliche Persönlichkeitseigenschaften sowie für Angsterkrankungen und Depression. Der Serotonintransporter Polymorphismus ist in einem vergleichbar großen Kollektiv jedoch nicht signifikant mit den ängstlichen Persönlichkeitseigenschaften assoziiert gewesen. Es kann vermutet werden, dass Umwelteinflüsse den Effekt des Gens auf der Verhaltensebene verwässert haben. In diesem Zusammenhang ist kritisch zu bemerken, dass ein Endophänotyp mit einem direkteren Bezug zu ängstlichem Verhalten der Lautstärkeabhängigkeit vorzuziehen wäre. So ist beispielsweise die Aktivität der Amygdala, die mit der Prozessierung von Angst und ängstlichem Verhalten verknüpft ist, durch fMRT Untersuchungen darstellbar und kann auf Beeinflussung durch den Serotonintransporter Polymorphismus hin untersucht werden. Eine solche Untersuchung ist von Hariri et al. durchgeführt worden (Hariri et al. 2002) und schafft einen engeren Bezug zwischen dem Serotoninsystem, zerebraler Prozessierung von Angst und der Verhaltensebene. Die Lautstärkeabhängigkeit besitzt jedoch demgegenüber den Vorteil einer direkteren Widerspiegelung der zentralen serotonergen Aktivität.

Die Eigenschaften eines Endophänotypen finden sich ebenso für die akustisch evozierte P300 Komponente, die als weiteres wichtiges Untersuchungsinstrument in dieser Arbeit verwendet wurde. Im Hinblick auf die Assoziation mit zentralen Neurotransmittersystemen besitzt die P300 keine so enge Beziehung zu einem bestimmten Transmittersystem wie die Lautstärkeabhängigkeit (Gallinat et al. 2001; Frodl-Bauch et al. 1999a). Allerdings zeigte sich in einer eigenen Untersuchung eine Verknüpfung zur dopaminergen Neurotransmission, insbesondere für die frontal abgeleitete P300 Komponente (Gallinat et al. 2003a). Der eigentliche Vorteil der P300 ist jedoch die konsistent beschriebene Verminderung der Amplitude bei Schizophrenie, so dass die P300 zu den robustesten biologischen Krankheitsmarkern in der Psychiatrie überhaupt gezählt werden kann (Gallinat et al. 2004; Gallinat et al. 2003a; Gallinat et al. 2001; Frodl-Bauch et al. 1999b). Gegenüber der N1/P2-Komponente besitzt die P300 deutlich mehr kortikale Generatoren, insbesondere im Frontallappen. Dies ist für die Erforschung der Schizophrenie von besonderer Bedeutung, da Störungen der Frontallappenfunktionen einen wichtigen pathophysiologischen Aspekt dieser Erkrankung darstellen (Gallinat et al. 2003a; Gallinat et al. 2002; Gallinat et al. 2001). Gegenüber den bildgebenden Verfahren wie fMRT, PET und SPECT ist die topographische Zuordnung der P300 zu ihren generierenden Strukturen deutlich schwieriger. Dennoch ist durch Quellenlokalisationsverfahren eine Aussage über die beteiligten zerebralen Strukturen möglich und somit eine relativ spezifische Untersuchung des Frontallappens durchführbar. Von besonderem Vorteil ist die leichte Durchführbarkeit und die Möglichkeit der Untersuchung von großen Kollektiven. Dieser Vorteil macht die P300 und andere elektrophysiologische Verfahren zu idealen Instrumenten in der Endophänotyp-Forschung psychiatrischer Erkrankungen. Vor allem die aktuelle Erforschung der genetischen Bedingungskonstellationen von Frontalhirnleistungen wird durch die P300 erleichtert. In diesem Zusammenhang ist die Assoziation zwischen der frontalen P300 und der genetischen Variante der COMT bedeutsam und verdeutlicht die besondere Rolle des Dopaminsystems für die Aktivität des Frontallappens. Dieses Beispiel zeigt, dass durch die Bestimmung einzelner genetischer Varianten die Bedeutung und die Störungen einzelner Transmittersysteme für die Aktivität bestimmter Hirnareale und Funktionskreise untersucht werden kann.

In diesem Zusammenhang ist es günstig, dass die Amplitudenhöhe der P300 im Verlauf der Erkrankung kaum durch die Pharmakotherapie oder die aktuelle Psychopathologie beeinflusst wird (Gallinat et al. 2003a; Gallinat et al. 2001). Dies ist vereinbar mit der Beobachtung, dass auch die kognitiven Leistungsdefizite bei schizophrenen Patienten wenig durch den Krankheitsverlauf und der aktuellen Psychopathologie verändert werden. Die zeitliche Stabilität ist ebenso wie die Vererbbarkeit ein Merkmal des Endophänotypen und legt nahe, dass dieser Parameter einen elementaren und biologisch determinierten Aspekt der Pathophysiologie der Erkrankung widerspiegelt.

Im Vergleich zur Lautstärkeabhängigkeit besitzt die P300 keine prädiktive Funktion in der Pharmakotherapie der Schizophrenie. Es konnte gezeigt werden dass der

Verlauf der schizophrenen Erkrankung unabhängig von der Amplitudenhöhe der P300 zu Therapiebeginn war (Gallinat et al. 2001). Andere Untersucher beschrieben bei Patienten mit kleiner P300 eine ungünstige Entwicklung von Positivsymptomen (Ford et al. 1994) und das häufigere Entstehen von Spätdyskinesien. Die Diskrepanz der Ergebnisse kann durch die unterschiedlichen Messzeitpunkte, verschieden lange Follow-up Zeiträume und messmethodische Unterschiede bedingt sein. Darüber hinaus werden die der P300 zugrunde liegenden neurophysiologischen Prozesse erst langsam verstanden. So findet sich im Zeitbereich der P300-Komponente induzierte Gamma Oszillationen deren Bedeutung in der Integration verschiedenen kortikaler Areale gesehen wird (Gallinat et al. 2004). Diese Integration ist elementarer Bestandteil aller Verarbeitungsprozesse in denen sequentiell verschiedene zerebrale Leistungen koordiniert werden müssen. Bei einem einfachen oddball Paradigma müssen beispielsweise die sensorische Wahrnehmung, die Stimulusdiskriminierung, die motorische Planung und Reaktion aufeinander abgestimmt werden. Gerade die gestörte Interaktion zwischen kortikalen Arealen sind nach aktuellen Berichten (Ford et al. 2002; Steel et al. 2001) ein wichtiger Aspekt der schizophrenen Pathophysiologie und möglicherweise die Grundlage der verminderten Amplitude evozierter Potentiale einschließlich der P300. Die weitere Untersuchung der zugrunde liegenden Physiologie evozierter Aktivität ist somit wichtig für das Verständnis dysfunktionaler Zustände.

Besondere Bedeutung haben hierbei Quellenlokalisationsverfahren, die die am Skalp gemessenen Potentiale den zugrunde liegenden Generatoren zuordnen. Quellenlokalisationsverfahren sind in der Lage den Nachteil geringer topographischer Auflösung elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren auszugleichen. Die topographische Zuordnung von elektrophysiologischer Aktivität ist ein großer Vorteil im Hinblick auf die Zuordnung kortikaler Aktivität zu bestimmten Neurotransmittersystemen (Senkowski et al. 2003; Gallinat et al. 2002; Gallinat et al. 2001; Gallinat et al. 2000; Gallinat & Hegerl 1994). Für das Serotoninsystem ist die Separierung der Aktivität des primären akustischen Kortex wichtig, da dieses Areal dicht durch serotonerge Fasern innerviert ist. Es ist in dieser Arbeit dargestellt worden, dass Dipolquellenanalyse die Interpretierbarkeit evozierter Potentiale verbessert und die Reliabilität kortikaler Aktivität erhöht wird (Gallinat et al. 2002). Diese Verbesserungen sind wichtig für die Verwendung der evozierten Aktivität als Endophänotyp und für die Beurteilung von Funktionsstörungen bestimmter Hirnteile bei psychiatrischen Erkrankungen. Die kombinierte Anwendung der hauptsächlich verwendeten Minimum Norm Verfahren und der Dipolquellenanalyse hat in diesem Zusammenhang mehrere Vorteile. Die Anzahl relevanter Generatoren kann mittels Minimum Norm Verfahren abgeschätzt werden, ohne dass der Untersucher Vorannahmen hierzu treffen muss. Diese Information kann dann zur Bestimmung der Zahl stationärer Dipole herangezogen werden. Mit dem Dipolmodell kann dann eine weitere Zerlegung der einzelnen Generatoren in funktionelle Subkomponenten erfolgen (Gallinat et al. 2002). Hierbei wird die Orientierung der Aktivität ausgenutzt. Durch dieses Vorgehen kann schließlich die Information zu Anzahl, Lokalisation und funktioneller Bedeutung der Generatoren erhoben werden. Darüber hinaus ist eine exakte zeitliche Darstellung der Aktivität der Generatoren möglich sowie eine leichte Quantifizierbarkeit (Gallinat et al. 2004). Auf diese Weise ist es möglich, die hohe

zeitliche Auflösung des EEG mit einer suffizienten topographischen Auflösung zu kombinieren, um Assoziationen zur Aktivität zentraler Neurotransmission zu erforschen.

Kritisch anzumerken ist die relativ geringe topographische Auflösung der Verfahren, die in der Regel nicht die Genauigkeit anderer bildgebender Verfahren wie dem fMRT erreichen. Darüber hinaus können die berechneten Aktivitäten falsch lokalisiert sein. Dies ist beispielsweise häufiger dann der Fall wenn die Aktivität über große kortikale Areale verteilt ist. Sowohl das Minimum Norm Verfahren als auch das Dipolverfahren zeigt die Tendenz einer Lokalisation im geometrischen Zentrum der Aktivität und somit eine zu tiefe und zu punktförmige Positionierung der Quellen (Gallinat et al. 2002; Gallinat 1996). Aus diesem Grund ist bei der Interpretation von Lokalisationslösungen stets die anatomische und physiologische Plausibilität aus anderen Untersuchungsverfahren heranzuziehen. In diesem Fall ist jedoch der Vorteil der hohen zeitlichen Auflösung elektrophysiologischer Aktivität voll ausnutzbar. Hierdurch ist die zeitliche Sequenz und auch die Interaktion von kortikalen Arealen und neuronalen Funktionskreisen besser darstellbar als mit allen anderen bildgebenden Verfahren.

Im Ausblick sollen weitere elektrophysiologische Parameter hinsichtlich ihrer Tauglichkeit als Indikatoren zentraler Neurotransmitteraktivität entwickelt werden. Hier sind vor allem die frontale Theta-Tätigkeit als Indikator der cholinergen Aktivität und die Gamma Tätigkeit als Korrelat der Glutamatergen und GABAergen Neurotransmission von Interesse. Durch Quellenlokalisationsverfahren soll die Reliabilität und Validität dieser Parameter weiter verbessert werden. Die Kombination elektrophysiologischer Messungen mit der funktionellen MR Tomographie kann durch genauere Bestimmung der aktivierten Areale die Spezifität der elektrophysiologischen Parameter erhöhen. Durch die Überprüfung von Assoziationen zwischen elektrophysiologischen Parametern und Kandidatengenenen aus diesen Neurotransmittersystemen sollen neue Indikatoren bestimmt werden.