

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit  
akustisch evozierter Potentiale und dem 5-HTTLPR

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Isabell Becker

aus St. Ingbert

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med J. Gallinat  
2. Prof. Dr. med. U. Hegerl  
3. Prof. Dr. med. F. M. Reischies

Datum der Promotion: 07.12.2007

---

<b>1 EINFÜHRUNG UND GRUNDLAGEN</b>	<b>6</b>
1.1 Das serotonerge System	6
1.1.1 Biosynthese und Metabolismus von Serotonin	6
1.1.2 Das serotonerge System und psychiatrische Erkrankungen	7
1.2 Der Serotonintransporter (5-HTT)	8
1.2.1 Das Serotonintransportergen	9
1.3 Polymorphismen im Serotonintransportergen	9
1.3.1 Experimentelle Untersuchungen zum Polymorphismus im Serotonintransportergen (5-HTTLPR)	11
1.3.2 Klinische Untersuchungen zum 5-HTTLPR	11
1.3.3 Bedeutung des 5-HTTLPR für die Pharmakotherapie	13
1.4 Akustisch evozierte Potentiale	15
1.4.1 Elektrogenese der akustisch evozierten Potentiale	17
1.4.2 Die N1/ P2-Komponente akustisch evozierter Potentiale	18
1.4.2.1 Generatoren der N1/P2- Komponente	18
1.4.2.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die N1/P2-Komponente	19
1.5 Die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente (LA)	19
1.5.1 Die Lautstärkeabhängigkeit und das serotonerge System	21
1.5.2 Klinische Bedeutung der Lautstärkeabhängigkeit	22
<b>2 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG</b>	<b>23</b>
2.1 Relevanz der Untersuchung	24
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>26</b>
3.1 Vorstellung und Planung der Untersuchung	26
3.2 Beschreibung der Stichprobe	26
3.2.1 Rekrutierung	26
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.2.3 Präsentation der Stichprobe	27
3.3 Untersuchungsablauf	27
3.3.1 Ableitung der akustisch evozierten Potentiale	28
3.3.2 Berechnung der Lautstärkeabhängigkeit	29
3.4 Genotypisierung	30
3.4.1 Extraktion der DNA aus Vollblut	30

INHALTSVERZEICHNIS	4
3.4.2 Bestimmung des 5-HTTLPR mittels PCR	31
3.5 Statistik	32
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
4.1 Auswertung der Genotypenverteilung des 5-HTTLPR	33
4.1.1 Deskription der demographischen Daten des 5-HTTLPR in der Stichprobe	33
4.1.2 Vergleich mit anderen Studien	34
4.2 Die N1/P2-Komponente	35
4.2.1 Mittlere Latenz der N1-Komponente und der P2-Komponente	35
4.2.2 Amplitudenmodelle	36
4.3 Auswertung der Lautstärkeabhängigkeit	38
4.3.1 Deskriptive Statistik	38
4.3.2 Geschlechtseffekt	39
4.3.3 Alterseffekt	40
4.5 Zusammenhang zwischen den Genotypen des 5-HTTLPR und der Lautstärkeabhängigkeit	41
<b>5 DISKUSSION</b>	<b>43</b>
5.1 Verteilung der Genotypen und der Allele in der Stichprobe	43
5.2 Geschlechts- und Alterseffekt	43
5.3 Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit und den drei Genotypen des 5-HTTLPR	43
5.4 Methodenkritik	52
5.4.1 EEG-Artefakte	52
5.4.2 Lautstärkeabhängigkeit	52
5.5 Schlussfolgerung	53
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>55</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
<b>8 ANHANG</b>	<b>74</b>
8.1 Abkürzungsverzeichnis	74
8.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	76

---

8.3 Lebenslauf	77
8.4 Danksagung	78

---

## 8 ANHANG

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASF	Amplituden Stimulus Funktion
ATD	Acute Tryptophan Depletion
BESA	Brain Electric Source Analysis
cDNA	codierende DNA
DNA	Dinucleotidaminoacid
DRN	dorsale Raphe Nucleae
EEG	Elektroencephalographie
EKP	ereigniskorrelierte Potentiale
EPSP	exzitatorische postsynaptische Potentiale
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IPSP	inhibitorische postsynaptische Potentiale
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin; Serotonin
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	5-HTT gene-linked polymorphic region
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-Dipropylaminotetralin
LA	Lautstärkeabhängigkeit
LORETA	Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
MAO	Monoaminoxidase
MEG	Magnetenzephalogramm
mRNA	messenger RNA
o.g.	oben genannt
PET	Positronen Emissions Tomographie
PCR	Polymerase Chain Reaction
RNA	Ribonukleinsäure
SCID	Structured Clinical Interview für DSV-I
SD	Standardabweichung
SEP	somatosensibel evozierten Potentiale
SERT	plasmamembranständige Serotonintransporter
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomography
SPL	Sound pressure level

---

SSRI	Selective Serotonin Wiederaufnahme Hemmer
Trp	Tryptophan
VARETA	Variable Resolution Electromagnetic Tomography
VEP	visuell evozierte Potentiale
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **8.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

<u>Abbildung 1:</u>	16
Schematische Darstellung der akustisch evozierten Potentiale (AEP). Zeitbereich in logarithmischer Darstellung (aus: Hegerl, 1998: S.96).	
<u>Abbildung 2:</u>	36
N1/P2-Amplitude für die 5 Tonintensitäten an der Fz-Elektrode.	
<u>Abbildung 3:</u>	37
N1/P2-Amplituden für die fünf Tonintensitäten an der Cz-Elektrode.	
<u>Abbildung 4:</u>	37
N1/P2-Amplituden für die fünf Tonintensitäten an der Pz-Elektrode.	
<u>Abbildung 5:</u>	38
LA der N1/P2-Amplitude an der Cz-Elektrode bei Männern und Frauen.	
<u>Abbildung 6:</u>	40
Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Amplitude in Abhängigkeit des Alters.	
<u>Abbildung 7:</u>	42
Darstellung der Mittelwerte der LA der N1/P2-Komponente der drei Genotypen des 5-HTTLPR.	
 <u>Tabelle 1:</u>	 33
Verteilung der Genotypen und Durchschnittsalter in Jahren und Standardabweichung (SD) bei Männern und Frauen.	
<u>Tabelle 2:</u>	34
Vergleich der Genotypverteilung und Allelfrequenzen der vorliegenden Untersuchung mit den Ergebnissen von anderen Studiengruppen.	
<u>Tabelle 3:</u>	35
N1/P2-Amplitude (in $\mu\text{V}$ ) der fünf Tonintensitäten an der Cz-Elektrode für die drei Genotypen des 5-HTTLPR.	
<u>Tabelle 4:</u>	38
Deskriptive Statistik der Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente der gesamten Stichprobe und der einzelnen Gruppen der Genotypen.	
<u>Tabelle 5:</u> Post-Hoc-Test (Scheffe´-Prozedur) zeigt Kontraste zwischen den Gruppen an.	41



---

### **8.3 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

---

#### **8.4. Danksagung**

Dankeschön möchte ich allen sagen, die auf die eine oder andere Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu aller erst möchte ich herzlich Herrn PD Dr. Jürgen Gallinat für die freundliche Überlassung des Themas und für die umfassende Betreuung während der Datenerhebung sowie der Verfassung der Arbeit danken.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Rommelspacher und den Mitarbeitern des Labors für Klinische Neurobiologie für die Einarbeitung und für die Hilfe bei der Durchführung der Labormethoden danken. Frau Dr. C. Wernicke danke ich für die Unterstützung bei der Genotypisierung.

Mein herzlicher Dank geht an Dorian Hauke für das aufwändige Korrekturlesen des Manuskripts und seine konstruktiven Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich stetig unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

---

## Erklärung

„Ich, Isabell Becker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale und dem 5-HTTLPR selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift