

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Dr. h.c.H. Beckmann

Serotonerges System und elektrophysiologische Korrelate der motorischen
Hemmung sowie der emotionalen Verarbeitung

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius – Maximilians – Universität zu Würzburg
vorgelegt von

Frauke Müller
aus Sachsen bei Ansbach

Würzburg, August 2006

Referent: Prof.Dr.med. Andreas Fallgatter
Korreferent: Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners
Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2007

Die Promovendin ist Ärztin

meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Grundlagen	3
2.1 Die Elektroenzephalographie (EEG)	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Das ereigniskorrelierte Potential (EKP)	5
2.2 Der Continuous Performance Test (CPT)	7
2.2.1 Ergebnisse und Beurteilungskriterien	7
2.2.2 Pathologische Veränderungen	8
2.3 Das emotionale Paradigma (EMO)	10
2.3.1 Ergebnisse und Beurteilungskriterien	10
2.3.2 Pathologische Veränderungen	14
2.4 Genetik	17
2.4.1 Der 5-HTTLPR	17
2.4.2 Die Katechol - O - Methyltransferase (COMT)	19
2.5 Statistische Grundlagen	23
2.5.1 Mittelwert, Standardabweichung und Varianz	23
2.5.2 p-Wert und Signifikanz	24
2.5.3 F-Test und t-Test	25
3. Methodik	27
3.1 Auswahl der Probanden	27
3.1.1 Im Hinblick auf den 5-HTTLPR	28
3.1.2 Im Hinblick auf die Katechol - O - Methyltransferase (COMT)	31
3.2 Versuchsaufbauten und - durchführung	36
3.2.1 CPT	36
3.2.2 EMO	37
3.3 Aufnahmetechnik	40
3.3.1 EEG-Aufzeichnung	40
3.3.2 EEG-Auswertung	43
a) CPT	43
b) EMO	45

4. Ergebnisse	47
4.1 Ergebnisse des CPT	47
4.1.1 NoGo - Anteriorisierung in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR	47
4.1.2 NoGo - Anteriorisierung in Abhängigkeit von COMT	55
4.2 Ergebnisse des EMO	60
4.2.1 Auswertung nach 5-HTTLPR	60
a) positiver Peak über Oz	60
b) Plateau über Pz	65
4.2.2 Auswertung nach COMT	68
a) positiver Peak über Oz	68
b) Plateau über Pz	71
4.3 Zusammenfassung	74
5. Diskussion und Ausblick	75
5.1 Diskussion des CPT	75
5.2 Diskussion des EMO	79
5.3 Ausblick	84
6. Literaturverzeichnis	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 2-1: Delta - Band	3
Abb. 2-2: Theta - Band	4
Abb. 2-3: Alpha - Band	4
Abb. 2-4: Beta - Band	4
Abb. 3-1: Verteilung des 5-HTTLPR bei Männern und Frauen	29
Abb. 3-2: Prozentuale Verteilung der Genotypen des 5-HTTLPR	30
Abb. 3-3: Verteilung des 5-HTTLPR der teilnehmenden Probanden	31
Abb. 3-4: Verteilung der COMT bei Männern und Frauen	32
Abb. 3-5: Verteilung der Genotypen der COMT insgesamt	33
Abb. 3-6 : Genotypenverteilung der COMT bei den Versuchsteilnehmern	34
Abb. 3-7: Prozentuale Genotypenverteilung der COMT bei den Versuchsteilnehmern	34
Abb. 3-8: Darstellung der platzierten Elektroden	41
Abb. 3-9: Schematische Darstellung der Elektrodenpositionen	45
Abb. 4-1: Verlauf der EKPs in der Go - und NoGo - Bedingung über Cz	47
Abb. 4-2: Verlauf der EKPs in der Go - und NoGo - Bedingung über Pz	48
Abb. 4-3: Verlauf der EKPs in der Go - und NoGo - Bedingung der Rms	49
Abb. 4-4: Brainmaps über den Peaks in der Cz-, Pz-, Rms- Elektrode bei der Go - und NoGo - Bedingung	50
Abb. 4-5: Mittelwerte in CY2 bei der Go - und NoGo - Bedingung in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen	54
Abb. 4-6: NGA in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen	55
Abb. 4-7: Mittelwerte in CY2 bei der Go - und NoGo - Bedingung in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen	58
Abb. 4-8: NGA in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen	59
Abb. 4-9: Amplituden über Oz, untergliedert nach hoch - / niedrig - erregende und positive / negative Reize	61
Abb. 4-10: Mittelwerte und Standardabweichung über Oz, aufgeteilt nach	

Genotypen	64
Abb. 4-11: Amplituden über Pz, untergliedert nach hoch - / niedrig - erregende und positive / negative Reize	65
Abb. 4-12: Mittelwerte und Standardabweichung über Pz, aufgeteilt nach Genotypen	67
Abb. 4-13: Mittelwerte und Standardabweichung über Oz, aufgeteilt nach Genotypen	71
Abb. 4-14: Mittelwerte und Standardabweichung über Pz, aufgeteilt nach Genotypen	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 3-1: Altersverteilung der möglichen Probanden bei Blutabnahme	28
Tab. 3-2: Verteilung der Genotypen des 5-HTTLPR	29
Tab. 3-3: Durchschnittsalter nach Geschlecht der am Versuch teilnehmenden Probanden bezogen auf den 5-HTTLPR	30
Tab. 3-4: Verteilung der Genotypen der COMT	32
Tab. 3-5: Genotypenverteilung der COMT bei den Versuchsteilnehmern	33
Tab. 3-6: Durchschnittsalter nach Geschlecht der am Versuch teilnehmenden Probanden bezogen auf die COMT	35
Tab. 4-1: F-Werte und p-Werte für Bedingung, Genotyp und die Interaktion Genotyp x Bedingung	51
Tab. 4-2: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung	52
Tab. 4-2a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp SS (n=14)	52
Tab. 4-2b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp SL (n=16)	53
Tab. 4-2c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp LL (n=16)	53
Tab. 4-3: F-Werte und p-Werte für Bedingung, Genotyp und die Interaktion Genotyp x Bedingung	56
Tab. 4-4a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp Val/Val (n=6)	57
Tab. 4-4b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp Val/Met (n=28)	57
Tab. 4-4c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp Met/Met (n=12)	58
Tab. 4-5: F-Werte und p-Werte für die Amplituden über der Elektrode Oz	61

Tab. 4-6: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz	62
Tab. 4-7: F-Werte und p-Werte für die Latenzen über der Elektrode Oz	62
Tab. 4-8a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp SS (n=16)	63
Tab. 4-8b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp SL (n=18)	63
Tab. 4-8c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp LL (n=15)	64
Tab. 4-9: F-Werte und p-Werte über der Elektrode Pz	66
Tab. 4-10: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Pz	66
Tab. 4-11: Amplituden - Mittelwerte und - Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Pz nach Genotypen	67
Tab. 4-12: F-Werte und p-Werte für die Amplituden über der Elektrode Oz	68
Tab. 4-13: F-Werte und p-Werte für die Latenzen über der Elektrode Oz	69
Tab. 4-14a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp Val/Val (n=8)	69
Tab. 4-14b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp Val/Met (n=29)	70
Tab. 4-14c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp Met/Met (n=12)	70
Tab. 4-15: F-Werte und p-Werte über der Elektrode Pz	72
Tab. 4-16: Amplituden - Mittelwerte und - Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Pz nach Genotypen	72

Abkürzungen

5-HT	5- Hydroxytryptamin = Serotonin
5-HTTLPR	5-HAT-Transporter-Gen
Abb.	Abbildung
AEP	akustisch evoziertes Potential
COMT	Katechol-O-Methyltransferase
CPT	Continuous Performance Test
CT	Computertomographie
df	Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	ereigniskorreliertes Potential
EMO	Versuch zum emotionalen Paradigma
EVP	evoziertes Potential
F	F-Wert
fMRI	funktionellen Magnetresonanztomographie
Hz	Hertz
IAPS	International Affective Picture System
ITI	Interstimulus Intervall
L-Allel	langes Allel des 5-HTTLPR
LPP	Late Positive Potential (<i>= ein im Zeitfenster von 416 - 456 ms nach Bildpräsentation auftretendes, central-pariental gelegenes Potential</i>)
m	Mittelwert
MAO	Monoaminoxidase
Met	Methionin
mRNA	messenger RNA
MRT	Kernspintomographie
ms	Millisekunden
n	Anzahl
N260	negatives hirnelektrisches Feld, ca. 260ms nach Stimulus

NARI	Noradrenalin - Wiederaufnahme - Hemmer
NGA	NoGo - Anteriorisierung
p	p-Wert
P100 nach	positives hirnelektrisches Feld, 100ms bis maximal 312 ms Stimulus
P200	positives hirnelektrisches Feld, 200ms nach Stimulus
P3	entspricht der P300
P300	positives hirnelektrisches Feld, 300-800 ms nach Stimulus
P450	positives hirnelektrisches Feld, ca. 450ms nach Stimulus
PET	Positronen Emissions Tomographie
RNA	Ribonukleinsäure
s^2	Varianz
S-Allel	kurzes Allel des 5-HTTLPR
sd	Standardabweichung
SEP	somatosensorisch evoziertes Potential
SNP	Single nucleotid polymorphism
SNRI	Serotonin - Noradrenalin - Wiederaufnahme - Hemmer
SSRI	selektive Serotonin - Wiederaufnahme - Hemmer
SW	slow wave
t	t-Wert
Tab.	Tabelle
V	Volt
Val	Valin
VEP	visuell evoziertes Potential
WCST	Winconsin Card Sorting Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Problemstellung

Schon seit Jahrhunderten besteht ein Interesse der Wissenschaft am menschlichen Gehirn. Seine Rolle in bezug auf unser Denken, unser Handeln und unsere Gefühle war und ist Gegenstand zahlreicher Forschungen und Veröffentlichungen. Doch erst die moderne Medizin erlaubt uns Einblick zu nehmen in das komplexe Prinzip dieses Organs. Mit Hilfe zum Beispiel der Positronen Emissions Tomographie (PET), der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) und nicht zuletzt der Elektroenzephalographie (EEG) konnten anatomische und funktionelle Zusammenhänge deutlich gemacht und Krankheiten in ihren Geschehen begriffen und erfolgreich behandelt werden. Allerdings bestehen noch immer viele Unklarheiten und die Forschung in diesem Sektor der Medizin wird als sehr wichtig erachtet.

Es wurde schon durch verschiedene Forschungsgruppen wie Lesch et al. [1997,1999, 2001], Fallgatter et al. [1997,1999] oder Weinberger et al. [2000] die Vermutung geäußert, dass bestimmte Gene eine wichtige Rolle bei der Entstehung psychischer Krankheiten wie Schizophrenie oder Depressionen spielen und dass für den Genträger eine sogenannte „genetische Prädisposition“ für solche Krankheiten besteht. In dieser Dissertation soll ein besonderes Augenmerk auf zwei dieser Gene gerichtet werden:

- auf das 5-HAT-Transporter-Gen (5-HTTLPR), das eine wichtige Stelle im Serotonin- Stoffwechsel einnimmt
- und auf die COMT, die Katechol - O - Methyltransferase, welche am Abbau der Katecholamine beteiligt ist.

Verwendet werden in dieser Dissertation zwei Versuche.

Der erste Versuch, der sogenannte Continuous Performance Test (CPT) erfasst motorische Aktivität. Fallgatter et al. [1997] konnte einen elektrophysiologischen Unterschied zwischen der Aktivierung und der Hemmung einer Bewegung nachweisen und 1999 ein unterschiedliches Verhaltensmuster der verschiedenen Genotypen des 5-HTTLPR aufzeigen. Auch zeigen Kranke im CPT abweichende Ergebnisse von Gesunden, was durch Pass et al. [1980] bei

Schizophrenen oder durch Hart et al. [1998] bei Depressiven dokumentiert wurde.

Mit dem zweiten Versuch sollen Aufschlüsse über emotionale Verarbeitungsprozesse des Gehirns gewonnen werden. Bei diesem, in dieser Dissertation als EMO bezeichneten Versuch zum emotionalen Paradigma handelt es sich um keinen standardisierten Test. Während der Betrachtung emotional anregender Bilder sollen durch eine EEG - Aufzeichnung Einblicke in die zerebrale Verarbeitung gewonnen und Erkenntnisse über die Entstehung von Emotionen ermöglicht werden. Ähnliche Versuche wurden schon u.a. von Schupp et al. [2000, 2003], Junghöfer et al. [2000] oder Cuthbert et al. [1998] durchgeführt. Das im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Experiment orientiert sich an den Versuchsaufbauten dieser Studien – allerdings wird der Versuch speziell der Fragestellung dieser Dissertation angepasst.

In dieser Dissertation soll der Frage nachgegangen werden, ob genetische Faktoren Verarbeitungsvorgänge im Gehirn beeinflussen. Das Ziel dieser Dissertation ist, abzuklären ob Personen eines gewissen krankheitsprädisponierenden Genotyps der COMT oder des 5-HTTLPR in den durchgeführten Versuchen Veränderungen ihres EEGs zeigen, die in Richtung einer pathologischen EEG-Veränderung gehen, bzw. sich signifikant in ihrem EEG von dem nicht prädisponierter Probanden unterscheiden.

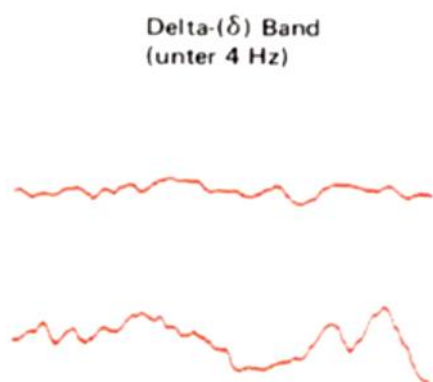
2. Grundlagen

2.1 Die Elektroenzephalographie (EEG)

2.1.1 Definition

1929 wurde erstmals von Hans Berger diese Methode der Messung elektrischer Gehirnströme, welche er schon Jahre vorher entwickelt hatte, publiziert. Das Prinzip beruht auf der Messung elektrischer Potentialänderungen zwischen Elektroden, die an der Schädeloberfläche aufgebracht sind. Diese kontinuierlichen Potentialschwankungen liegen in ihren Amplituden zwischen $1-100 \mu V$, in ihren Frequenzen schwanken sie zwischen $0-80 \text{ Hz}$. [vgl. Schmidt, Thews: Physiologie des Menschen 2000; S.132] und lassen Rückschlüsse auf die elektrische Aktivität des Gehirns zu. Der Entstehungsort dieser Potentialänderungen ist der menschliche Cortex. Man nimmt an, dass hierbei die apikalen Dendriten der Pyramidenzellen der Hirnrinde eine entscheidende Rolle spielen [Hagemann 1999].

Verschiedene Hirnaktivitäten werden von bestimmten Grundfrequenzen geprägt. Diese Grundfrequenzen werden zu sogenannten EEG-Bändern mit einer bestimmten Bedeutung zusammengefasst. Bekannt sind unter anderem α -, β -, χ -, δ - und τ -Wellen, über die nun ein kurzer Überblick erfolgen soll.



- Eine Häufung der sogenannten δ - Wellen, bei denen eine Frequenz von $0,1 - 3 \text{ Hz}$ vorherrscht, tritt vor allem im Tiefschlaf sowie bei Wachträumen auf.

Abb. 2-1: Delta-Band [www.ruhr-uni-bochum.de]

- τ - Wellen, mit einer Frequenz von 3-8 Hz, zeigen eine tiefe Entspannung oder das Einschlafen an.

**Theta-(θ) Band
(4 bis unter 8 Hz)**

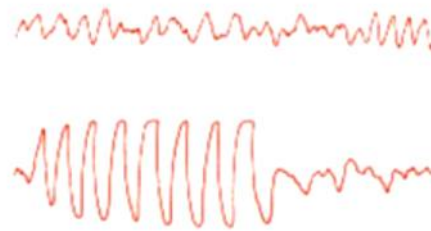
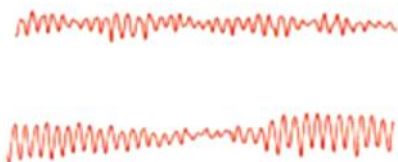


Abb. 2-2: Theta Band [www.ruhr-uni-bochum.de]

**Alpha-(α) Band
(8 – 13 Hz)**



- Die mit einer Frequenz von 8-12 Hz charakterisierten α - Wellen stehen für eine leichte Entspannung.

Abb. 2-3: Alpha-Band [www.ruhr-uni-bochum.de]

- Die eine nach außen gerichtete Aufmerksamkeit signalisierenden β - Wellen werden nach der vorherrschenden Frequenz unterteilt in Niedrig (12-15 Hz), Mittel (15-18 Hz) und Hoch (>18 Hz) . Mit der Zunahme der Frequenz steigt auch der Grad der Wachheit.

**Beta-(β) Band
(über 13 Hz)**

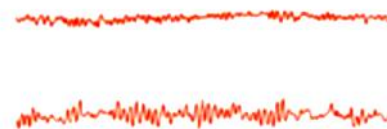


Abb.2-4: Beta-Band [www.ruhr-uni-bochum.de]

- Als letztes zu erwähnen bleiben die χ - Wellen, die mit einer Frequenz ab 40 Hz vor allem bei anspruchsvolleren geistigen Tätigkeiten auftreten. Außer diesen beschriebenen EEG-Bändern gibt es noch eine Vielzahl weiterer Gehirnwellen, die sich durch bestimmte Reize provozieren lassen.

In der Neurophysiologie hat sich das EEG als eine unersetzliche Untersuchungsmethode erwiesen. Gegenüber anderen Meßmethoden hat es den großen Vorteil, dass es u.a. nicht von Stoffwechselprodukten in seiner Aussage limitiert werden kann und Prozesse abbildet, die man durch die üblichen bildgebenden Verfahren, wie die Kernspintomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) nicht erfassen kann. Von Nachteil ist allerdings, dass man die Aktivität tiefer gelegener Hirnstrukturen nicht erfassen kann, da das EEG nur Oberflächenaktivität misst.

2.1.2 Das ereigniskorrelierte Potential (EKP)

Ein wesentliches Prinzip in der Neurophysiologie ist, durch kontrollierte Reizung elektrische Potentiale in den dazugehörigen Regionen des Zentralnervensystems hervorzurufen. Diese werden allgemein als Evozierte Potentiale (EVP) bezeichnet.

Als wichtigste Vertreter können VEPs (visuell evozierte Potentiale) zur Beurteilung der Sehbahn/Sehnervs, AEPs (akustisch evozierte Potentiale) zur Beurteilung der Hörbahn/Hörnerv und SEPs (somatosensorisch evozierte Potentiale) zur Beurteilung peripherer Nerven genannt werden. Die Evozierten Potentiale finden häufig Anwendung in der Neurologie und auch der Neurochirurgie, in der sie zum Beispiel zur prä-, peri- und postoperativen Befundaufnahme zählen und auch als operatives Monitoring eingesetzt werden. Hierbei soll eine Schonung wichtiger neuronaler Strukturen erreicht werden.

Von den dargestellten EVPs abzugrenzen ist das ereigniskorrelierte Potential (EKP), auf welches hier näher eingegangen werden soll. Ähnlich dem Evozierten Potential wird auch das EKP durch einen Reiz induziert. Dieser hängt allerdings mit kognitiven Prozessen oder Sinneswahrnehmungen zusammen. Beim ereigniskorrelierten Potential handelt es sich also um eine induzierte Reizantwort des Gehirns und nicht um eine Spontanaktivität.

Das EKP beinhaltet verschiedene Peaks. Das sind Spannungsgipfel sowohl im positiven als auch im negativen Mikrovoltbereich. Sie werden auch als Komponenten bezeichnet, die nach ihrer Polarität, ihrer Latenz und ihrer Topographie, das heißt ihrer Lage am Schädel, klassifiziert werden. Das wohl bekannteste Phänomen ist die P3 oder auch P300 genannt. Hierbei handelt es sich um einen positiven Peak zwischen 300-800 ms nach Stimulus. Dieser Peak wird mit einer bewussten Informationsverarbeitung in Zusammenhang gebracht. In ihrer Ausprägung und Latenz ist die P300 durch verschiedene Faktoren, wie z.B. die Aufmerksamkeit des Probanden, die Auftretenswahrscheinlichkeit des Stimulus sowie durch Aufgabenrelevanz und –schwierigkeitsgrad beeinflussbar.

2.2 Der Continuous Performance Test (CPT)

Der Continuous Performance Test, kurz CPT genannt, dient zur Erfassung der motorischen Aktivität. Dabei wird zwischen Ausführung und Hemmung einer Bewegung unterschieden. Es handelt sich hierbei nicht um einen einzelnen Versuch, sondern vielmehr um eine Gruppe von Tests, die ähnliche Anforderungen / Bedingungen an den Probanden stellen, allerdings eine unterschiedliche Durchführung haben können. Der in dieser Dissertation verwendete CPT ist unter Kapitel 3.2.1 *CPT* näher beschrieben.

2.2.1 Ergebnisse und Beurteilungskriterien

Seine häufige Anwendung und große Bedeutung in der Neurophysiologie verdankt der Continuous Performance Test (CPT) der Tatsache, dass man mit ihm zwei Effekte überprüfen kann: Zum einen kann die Ausführung, zum anderen die Hemmung einer Bewegung dargestellt werden. In zahlreichen Studien wurden schon die elektrophysiologischen Phänomene des CPT beschrieben. Prinzipiell wird zwischen zwei Bedingungen unterschieden: der Go - Bedingung, die für eine Aktivierung einer Bewegung steht und der NoGo - Bedingung, welche die Hemmung einer Bewegung kennzeichnet.

Es wird erwartet, dass sowohl die Go - als auch die NoGo - Bedingung in ihrem EKP eine P300 Komponente aufweist. Fallgatter et al. konnten 1997 nachweisen, dass beim Darstellen der Maxima und Minima im Sinne einer Schwerpunktbestimmung als Centroide, sich der Centroid der NoGo - Bedingung weiter anterior lokalisiert als der Centroid der Go - Bedingung. Dieses Phänomen wird als NoGo - Anteriorisierung (NGA) bezeichnet.

Neben den zu erwartenden EKPs kann der CPT auch nicht - elektrophysiologische Ergebnisse liefern, wie zum Beispiel eine Aussage über die Leistungsmotivation, die Aufmerksamkeit sowie gewisse Charakterzüge des Probanden.

Dafür sind zwei Komponenten von entscheidender Bedeutung: zum einen die Latenz, das heißt, die Zeit, die ein Proband zwischen Stimulus und motorischer Antwort braucht und zum anderen seine Fehlerquote. Diese kann zur Beurteilung der Leistung eines Probanden dienen. Latenz und Fehlerquote hängen dabei eng zusammen. Es wird hierbei nach zwei "Arten" von Probanden unterschieden. Zum einen gibt es Probanden, die sich eher vorsichtig verhalten. Diese werden stärker dadurch auffallen, dass sie mehr Auslassungsfehler begehen und bei einigen Go - Bedingungen nicht reagieren sowie beim allgemeinen Reagieren auf einen Reiz eher zögerlich und langsam zu Werke gehen. Zum anderen gibt es eher risikobereite Probanden, die dadurch auffallen werden, dass sie eine höhere Fehlerquote aufweisen. Diese Probanden zeichnen sich im allgemeinen durch eine kürzere Reaktionszeit und somit auch geringerer Latenz, im Vergleich zu den sich vorsichtig verhaltenden Probanden aus. Kombiniert man diese Eigenschaften, so kann man die Leistung eines Probanden anhand der Latenz für richtige Antworten messen. Diese Leistungsbeurteilung spielt allerdings in dieser Dissertation eine untergeordnete Rolle, da hier die Fehlerquote nur zur Erfassung einer korrekt verstandenen Aufgabenstellung durch den Probanden gilt, um eine selektive Auswertung von EEGs bei korrekt abgelaufenen Versuchen zu ermöglichen.

2.2.2 Pathologische Veränderungen

Abweichungen vom normalen Reaktionsmuster konnten vor allem bei psychischen Erkrankungen festgestellt werden. Mirsky beobachtete 1969 ein Aufmerksamkeitsdefizit bei Schizophrenen im CPT. Auch andere Untersuchungen kommen zum gleichen Ergebnis, wie z.B. Nuechterlein [1983], der zudem feststellen konnte, dass Schizophrene Leistungsdefizite im CPT konstant von Versuchsbeginn an zeigen und nicht etwa im Verlauf des Versuchs schlechter werden. 1994 wurde von Cornblatt und Keilp sogar spezifiziert, dass die Leistungseinbußen unabhängig davon sind wie weit die

Schizophrenie fortgeschritten ist. Elektrophysiologisch zeigt sich, dass Schizophrenie kleinere Amplituden bei Go - und NoGo - Bedingung haben und sich beide Bedingungen, im Vergleich zu gesunden Probanden weniger stark voneinander unterscheiden [Pass et al., 1980].

Schon 1982 wurde ein genetischer Zusammenhang vermutet: damals wurde in einer Studie von Walker und Shaye nachgewiesen, dass Schizophrenie mit familiärer Belastung im CPT größere Leistungseinbußen zeigten als solche ohne familiäre Belastung.

Auch andere psychische Erkrankungen zeigen auffällige Veränderungen im CPT. So reagierten Probanden laut Hart et al. [1998] bei Depressionen sehr langsam und es traten viele Auslassungsfehler auf.

Es stellt sich nun die Frage, ob auch schon gesunde, aber genetisch "vorbelastete" Probanden schlechter im CPT abschneiden. Eine Frage, mit der sich auch diese Dissertation beschäftigt.

2.3 Das emotionale Paradigma (EMO)

Der in dieser Dissertation als EMO bezeichnete Versuch ist kein standardisierter und häufig angewendeter Versuch wie der CPT. Vielmehr sollen die Prozesse, die in dieser Dissertation als „Emotionales Paradigma“ bezeichnet werden, in einem neuen Test erfasst werden. Unter „Emotionalen Paradigma“ versteht man Vorgänge im Gehirn, die nach einem Reiz entstehen und zur Entwicklung von Emotionen führen. Es wird mit dem EMO jedoch keineswegs auf neue, noch nie erprobte Versuchsmittel zurückgegriffen; vielmehr orientiert sich der EMO an Testaufbauten, wie sie z.B. von Schupp et al. [1999 und 2003] verwendet wurden. Es erfolgte allerdings eine Anpassung an die Fragestellung dieser Dissertation.

2.3.1 *Ergebnisse und Beurteilungskriterien*

Man nimmt an, dass sich Emotionalität aus einer Art Basismotivation mit zwei Komponenten entwickelt hat [Cacioppo, Gardner, & Berntson, 1999; Lang, 1995; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990, 1997]: einer ablehnenden und einer annehmenden Komponente, von der eine aktiviert wird und die entstehende Emotion bestimmt. Eine Schlüsselfunktion der Emotion ist laut Schupp et al. [2003] die Vorbereitung einer Handlung. Somit ist es für ein Individuum von größter Bedeutung gefährliche von ungefährliche Reizen aus seiner Umwelt herauszufiltern zu können.

Optische Reize können vom Menschen auf unterschiedliche Weise aufgenommen werden:

- einmal bewusst, indem man seine Aufmerksamkeit und Wahrnehmung willentlich auf einen Reiz lenkt.
- zum anderen unbewusst, durch gewisse Schlüsselreize, die sich nur zufällig im Blickfeld befinden.

Um eine Basis an vergleichbaren optischen Stimuli zu schaffen, wurde von Lang et al. [1997] das International Affective Picture System (IAPS) entworfen. Das IAPS ist eine Sammlung von über 700 farbigen Bildern verschiedenen Inhalts. Laut Lang et al. [1997] kann jedes Bild nach drei verschiedenen Kriterien bewertet werden: Bildcharakter, Arousal und Dominanz.

- Mit „Bildcharakter“ wird der subjektiv erlebte Inhalt beschrieben – das Bild kann somit entweder positiv oder negativ auf den Betrachter wirken.
- „Arousal“ beschreibt die Spannung, die ein Bild für den Betrachter haben kann: Bilder können nach diesem Kriterium entweder beruhigend bzw. ruhig oder aufregend sein.
- Das dritte Kriterium „Dominanz“ bewertet, ob der Betrachter eher das Gefühl der Kontrolle beim Anblick eines Bildes hat oder ob er eher das Bild als eine unkontrollierte Situation einstuft. Dieses letzte Kriterium ist meist von nur untergeordneter Wichtigkeit.

Allerdings werden diese Kriterien bei den in der Literatur beschriebenen Versuchen nicht immer so wie bei Lang et al. [1997] angewendet.

Cuthbert et al. [1998] unterschied wie Schupp et al. [2000 und 2003] zwischen neutralen Bildern, Bildern mit negativem Inhalt und mit positivem Bildcharakter. Junghöfer et al. [2000] unterschied gar nicht zwischen dem Bildcharakter, sondern legte sein Interesse nur auf die Arousal - Eigenschaft eines Bildes. Es ist allerdings auch möglich statt IAPS –Bildern andere optische Reize zu nutzen, wie es Orozco und Ehlers in ihrer Studie von 1996 taten. Sie konzentrierten sich auf den Geschlechterunterschied der Emotionsentstehung und präsentierten in ihrer Studie männlichen und weiblichen Probanden randomisiert Bilder mit traurigen, neutralen oder fröhlichen Gesichtern unterschiedlicher Geschlechter.

Statt Bilder verwendete Shestyuk et al. [2004] Wörter, die entweder einen persönlichen positiven, neutralen oder negativen Charakter für den Probanden darstellten.

Ebenso wie die Versuchsdurchführung der einzelnen Autoren sich unterschied, so konnten auch verschiedene elektrophysiologische Phänomene beobachtet werden.

Schupp et al. [2000; 2003] beobachtete eine frühe, im Intervall von 100 bis maximal 312ms nach Bildpräsentation auftretende, posterior lokalisierte Negativität. Diese setzte sich zusammen aus einer wachsenden temporal – occipital gelegene Negativität und einer dazu gehörigen central – medial auftretenden Positivität. Als zweiten Effekt konnte ein spätes, im Zeitfenster von 416 - 456ms nach Bildpräsentation auftretendes, central – parietal gelegenes positives Potential, das sogenannte LPP (late positive potential) beobachtet werden. Schupp betonte, dass diese Beobachtungen allerdings für keine anderen Lokalisationen / Regionen des Gehirns in dieser Weise gemacht wurden und dass sich die beiden Hemisphären hinsichtlich der ERPs nicht unterscheiden. Die beschriebenen Effekte waren bei neutralen Bildern geringer ausgefallen als bei stark positiven oder negativen Bildern, die sich elektrophysiologisch nicht unterschieden.

Ein ähnliches Resümee bezüglich des Arousals zogen Junghöfer et al. [2000]. Er konnte zwei positive Peaks im Zeitintervall von 128ms (P100) und 200ms (P200) sowie einen negativer Peak 264ms (N260) nach Bildpräsentation nachweisen. Junghöfer zeigte auf, dass für erregende Bilder größere negative Peaks gefunden werden konnten als für neutrale Bilder. Dieser Bildeffekt war unabhängig von der Farbintensität, der Helligkeit oder der Frequenz der gezeigten Bilder und konnte auch bei schwarz-weiß Aufnahmen erzielt werden. Auch Junghöfer fand occipitale und parietale Regionen des Gehirns als Ursprung der Verarbeitung visueller Informationen.

Orozco und Ehlers [1996] beschrieben hingegen frontale, auf der rechten Hemisphäre lokalisierte Regionen als aktive Regionen bei der evozierten Antwort auf fröhliche Gesichter und sahen die rechte Hemisphäre als ein wichtiges Zentrum bei der Entstehung von positiven oder negativen Emotionen. Sie konzentrierten sich auf den Geschlechterunterschied der Emotionsentstehung und zeigten, dass traurige Gesichter eine größere Latenz und eine höhere P450 Amplitude hervorrufen. Das heißt, dass auf fröhliche Gesichter schneller als auf traurige reagiert wurde. Weiterhin fanden Orozco und Ehlers [1996] einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden: Frauen reagierten, unabhängig von ihrem Menstruationszyklus, mit größerer Latenz und

höheren Amplituden auf die gezeigten Bilder. Damit widersprachen sie Johnston et al., die in ihrer Studie von 1991 aufzeigten, dass Amplitudenwerte bei emotional erregenden Bildern in einem späten Intervall ab 410ms in ihrer Höhe in Abhängigkeit vom hormonellen Zustand einer Frau variieren, auf neutrale Reize hingegen keine hormonelle Beeinflussung besteht.

Nicht nur Orozco et al. [1996] oder Johnston et al. [1991] richten ihre Aufmerksamkeit auf externe Faktoren neben dem EEG. Auch Cuthbert et al. erfassen in ihrer Studie von 1998 gleichzeitig periphere Daten und EKP. Neben einer EEG-Aufzeichnung wurde auch die Herzfrequenz, Muskelaktivität und Hautleitfähigkeit registriert. Diese stehen für eine generelle Aktivierung des autonomen Nervensystems. Bezüglich dieser "peripheren" Daten konnte festgestellt werden, dass erregende Bilder die Leitfähigkeit der Haut erhöhen, während sowohl die Herzfrequenz als auch die Muskelaktivität am stärksten - im Sinne eines Anstiegs - durch Bilder negativen Bildinhalts beeinflusst werden. Cuthbert konnte neben einem negativen Peak im P100 ein spätes positives Potential finden, mit dem Maximum im Zeitintervall von 400-700ms nach Stimuluspräsentation. Wie schon bei Diedrich et al. [1997] konnten auch hier über parietalen Anteilen für erregende Bilder größere Effekte als für neutrale Reize beobachtet werden, während frontal sich ein Unterschied für Bilder positiven Bildcharakters zeigte. Hier zeigten sich ein größerer negativer Peak im Intervall um die 100ms nach Stimulus. Den größten Effekt hinsichtlich des EKPs sowie der peripheren Effekte hatten jedoch die erregenden Bilder, die von den Probanden im Anschluss an die Bildpräsentation auch als am erregendsten eingestuft wurden. Deshalb nahm Cuthbert an, dass das beschriebene spät auftretende positive Potential, von anderen Autoren auch LPP genannt, eine Verarbeitung der Eindrücke auf emotionaler Ebene anzeigt und für den Aktivierungsgrad des emotionalen Systems steht.

2.3.2 Pathologische Veränderungen

Es wurde schon erwähnt, dass depressive Patienten durch abnormale Verarbeitungsprozesse im Gehirn auffällig werden. Blaney [1986], Matt et al. [1992] und Williams et al. [1997] beschrieben, dass depressive Patienten negative Ereignisse besser im Gedächtnis behalten als positive.

Dieser Aussage ging eine Studie von Shestyuk et al. [2004] nach, in der er depressiven und gesunden Probanden Wörter unterschiedlichen Charakters präsentierte. Shestyuk zeigte, dass für positive Wörter eine kürzere Reaktionszeit, sowie eine geringere Fehlerquote bei der Bearbeitung der gestellten Aufgabe als für negative oder neutrale Wörter besteht. Dies galt sowohl für die Gruppe der Depressiven als auch für die Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Er unterteilte die gefundenen ERPs in drei Gruppen: SW1 (von 900 – 1500 ms), SW2 (von 1900 – 2400 ms) und SW3 (von 2700 – 4500 ms) und fand heraus, dass in der gesunden Kontrollgruppe höhere Amplituden bei positiven Reizen auftraten als bei der Gruppe der depressiven Probanden. Dies konnte am besten im Zeitfenster SW3 von 2700 bis 4500 ms nach Stimulus beobachtet werden und am stärksten parietal und zentral über der linken Hemisphäre und Mittellinie lokalisiert werden. Bei Betrachtung der sich gering voneinander unterscheidenden Amplituden von negativen und neutralen Reizen konnte ferner kein Unterschied zwischen Depressiven und Gesunden gefunden werden. Shestyuk schloss daraus, dass bei Depressiven die Verarbeitung positiver Ereignisse durch mangelnde Gehirnaktivierung pathologisch verkürzt ist. Dies wäre eine mögliche Erklärung für den gewissen Emotionsverlust in Form von Leere und der Unfähigkeit sich zu freuen, über welchen Depressive häufig klagen.

Diese Diskussion, ob es sich hierbei um eine Art „Überaktivierung“ des Gehirns bei negativen Reizen oder um die von Shestyuk et al. [2004] beschriebene „mangelnde Aktivierung“ bei positiven Stimuli handelt, beschäftigte auch schon Studien von Deldin et al [2001], Gur et al. [1992], Sloan et al. [1997 und 2001] und Surguladze et al. [2004]. Hier wurde beschrieben, dass bei Depressiven, im Gegensatz zu gesunden Probanden, eine vergleichsweise

geringe Gehirnaktivität bei der Verarbeitung von positiven Reizen zu finden ist. Deldin et al. wies 2001 bei Depressiven für die slow wave höhere Amplituden sowohl für negative als auch für positive Reize nach. Diese Ergebnisse konnten allerdings, laut Deveney et Deldin [2004] nicht bei der Präsentation von emotionalen Gesichtern bestätigt werden: dort zeigte sich ein Unterschied erst viel später – nach 3,1 – 3,9 Sekunden.

Allerdings ist noch anzumerken, dass die Ergebnisse in der Literatur nicht ganz einstimmig sind: so fand Blackburn et al. [1990] bei Depressiven eine kleinere P300 für negative Stimuli im Vergleich zu positiven Stimuli, also genau das Gegenteil der vorher beschriebenen Ergebnisse.

Auch Schizophrene zeigen Auffälligkeiten. Fahim et al. [2005] untersuchte an Schizophrenen mit und ohne Affektflachung die Wirkung von emotional negativen Bildern, die er alternierend mit neutralen Bildern den Probanden zeigte. Zur Erklärung darf kurz angemerkt werden, dass Schizophrenie ein Oberbegriff ist, der „verschiedene, ätiologisch heterogene Krankheiten zusammenfasst“ [vgl. Ebert, Loew: Psychiatrie systematisch, UNI-MED Verlag AG 2003; S.151], die alle gewisse inhaltliche Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Störungen von Antrieb / Affekt / Ich - Erleben aufweisen und entweder genetisch übertragbar sind oder durch Schäden am Gehirn verursacht werden. Es gibt verschiedene Störungen des Affekts bei Schizophrenen: der Affekt kann unter anderem euphorisch, deprimiert, ängstlich oder aggressiv sein; seltenere, aber charakteristische Störungen sind Ambivalenz, Parathymie oder die Affektverflachung, auch affektive Verarmung genannt, die sich dadurch äußert, dass der Kranke keine positiven Gefühle mehr entwickeln kann und seiner Umwelt gleichgültig gegenüber steht [vgl. Ebert, Loew: Psychiatrie systematisch, UNI-MED Verlag AG 2003; S.155ff].

Die Hälfte der Probanden in Fahims et al. fMRI – Studie [2005] wiesen eine solche Affektverflachung auf, die andere Hälfte nicht. Fahim konnte bei seinen Untersuchungen herausfinden, dass bei Schizophrenen, die zusätzlich unter Affektverflachung leiden, die Lingula-Region im Gehirn zusätzlich aktiviert ist. Fahim schließt daraus, dass möglicherweise eine Störung auf der neuronalen

Vernetzung des Mittelhirns mit medialen präfrontalen Regionen oder aber eine Fehlfunktion der Amygdala Ursache der Symptome sein könnte.

Damit entspricht er der Meinung von Berenbaum and Oltmanns [1992], die eine nicht richtig funktionierende Amygdala für die Affektverarmung bei Schizophrenen verantwortlich machen. Lane postulierte 2000, dass die Amygdala bei Emotionsentstehung und Unterscheidung zwischen wichtigen und unwichtigen Reizen eine entscheidende Rolle spielt.

Volz et al. beschrieb in seiner Studie von 2003, in der er emotionale Bilder zeigte, dass eine Störung in der Verarbeitung von wichtigen Reizen auch zu einer Verlangsamung der Antwort auf diese Reize führt. Dies wies er nach, indem er eine Gruppe von gesunden Kontrollpersonen einer Gruppe von Schizophrenen gegenüberstellte und die Vorgänge über temporalen Regionen registrierte.

2.4 Genetik

Einen wichtigen Rang in dieser Dissertation nimmt die Fragestellung ein, welche Rolle gewisse Gene bei der zerebralen Datenverarbeitung spielen und ob dies an Veränderungen im EEG sichtbar wird. Hierzu soll in diesem Kapitel eine kurze Übersicht über die genetischen Grundlagen erfolgen.

2.4.1 *Der 5 - HTTLPR*

Das 5 - HAT - Transporter - Gen, bezeichnet als 5 - HTTLPR codiert einen Serotonin - Transporter. Lesch und Mössner beschrieben 1998 diesen als einzigartig für Menschen und Primaten, lokalisiert auf Chromosom 17 und Chromosom 11 mit entweder 14 oder 16 repetitiven Allel - Einheiten. Für diese Regulatorregion wurden drei Genvarianten gefunden: SS, SL und LL; wobei S für „short allele“ und L für „long allele“ steht. Man nimmt an, dass die Struktur von 5-HTTLPR eine sekundäre DNS-Struktur bestimmt, welche die Transkriptionsrate eines Serotonin - Transporter - Genpromotors mitreguliert.

Bei der Untersuchung des Effektes auf den menschlichen Körper wurden an Lymphozyten Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen in der Transkription des 5-HTT - Gens, sowie der Serotonin - Wiederaufnahme von Lesch et al. [1999] festgestellt. Außerdem zeigte sich, dass Zellen des Genotyps LL mehr 5-HTT-messenger RNA (mRNA) enthalten und mehr Inhibitoren - Botenstoffe binden als Zellen des Genotyps SS. Zusätzlich wies Little et al. [1998] bei Untersuchungen am Gehirn kurz vorher verstorbener Personen geringere Konzentrationen an mRNA in den Raphekernen und mit einem weniger deutlichem Effekt auch im Hirnstamm und Striatum bei Personen des Genotyps SS und SL nach als bei Personen des Genotyps LL.

Man darf also daraus folgern, dass der 5-HTTLPR eine wichtige Rolle bei der Produktion von Boten - RNA und auch bei der Serotonin - Wiederaufnahme

spielt und zwar in der Weise, dass eine geringere „5-HTT-Expression und Funktion“ [Lesch, 2001] durch ein kurzes Allel (S) im Genotyp bedingt wird. Serotonin (biochemisch 5 - Hydroxytryptamin, abgekürzt als 5-HT) ist eine wichtige Botensubstanz im menschlichen Körper. Es wirkt als Transmitter z. B. im ZNS und Regulator z. B. der Thrombozytenfunktion oder des Tonus glatter Muskelzellen.

Synthetisiert wird es aus Tryptophan, einer essentiellen Aminosäure, danach wird es in Vesikeln in der Zelle gespeichert. MAO (Monoaminoxidase) stellt den wichtigsten Metabolisierungsweg zu 5 - Hydroxyindolessigsäure dar.

5 - HAT kommt an vielen Orten im Körper vor: so wird es in den Nervenplexus des Gastrointestinaltrakts vorgefunden, wo ihm die Funktion der Motilitätsförderung zugeschrieben wird. Im Gefäßendothel werden Serotonin vasodilatative Funktionen sowie andererseits auch vasokonstriktive Eigenschaften nachgewiesen [vgl. Lüllmann, Mohr: Pharmakologie und Toxikologie 1999, S.97ff]. Auf Thrombozyten besitzt Serotonin eine aktivitätssteigernde Wirkung. Im ZNS findet man Regionen mit erhöhtem Serotonin - Gehalt wie den Hypothalamus, das Mittelhirn, den Nucleus caudatus und den Boden des 4. Ventrikels [vgl. Lüllmann, Mohr: Pharmakologie und Toxikologie 1999, S.98].

Weiterhin ist bekannt, dass Serotonin einen erheblichen Einfluss auf kognitive Prozesse, Schlaf, Schmerzverarbeitung, Motorik sowie Temperaturregulation und Sinnesverarbeitung ausübt. [vgl. Karow, Lang-Roth: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2004, S. 327]. Außerdem wird Serotonin eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung zugeschrieben.

Dementsprechend wird heute seine Wirkung pharmakologisch vielfältig genutzt. Man macht sich bei der Therapie von Angststörungen seine antagonistische Wirkung am 5-HT_{1A} – Rezeptor zunutze, wie als Beispiel der Wirkstoff Busperion zeigt. Weiterhin kann die Beeinflussung des 5-HT-Transporters durch die inhibitorische Wirkung der SSRI (selektive Serotonin - Wiederaufnahme - Hemmer) eine antriebssteigernde Wirkung bei Depressiven erreichen. Wegen ihrer geringen Nebenwirkungen werden die SSRI zunehmend populärer in der antidepressiven Therapie.

Man nimmt ferner an, dass Menschen mit einer erniedrigten 5 - HT - Funktion zu Depressionen, neurotischen Angststörungen oder Neurosen neigen. Darüber hinaus ist man der Überzeugung, dass der weiter oben beschriebene 5 - HTTLPR Einfluss auf die Entstehung psychiatrischer Krankheiten hat. Insbesondere Krankheiten aus dem depressiven Formenkreis bringt man mit dem kurzen S – Allel in Verbindung.

Das kurze S-Allel des 5 - HTTLPR hat in der mitteleuropäischen Bevölkerung eine weite Verbreitung: nach Lesch et al. [1996] kommt es als Genotyp SS bei 19 %, als SL bei sogar 49% der Bevölkerung vor. Insgesamt ergibt sich in der kaukasischen Bevölkerung eine Verteilung der Genotypen von SS - 19 %, SL - 49 %, LL - 32 %.

Auch bei einer weiteren Krankheit vermutet man einen genetischen Zusammenhang: so wird angenommen, dass das lange L-Allel das Risiko an Schizophrenie zu erkranken erhöht. Hierzu konnte allerdings noch kein signifikanter Beweis erbracht werden.

2.4.2 Die Katechol - O - Methyltransferase (COMT)

Die Katechol - O - Methyltransferase (COMT) ist ein Enzym, das zusammen mit einem anderen Enzym, der Monoaminoxidase (MAO), den Abbau der Katecholamine durch O-Methylierung und oxidativer Desaminierung [vgl. Löffler: Basiswissen Biochemie 2001, S.483] steuert. So ist es auch für den Abbau von Dopamin zu 3 - Methoxytyramin verantwortlich. Für das Gen dieses Enzyms wurde eine stark variierende Region gefunden. Im COMT-Gen hat diese Region laut Weinberger et al. [2001] einen Nukleotid – Polymorphismus an der Position 472 zur Folge, der zu einem Austausch der Basen Valin und Methionin in der Peptidsequenz führt. Dementsprechend gibt es für dieses Gen zwei kodominant vererbare Allele: Methionin (Met) und Valin (Val).

Dopamin ist ein natürliches Katecholamin. Es ist nicht nur eine „Durchgangsstufe bei der Noradrenalin – Synthese“ [vgl. Lüllmann: Pharmakologie und

Toxikologie 1999, S.79], sondern nimmt auch selber wichtige Funktionen im menschlichen Körper wahr. Dopamin nimmt nicht nur Einfluss auf das ZNS, sondern man kann weitere Wirkungsorte im Herz - Kreislaufsystem, im Gastrointestinaltrakt und auch in den Nieren finden. Im ZNS findet man es z.B. als Transmitter im extrapyramidalen System oder als Inhibitor der hypophysären Prolaktin – Ausschüttung. Darüber hinaus spielt Dopamin eine Rolle bei der Reizvermittlung in der Area postrema und ist so an der Entstehung von Übelkeit beteiligt. Zusätzlich spricht man Dopamin – wie auch Serotonin – eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung zu. Dopamin ist entscheidend an kognitiven Prozessen beteiligt, indem es „die Erregbarkeit pyramidaler (glutamaterger) und lokaler Stromkreis - (GABA) - Neurone [Weinberger et al; 2001] und somit die präfrontale Aktivität beeinflusst.

Klinisch von großer Bedeutung ist das Degenerieren von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra, welches maßgeblich an der Entstehung von Morbus Parkinson beteiligt ist.

Betrachtet man die Pharmakotherapie für Schizophrenie, so kann man auch hier Dopamin eine wichtige Funktion zuordnen. Die eingesetzten Neuroleptika blockieren Dopamin - Rezeptoren im Gehirn. Ihre antipsychotische Wirkung wird vor allem der Blockade des Dopamin- Rezeptors D₂ zugeschrieben.

Mehr noch als dem 5 – HTTLPR wird dem COMT-Gen ein gewisser Einfluss auf diese Erkrankung zugeordnet.

Weinberger et al. [2001] beschreibt, dass bei Personen des Genotyps Val/Val Dopamin schneller inaktiviert wird als bei Personen des Genotyps Val/Met. Diese jedoch zeigen eine noch schnellere Inaktivierung des Dopamins als Personen des Genotyps Met/Met. Zusätzlich zeigt Weinberger et al. [2001] auf, dass das Val - Gen mit einer relativ schwachen präfrontalen Funktion in Korrelation steht. Dafür spricht, daß im WCST (Winconsin Card Sorting Test), einem frontalen Funktionstest, durch Egan et al. [2001] festgestellt wurde, dass Probanden des Genotyps Val/Val am schlechtesten und Probanden mit Met/Met am besten abschnitten. Die Ergebnisse der Probanden des Genotyps Val/Met konnten dazwischen eingeordnet werden.

Andere Ergebnisse weist eine Studie von Fallgatter et al. [2006] auf: hier werden ADHD - Patienten verschiedenen Genotyps mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen. Patienten des Genotyps Val/Val haben im durchgeführten CPT die niedrigste, Patienten des Genotyps Met/Met die höchste NGA, während in der gesunden Kontrollgruppe die NGA bei Heterozygoten (Val/Met) höher ist als bei Probanden des Genotyps Val/Val oder Met/Met. Dies wurde von Fallgatter et al. auch graphisch dargestellt: während bei der Gruppe der Patienten die Zunahme der NGA als Gerade dargestellt werden konnte, ergibt sich bei den gesunden Probanden eine umgekehrt – U - förmige Kurve.

In ihrer Studie weist Galderisi et al. [2004] nach, dass der Val/Val - Genotyp bei 36,9% der europäischen Bevölkerung vorkommt und der Val/Met - Genotyp bei 44,1%, der Met/Met - Genotyp bei 19,0% der untersuchten Personen auftritt. Bei den Probanden wurde das Val - Allel mit 59,0% häufiger als das Met - Allel gefunden, das nur bei 41,0% nachgewiesen werden konnte.

Andere Zahlen präsentierte Shifman et al. [2002]. Seine Forschungsgruppe fand bei Ashkenazi Juden eine Verteilung des Met - Allels von 65,4% bei Frauen und von 61,3% bei Männern. Ein Jahr später beschrieb ebenfalls Shifman et al. [2003] in einer anderen Studie, dass sich Europäer, Ashkenazi Juden und Amerikaner schwarzer Hautfarbe bezüglich ihrer Genetik – untersucht an sogenannten SNP (mehreren einzelnen Nukleotid Polymorphismen) – sehr ähnlich sind und somit eine ähnliche Verteilung des Met-Allels in der europäischen Bevölkerung wie bei den Ashkenazi Juden sehr wahrscheinlich ist.

Dopamin scheint auch in der Genese von Depressionen eine Rolle zu spielen. So hemmen die sehr häufig eingesetzten Trizyklischen Antidepressiva – als wichtigste Vertreter wären Imipramin, Nortryptilin und Amitryptilin zu nennen – die Wiederaufnahme und Speicherung von Serotonin, Noradrenalin und auch Dopamin, was stimmungsaufhellend wirkt [vgl. Lüllmann, Mohr: Pharmakologie und Toxikologie 1999, S.317ff]. Zusätzlich greifen außer den Trizyklika viele andere Präparate in den Noradrenalin - Haushalt ein. Beispiele hierfür wären neben den Tetrazyklika (z.B. Mianserin), die Serotonin -Noradrenalin - Wieder-

aufnahme - Hemmer (SNRI) und die Noradrenalin - Wiederaufnahme - Hemmer (NARI), die Gruppe der atypischen Antidepressiva (z.B. Trazodon) und nicht zuletzt die MAO - Hemmer (z.B. Moclobemid), welche das Enzym Mono - Amino - Oxidase hemmen, das neben COMT für den Abbau von Noradrenalin und Serotonin verantwortlich ist. Es ist also zu erwarten, dass ein reduzierter Dopamin - sowie Noradrenalinspiegel in der Pathogenese der Depression eine Rolle spielt.

Somit lässt es vermuten, dass Menschen des Genotyps Val/Val, welche eine schnelle Deaktivierung des Dopamins aufweisen und somit niedrigere Dopaminspiegel haben, eher für eine Erkrankung aus dem depressiven Formenkreis prädisponiert sind.

2.5 Statistische Grundlagen

In diesem Kapitel soll ein kurzer Überblick über wesentliche statistische Grundlagen gegeben werden, die vor allem in Ergebnissteil dieser Dissertation zur Anwendung kommen.

2.5.1 Mittelwert, Standardabweichung und Varianz

Der Mittelwert ist der „Wert eines statistischen Merkmals, der die allgemeine Niveaulage in der betrachteten Gesamtheit charakterisiert“ [vgl. Gabler Wirtschafts-Lexikon, 1997] und ist mathematisch definiert als die Summe der Werte einer Variablen geteilt durch deren Anzahl:

$$m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i ,$$

wobei m = Mittelwert, n = Anzahl, x = Variable

Die Standardabweichung ist eng mit dem Begriff der Varianz verbunden. Beide werden dazu gebraucht, um eine Streuung der gemessenen Werte um den Mittelwert auszudrücken. Sie werden daher auch als „Streuungsmaß“ bezeichnet. Die Varianz ist dabei „die Summe der quadrierten Abweichungen aller Messwerte vom Mittelwert, dividiert durch $n-1$ “ [vgl. Exner, Renner: Medizinische Biometrie, 1999, S.9]:

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - m)^2 ,$$

wobei s^2 = Varianz, m = Mittelwert, n = Anzahl, x = Variable

Die Standardabweichung leitet sich direkt von der Varianz ab. Sie errechnet sich aus folgender Formel:

$$sd = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}{n - 1}}$$

wobei sd = Standardabweichung, m = Mittelwert, n = Anzahl, x = Variable

2.5.2 p -Wert und Signifikanz

In der Medizin werden verschiedene Testverfahren angewendet um zu überprüfen, ob ein gefundenes Ergebnis nur durch Zufall entstanden oder die Regel ist.

Formuliert werden zu Anfang eines Experiments hierfür zwei Hypothesen: eine Arbeitshypothese H_1 , die bewiesen werden soll und eine Nullhypothese H_0 , die das Gegenteil der Arbeitshypothese aussagt und widerlegt werden soll.

Signifikant ist ein Ergebnis nur dann, wenn man annehmen kann, dass es nicht durch Zufall entstanden ist. Um dies zu überprüfen bedient man sich eines festgelegten Signifikanzniveaus, auch Irrtumswahrscheinlichkeit α genannt, das aussagt, wie hoch die „Wahrscheinlichkeit der fälschlichen Ablehnung der Nullhypothese“ [vgl. Gabler Wirtschafts-Lexikon, 1997] ist. α gibt also eine Aussage darüber, wie häufig zu Unrecht die Nullhypothese verworfen wurde und die Arbeitshypothese oder ein Ergebnis als richtig angenommen wurde. Daher sollte α einen möglichst niedrigen Wert aufweisen. In der Medizin wird daher bei $\alpha \geq 0,05$ von einem nicht-signifikanten Ergebnis gesprochen, während bei Werten von $\alpha \leq 0,001$ ein Ergebnis hoch signifikant ist.

Zusätzlich zu α wird meist noch ein weiterer Wert verwendet: der p -Wert.

Dieser drückt die Wahrscheinlichkeit darüber aus, ob „die Prüfgröße in den [...] Annahmebereich für H_1 fällt“ [vgl. Exner, Renner: Medizinische Biometrie, 1999, S.35]. Ist der p -Wert kleiner α , so ist die Nullhypothese zu verwerfen.

2.5.3 F-Test und t-Test

Einer der häufig angewendeten statistischen Tests ist der sogenannte t -Test. Mit ihm werden die Mittelwerte zweier Stichproben verglichen. Man unterscheidet dabei einen t -Test für unverbundene und für paarige Stichproben. Berechnet wird der t-Wert für unverbundene Stichproben mit der Formel [vgl. Exner, Renner: Medizinische Biometrie, 1999, S.37]:

$$t_{\text{Stichprobe}} = \frac{m_1 - m_2}{s_{1/2}} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad \text{mit} \quad s_{1/2} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 + n_2) - 2}},$$

wobei $t_{\text{Stichprobe}}$ = t-Wert, m_1 = Mittelwert der ersten Stichprobe, m_2 = Mittelwert der zweiten Stichprobe, n_1 = Stichprobenumfang der ersten Stichprobe, n_2 = Stichprobenumfang der zweiten Stichprobe, s_1^2 = Varianz der ersten Stichprobe, s_2^2 = Varianz der zweiten Stichprobe

Anschließend wird der Betrag des berechneten t-Wert $t_{\text{Stichprobe}}$ mit einem sogenannten kritischen t-Wert t_{krit} verglichen. Dieser kann auch als $t_{n-1;1-\alpha/2}$ umschrieben werden und wird somit auf die Irrtumswahrscheinlichkeit α mit $n-1$ Freiheitsgraden bezogen. Ist $|t_{\text{Stichprobe}}| > t_{\text{krit}}$, so wird die Hypothese H_1 angenommen und die Nullhypothese H_0 verworfen.

Eine Voraussetzung für den t -Test ist eine Varianzenhomogenität. Das bedeutet, dass sich die zu vergleichenden Stichproben in ihren Varianzen nicht signifikant voneinander unterscheiden. Um dies zu überprüfen wird der sogenannte F-Test angewandt und der F-Wert berechnet, der sich als Quotient der Varianzen der zu untersuchenden Stichproben definiert:

$$F_{\text{Stichprobe}} = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

wobei $F_{\text{Stichprobe}}$ = F-Wert, s_1^2 = Varianz der ersten Stichprobe, s_2^2 = Varianz der zweiten Stichprobe

Der berechnete F-Wert $F_{Stichprobe}$ wird verglichen mit einem kritischen F-Wert F_{krit} , welcher für die Irrtumswahrscheinlichkeit α unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade gebildet wurde. Ist dieser kritische F-Wert größer als der errechnete, kann von einer Varianzenhomogenität ausgegangen werden. Es darf angemerkt werden, dass der Begriff „Freiheitsgrad“ ein Parameter ist, der ein System beschreibt. In der Statistik geben Freiheitsgrade eine Einschätzung darüber wie viele Werte innerhalb des gewählten Systems frei variieren können.

3. Methodik

3.1 Auswahl der Probanden

In der kaukasischen Bevölkerung liegen, wie schon in Kapitel 2.4 *Genetik* beschrieben, die einzelnen Genotypen sowohl des 5-HTTLPR als auch der COMT verschieden verteilt vor. So stellt sich die Verteilung der Genotypen für den 5-HTTLPR laut Lesch et al. [1996] folgendermaßen dar:

- 32 % der Bevölkerung besitzen den Genotyp LL,
- 49% den Genotyp SL
- 19% den Genotyp SS.

Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei den Probanden dieses Versuches. Es darf an dieser Stelle auf die *Tabelle 3-2* sowie die *Abbildungen 3-1* und *3-2* hingewiesen werden.

Für das COMT Gen liegen die Zahlen ähnlich: laut Shifman et al. [2003] besitzt das Met-Allel eine Verbreitung von über 60%. In der Genotypisierung der Probanden im Rahmen dieser Dissertation trat das Met-Allel sogar bei 85% der Probanden auf. Allerdings war auch das Val-Allel in 71% der Fälle vorhanden. So hatten 14% den Genotyp Val/Val, 29% den Genotyp Met/Met und die überwiegende Mehrheit (57%) den Genotyp Val/Met (siehe auch *Tabelle 3-4*, *Abbildungen 3-4* und *3-5*).

Zu Beginn stellte sich das Problem ausreichend Probanden für jeden Genotyp zu finden. Aus diesem Grund wurde zuerst eine Genotypisierung durchgeführt bevor eine Auswahl der Probanden für das EEG stattfand. Als erstes wurde hierfür von 85 Freiwilligen Blut abgenommen. Alle 85 Personen waren bereit, bei einem positiven Blutergebnis sich für eine EEG-Messung zur Verfügung zu stellen. Die Blutproben wurden an Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Lesch, in der psychiatrischen Klinik Fuchsleinstraße15, 97080 Würzburg weitergegeben und per PCA analysiert. Jeder mögliche Proband musste frei von psychiatrischen oder neurologischen Krankheiten sein und durfte auch keine nahen Blutsverwandten mit Krankheiten aus dem psychiatrischen oder neurologischen

Formenkreis haben. Außerdem durfte keiner der Probanden Drogen oder psychotrop wirkende Medikamente nehmen. Zudem musste er bereit sein, unentgeltlich an den Versuchen teilzunehmen und zustimmen, dass die Daten, die bei dem Versuch erhoben wurden, wie EEG-Befunde, Genotyp, Geschlecht und Alter im Rahmen dieser Dissertation veröffentlicht werden können und in diesem speziellen Punkt keinem Datenschutz unterliegen.

Die Gruppe der potentiellen Probanden setzte sich aus 49 Männern und 36 Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren zusammen, wobei jeweils eine Probe aus der Gruppe der männlichen und eine aus der Gruppe der weiblichen Probanden aus labortechnischen Gründen nicht untersucht werden konnte. Die Altersverteilung wird mit *Tabelle 3-1* verdeutlicht:

Alter	Anzahl	
	Männer	Frauen
18 – 29 Jahre	44	30
30 – 39 Jahre	3	4
40 – 65 Jahre	2	2
<i>Summe</i>	<i>49</i>	<i>36</i>

Tab. 3-1: Altersverteilung der möglichen Probanden bei Blutabnahme

3.1.1 im Hinblick auf den 5-HTTLPR

Nach erfolgter Genotypisierung nach dem 5-HTTLPR-Polymorphismus stellte sich die Verteilung der einzelnen Genotypen wie folgt dar:

die größte Gruppe war die der Personen mit dem Genotyp SL. Insgesamt hatten 47% der Probanden den Genotyp SL, wobei der Anteil bei den Männern mit 50% höher war als bei den Frauen mit 43%.

Der Genotyp LL kam am zweithäufigsten vor mit insgesamt 29%. Hier war der Anteil der Frauen höher mit 31% gegenüber den Männern (27%).

Am seltensten war der Genotyp SS (insgesamt 24%) vertreten, bei den Männern mit 23%, bei den Frauen mit 26% (siehe *Tabelle 3-2* sowie *Abbildungen 3-1* und *3-2*).

Genotyp	Probanden					
	Männer		Frauen		Insgesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
SS	11	23	9	26	20	24
SL	24	50	15	43	39	47
LL	13	27	11	31	24	29
<i>Summe</i>	<i>48</i>	<i>100</i>	<i>35</i>	<i>100</i>	<i>83</i>	<i>100</i>

Tab. 3-2: Verteilung der Genotypen des 5-HTTLPR

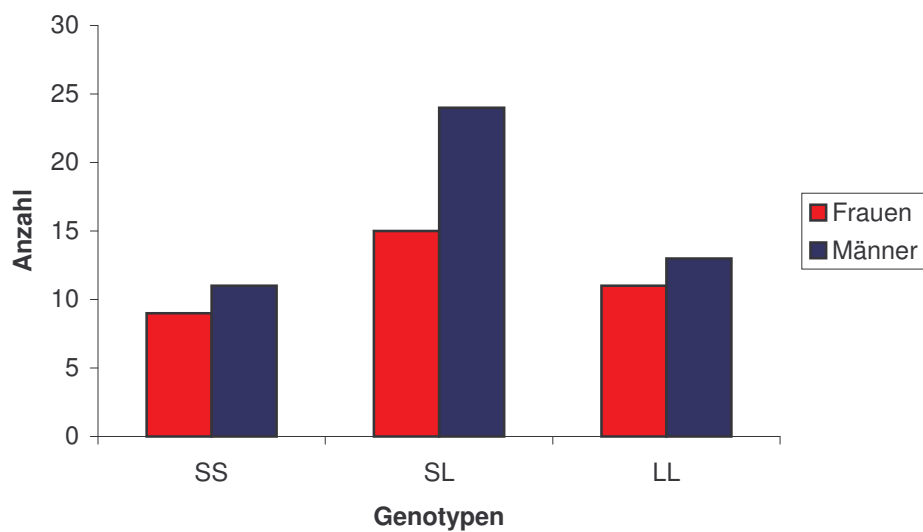


Abb. 3-1: Verteilung des 5-HTTLPR bei Männern und Frauen

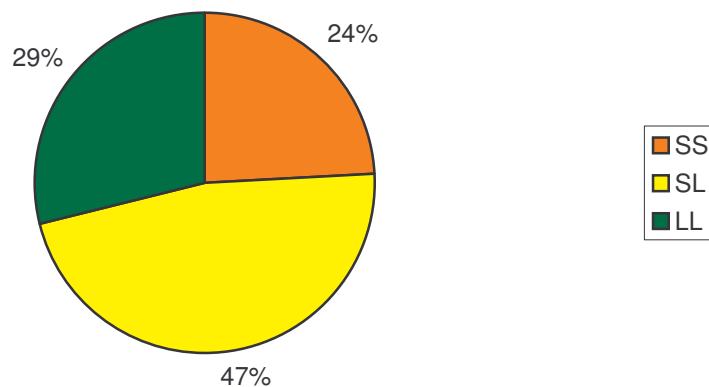


Abb. 3-2: Prozentuale Verteilung der Genotypen des 5-HTTLPR

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Genotypen zu erreichen, sollten die jeweiligen Gruppen gleich groß sein. Daher wurden die Probanden nach ihrem Genotyp ausgesucht, wobei darauf geachtet wurde, dass alle Probanden, die an dem Experiment teilnehmen sollten, auch Rechtshänder waren. Maßstab für die Gruppeneinteilung war die kleinste Gruppe, die des Genotyps SS. Anfangs wurden je 9 Frauen unterschiedlichen Genotyps und 10 Männer (da eine der Probandinnen wieder von ihrer Zusage, am Versuch teilzunehmen, zurückgetreten war) zur Teilnahme an diesem Experiment ausgewählt. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich in den unterschiedlichen Gruppen eine ähnliche Altersverteilung ergibt. Die männlichen Teilnehmer waren im Durchschnitt (29 ± 10)Jahre, die weiblichen Probanden im Durchschnitt ($26,5 \pm 8,7$)Jahre alt (siehe *Tabelle 3-3*).

Genotyp	Probanden					
	Männer		Frauen		Gesamt	
	Alter[Jahre]	sd[Jahre]	Alter[Jahre]	sd[Jahre]	Alter[Jahre]	sd[Jahre]
SS	31	13	29	14	31	13
SL	29	11	27,8	7,3	28,2	9,0
LL	26,0	4,5	23,2	1,6	24,7	4,0
<i>Summe</i>	<i>29</i>	<i>10</i>	<i>26,5</i>	<i>8,7</i>	<i>27,7</i>	<i>9,4</i>

Tab. 3-3: Durchschnittsalter nach Geschlecht der am Versuch teilnehmenden Probanden bezogen auf den 5-HTTLPR wobei sd = Standardabweichung

Im Laufe des Experiments musste leider auf 3 Probandinnen verzichtet werden, die aus persönlichen Gründen von der Versuchsteilnahme zurücktraten. Die Gruppengröße der weibliche Probanden verkleinerte sich von zunächst 27 auf 24 Teilnehmerinnen, wovon 9 dem Genotyp LL angehörten, 8 den Genotyp SL und 7 den Genotyp SS besaßen. Hieraus ergab sich eine leichte Veränderung der Genotypenverteilung: bei den Männern sind die Genotypen gleichmäßig verteilt, jeder Genotyp stellt 33% der Probanden. Bei den Frauen kommt es zu folgender Verteilung: SS – 29%, SL – 33%, LL – 38%. In der *Abbildung 3-3* wird dies noch einmal verdeutlicht.

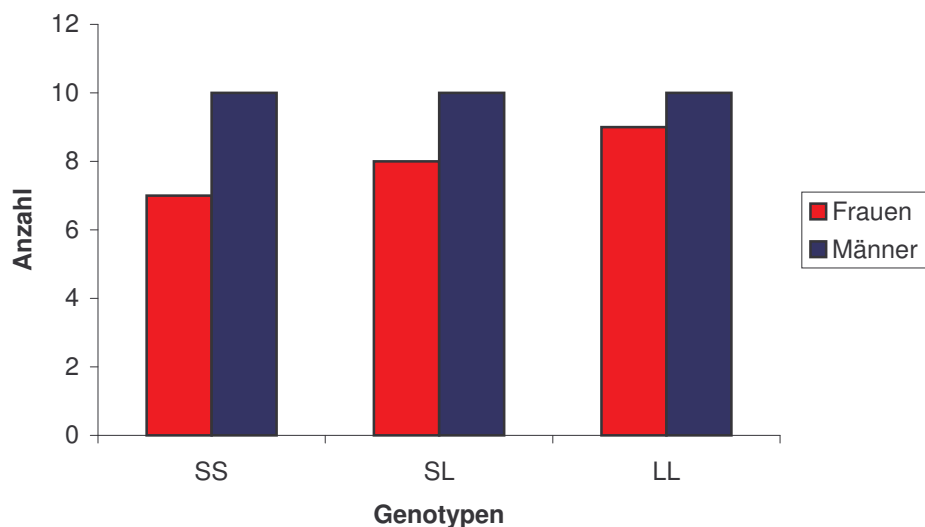


Abb. 3-3: Verteilung des 5-HTTLPR der teilnehmenden Probanden

3.1.2 im Hinblick auf die Katechol - O - Methyltransferase (COMT)

Die Messungen waren primär auf eine Untersuchung des 5-HTTLPR ausgerichtet. Deshalb wurden die Probanden ausschließlich nach ihrem 5-HTTLPR-Genotyp ausgewählt. Die Bestimmung des COMT- Genotyps erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt während bzw. nach der EEG Aufzeichnung. Bei

den analysierten Blutproben stellte sich die Verteilung der Genotypen wie in *Tabelle 3-4* gezeigt, dar:

Genotyp	Probanden					
	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil
Val/Val	8	16	4	12	12	14
Val/Met	27	55	20	59	47	57
Met/Met	14	29	10	29	24	29
<i>Summe</i>	<i>49</i>	<i>100</i>	<i>34</i>	<i>100</i>	<i>83</i>	<i>100</i>

Tab. 3-4: Verteilung der Genotypen der COMT

Am häufigsten tritt der Mischgenotyp Val/Met mit insgesamt 57% (55% bei Männern, 59% bei Frauen) auf. Am zweithäufigsten ist der Genotyp Met/Met mit 29% vertreten. Am seltensten handelt es sich um den Val/Val- Genotyp. Nur 12% der Frauen und 16% der untersuchten Männer hatten diesen Genotyp (insgesamt 14%). Diese Zahlen werden nochmals in den *Abbildungen 3-4* und *3-5* verdeutlicht.

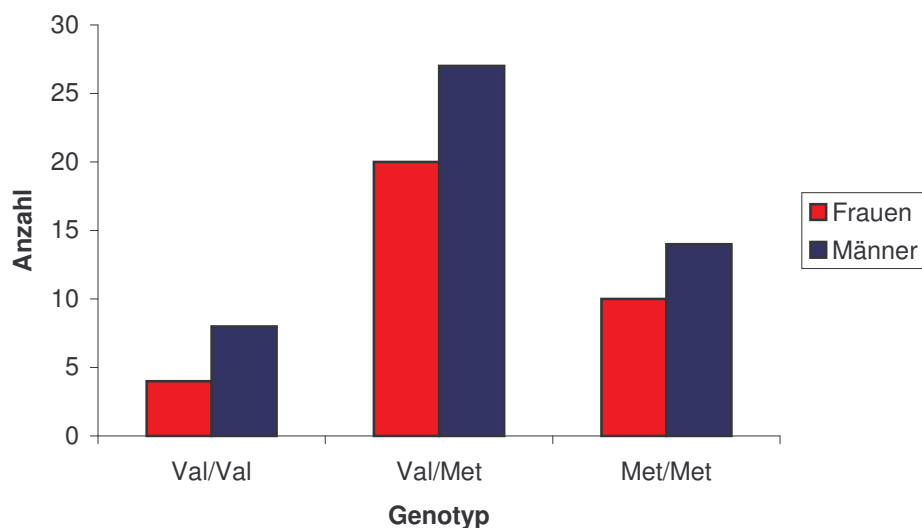


Abb. 3-4: Verteilung der COMT bei Männern und Frauen

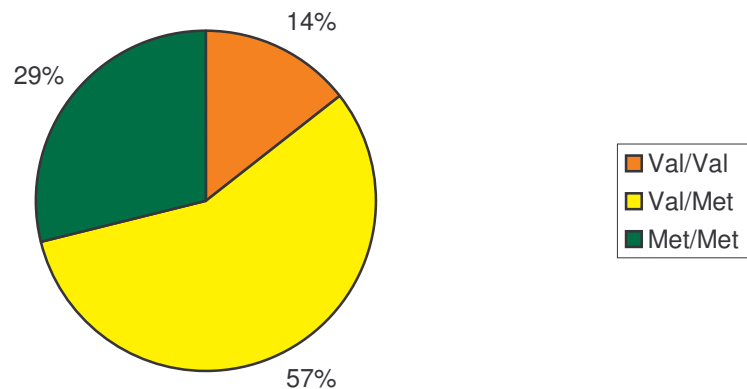


Abb. 3-5: Verteilung der Genotypen der COMT insgesamt

Da, wie schon erwähnt, die Auswahl der Probanden vor der Genotypisierung nach COMT stattgefunden hatte, stellt sich die Gruppe der am Versuch teilgenommenen Personen wie in *Tabelle 3-5* und *Abbildung 3-6* illustriert dar:

Genotyp	Probanden					
	Männer		Frauen		Gesamt	
	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil
Val/Val	5	17	2	8	7	13
Val/Met	18	60	16	67	34	63
Met/Met	7	23	6	25	13	24
<i>Summe</i>	<i>30</i>	<i>100</i>	<i>24</i>	<i>100</i>	<i>54</i>	<i>100</i>

Tab. 3-5: Genotypenverteilung der COMT bei den Versuchsteilnehmern

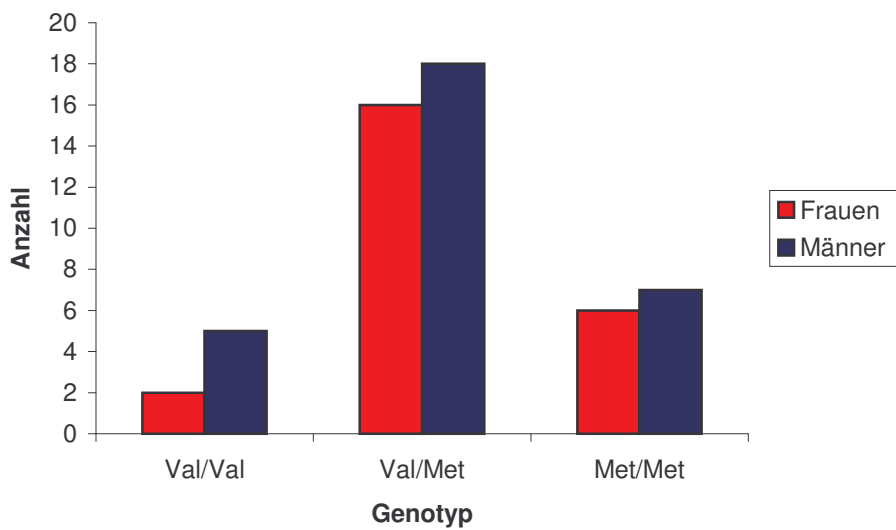


Abb. 3-6 : Genotypenverteilung der COMT bei den Versuchsteilnehmern

In Prozent ausgedrückt: nur 13% aller Teilnehmer des Versuchs besaßen den Genotyp Val/Val (17% der Männer, 8% der Frauen), 24% den Genotyp Met/Met (23% der Männer; 25% der Frauen) und die überwiegende Mehrheit der Versuchsteilnehmer hatte den Genotyp Val/Met (63% insgesamt, bei Männern 60%, bei Frauen 67%).

Dies wird nochmals in *Abbildung 3-7* verdeutlicht.

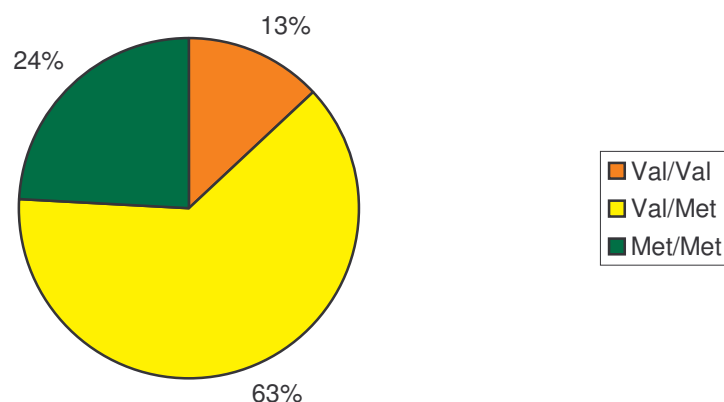


Abb. 3-7: Prozentuale Genotypenverteilung der COMT bei den Versuchsteilnehmern

Bei der Auswahl der Probanden wurde, wie schon erwähnt, sich am 5-HTTLPR-Genotyp und nicht am COMT-Genotyp orientiert. Infolgedessen wurde auch nicht auf eine gleichmäßige Altersverteilung zwischen den Gruppen der unterschiedlichen Genotypen des COMT geachtet. Trotzdem stellt sich die Altersverteilung recht homogen dar, wie in *Tabelle 3-6* dargestellt. Im Durchschnitt waren die Männer, die an diesem Experiment teilnahmen (29 ± 10) Jahre, die Frauen im Durchschnitt ($26,5 \pm 8,7$) Jahre alt. Die Altersdifferenzen weichen im Durchschnitt nur gering voneinander ab.

Genotyp	Probanden					
	Männer		Frauen		Gesamt	
	Alter[Jahre]	sd[Jahre]	Alter[Jahre]	sd[Jahre]	Alter[Jahre]	sd[Jahre]
SS	24,2	3,3	33	14	27,4	7,3
SL	31	12	24,4	3,2	27,9	9,8
LL	25,1	1,6	30	15	27	10
<i>Summe</i>	<i>29</i>	<i>10</i>	<i>26,5</i>	<i>8,7</i>	<i>27,7</i>	<i>9,4</i>

Tab. 3-6: Durchschnittsalter nach Geschlecht der am Versuch teilnehmenden Probanden bezogen auf die COMT wobei sd = Standardabweichung

3.2 Versuchsaufbauten und - durchführung

3.2.1 CPT

In der für diese Dissertation verwendeten Form des CPT sitzt der Proband in einem vorzugsweise abgedunkelten und ruhigen Raum, während ihm in 1,2 m Abstand auf einem Computerbildschirm Buchstaben präsentiert werden. Es handelt sich hierbei um eine vom Computer durch Zufall generierte Buchstabenfolge aus gleich großen weißen Buchstaben, die auf einem schwarzen Bildschirm im Sekundentakt aufleuchten. Zwischen jedem für 200ms auftretenden Buchstaben liegt ein Zeitintervall (Interstimulus Intervall, ITI) von 1650ms. Insgesamt dauert der Versuch 13 Minuten und enthält 12 verschiedene Buchstaben.

Der Versuchsteilnehmer wird zu Beginn instruiert, bei Erscheinen des Buchstabens „O“, gefolgt von „X“ auf dem Monitor möglichst zügig eine Taste zu drücken, in unserem Versuchsaufbau die Leertaste. Neben den Buchstaben „O“ und „X“ kommen noch 10 weitere Buchstaben vor: „A“, „B“, „C“, „D“, „E“, „F“, „G“, „H“, „J“ und „L“. Der Reiz „O“ gefolgt von „X“ soll vom Probanden mit einer Bewegung – der Betätigung der Leertaste – beantwortet werden. Diese Bewegung führt zur Aktivierung verschiedener kortikaler Areale und kann durch das EEG erfasst werden. Man bezeichnet deshalb diesen Reiz als „Go – Bedingung“. Folglich dient dem Probanden der Buchstaben „O“ als eine Art „Warnhinweis“. Der Buchstaben „O“ wird deshalb auch „primer“ genannt. Falls einem solchem primer ein anderer Buchstaben als ein „X“ folgt, war der Versuchsteilnehmer zwar „alarmiert“, durfte aber die Bewegung "Tastendruck" nicht ausführen.

Auch diese Hemmung einer Bewegung führt zur einer Aktivierung kortikaler Areale und kann mit Hilfe des EEGs erfasst werden. Diese Art von Reiz bezeichnen wir als „NoGo – Bedingung“.

Die übrigen Buchstaben werden zur "Ablenkung" als sogenannte Distraktoren eingesetzt. Hier kommt dem Buchstaben "X" wieder eine besondere Funktion

zu. Er hat die Aufgabe zu überprüfen, ob ein Proband wirklich die ihm gestellte Aufgabe erkannt und begriffen hat. Tritt der Buchstabe "X" auf, ohne in Zusammenhang mit dem Buchstaben „O“ zu stehen, so muss der Proband das "X" nun wie jeden anderen Distraktor behandeln und darf darauf nicht reagieren. Deshalb wird in diesem Fall der Buchstabe "X" zu der Distraktoren - Gruppe gerechnet, bekommt aber die Sonderbezeichnung Distraktor X. Drückt eine Versuchsperson auch beim Distraktor X die Leertaste, so darf davon ausgegangen werden, dass diese Person bei jedem Erscheinen eines „X“ die gewünschte Bewegung ausführt und somit den Versuchsaufbau nicht verstanden hat. Bei Auftreten eines solchen Falles werden die EEGs dieses Probanden von einer weiteren Auswertung ausgeschlossen. Jeder dieser einzelnen Reize wird per Zufallsgenerator dem Probanden präsentiert, allerdings enthält jeder CPT zu 20% primär, zu jeweils 10% Go- und NoGo-Bedingungen und zu 60% Distraktoren.

3.2.2 EMO

Die Hauptfunktion des Tests besteht darin, die erste Reaktion der Probanden im EEG darzustellen, nachdem sie emotional erregende Bilder gesehen hatten. In einem ersten Schritt wurden hierfür aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS) 200 Bilder ausgesucht. Das IAPS umfasst über 700 Bilder verschiedenen Inhalts.

Im Rahmen dieses Experiments werden 200 Bilder des IAPS gezeigt :

- 100 hoch erregende Bilder, wovon je 50 positiven Charakters (z. B. erotische Bilder, Familienbilder) und 50 negativen Inhalts (z.B. Gewalt – und Katastrophenbilder) sind
- 100 Bilder mit neutralen Inhalt (z.B. Landschaftsaufnahmen, Bilder mit Haushaltsgegenständen), davon wiederum 50 mit positivem und 50 mit negativem Bildcharakter

Für jedes IAPS -Bild existiert eine offizielle Bewertungsskala, die zur Auswahl der im Versuch verwendeten Bilder herangezogen wurde. Jedem Bild wird als Rating eine Zahl von 1 bis 9 zugeordnet, wobei „1“ für hocharregend – negativ und „9“ für hocharregend-positiv steht.

Die ursprüngliche Idee war, Frauen und Männern unterschiedliche Bilder zu zeigen, da es geschlechtsspezifische Differenzen in der Bewertung eines jeden Bildes gibt. Vergleicht man die geschlechtsabhängigen Bewertungsskalen, so wird man feststellen, dass Männer viele Bilder stärker positiv und aufregend bewerten als es Frauen tun. Diese vergeben allerdings häufiger und stärkere negative Wertungen. Infolgedessen war es nicht möglich, eine Auswahl an Bildern zusammenzustellen, die geschlechterspezifisch jeweils die stärksten positiven und negativen Bilder enthält und gleichzeitig die selben Ratingwerte besitzt. Diese Idee, Männern und Frauen unterschiedliche Bilder zu zeigen, die aber insgesamt das gleiche Rating besitzen, konnte nicht realisiert werden. Somit wurde bei der Auswahl der Bilder auf die gemeinsame, geschlechtsneutrale Bewertungsskala zurückgegriffen.

Die Bilder werden streng nach Arousal (hoch- und niedrigerregend) und Bildcharakter (positiv oder negativer Inhalt) eingeteilt. Dementsprechend werden jedem gezeigten IAPS-Bild zwei Komponenten zugeordnet, nach denen es klassifiziert wird. Es gibt also hocharregend-positiv, hocharregend - negativ sowie niedrigerregend - positiv und niedrigerregend - negativ Bilder.

In dem, für diese Dissertation konzipierten Versuch sitzt der Proband in einem ruhigen und abgedunkelten Raum, während ihm auf einem Computerbildschirm in 1,2 m Abstand die oben beschriebene Auswahl von insgesamt 200 Bildern des IAPS präsentiert werden. Es werden alle Bilder randomisiert gezeigt. Jeder Proband sieht somit die Bilder in einer anderen Reihenfolge, wobei dem EEG des Probanden gleichzeitig die Information hinzugefügt wird, welchen Bildcharakter und Arousal das soeben gezeigte Bild hat. Jedes Bild erscheint über einen Zeitraum von 1000 ms auf dem Bildschirm. Die Zeit, die zwischen zwei Bildern liegt, bezeichnet man als Interstimulus Intervall ITI (= intertrial interval). Dieses Zeitintervall wird bei unserem Versuch per Zufallsgenerator kreiert und kann zwischen 1000 ms und 1500ms betragen. Dem Probanden

wird dabei nur die Aufgabe gestellt, die Bilder aufmerksam zu betrachten, während bei ihm ein EEG abgeleitet wird.

3.3 Aufnahmetechnik

3.3.1 EEG- Aufzeichnung

Zur EEG Aufzeichnung wurde ein 32 – Kanalverstärker der Firma Brain Products, zusammen mit einem high – pass Filter von 0,1 Hz und einem low – pass Filter von 70 Hz bei einer Samplingfrequenz von 1000 Hz eingesetzt. Die Elektrodenimpedanz lag immer unter 5 k Ω .

Zur Versuchsdurchführung saß der Proband in einem abgedunkelten und ruhigen Raum der psychiatrischen Klinik, Fuchsleinstraße15, 97080 Würzburg. Zur Präsentation der Versuche wurde ein Bildschirm (Vision Master Pro410) der Firma IYAMA mit der Monitorgröße von 17 Zoll verwendet. In einer, durch Wandschirme vom restlichen Raum abgetrennten Nische saßen die Probanden auf einem Stuhl vor einem Schreibtisch. Auf dem Schreibtisch stand neben einer Computertastatur, in 1,2 m Entfernung zum Probanden der Präsentationsbildschirm. Der Versuchsablauf gestaltete sich immer in der gleichen Abfolge: nach Durchführung des CPT folgte nach einer kurzen Pause die Durchführung des EMO. Der Versuchsablauf wurde vor jedem Versuch nochmals erklärt und im Falle des CPT – auf Wunsch – ein kurzer Testlauf vor dem Versuch gestartet. Im Falle des EMO wurden dem Probanden keine Bilder vorab gezeigt, so dass der Testperson alle Bilder gleichermaßen unbekannt waren. Die Messung wurde über 21 Elektroden durchgeführt, die nach dem internationalen Ten-Twenty-System (siehe *Abbildung 3-8*) verwendet wurden. Zusätzlich wurden 3 weitere Elektroden für die Registrierung vertikaler und horizontaler Augenbewegung angebracht: zwei an den äußeren Augenwinkeln und eine unter dem rechten Auge. Die Referenz befand sich zwischen Cz und Fz. Eine Elektrode zur Erdung wurde vor Fz, zwischen Fz und Fpz platziert. Die 10 mm im Durchmesser betragenden Elektroden wurden nach Anrauen der Kopfhaut mit einem Holzspatel unter Verwendung einer „Elektroden – Klebepaste (200 g; 6,8 FLOz)“ der Firma „Schwind, Medizin – Technik“ angebracht.

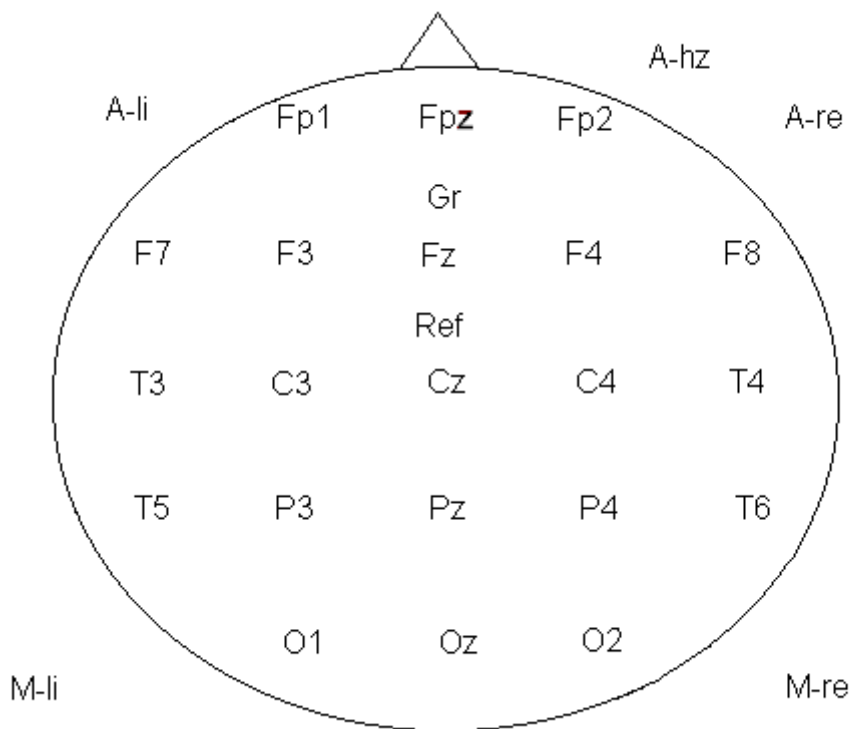


Abb. 3-8: Darstellung der platzierten Elektroden wobei M-li = linker Mastoid, M-re = rechter Mastoid, A-li = linkes Auge, A-re = rechtes Auge, A-hz = unter Auge für horizontale Augenbewegungen angebrachte Elektrode, Gr = Ground (=Erdung), Ref = Referenz

Das Anbringen der Elektroden erfolgte stets nach dem internationalen Ten-Twenty-System. Hierbei handelt es sich um ein standardisiertes Schema zur Anbringung von EEG-Elektroden, um mögliche Differenzen zwischen verschiedenen Probanden auszugleichen und eine Vergleichbarkeit herzustellen. Für die Benennung der Elektroden werden jeweils zwei Buchstaben bzw. Zahlen verwendet. Der erste Buchstabe kennzeichnet das darunterliegende Hirnareal des menschlichen Kortex:

- So steht "F" für "frontal lobe" und kennzeichnet den frontalen Kortex.
- "Fp" dient als Teilbezeichnung für den präfrontalen Kortex,
- "T" steht für "temporal lobe" und zeigt die Nähe zum Temporallappen auf.
- "C" kennzeichnet den centralen Kortex (= "central lobe"),
- "P" den Parietallappen (= "parietal lobe") und
- "O" den Occipitallappen (= "occipital lobe").

Der zweite Buchstabe oder ggf. die Zahl sind Koordinaten für die Lage am Schädel. Die Elektroden, die sich auf der Mittellinie des Kopfes befinden werden mit "Z" ("line zero") gekennzeichnet. Die Elektroden, die sich auf der rechten Hemisphäre befinden erhalten gerade, die auf der linken Hemisphäre ungerade Ziffern. Je weiter eine Elektrode von der Mittellinie entfernt ist, desto größer ist auch die zugeordnete Ziffer.

Als erster Schritt wurde der Kopf des Probanden vermessen: längs des Schädels wurde eine Achse vom Nasion (oder auch der Nasenwurzel) bis zum Inion, eine weitere wurde kurz vor den Tragi der Ohrmuscheln quer zum Schädel genommen. Als dritte Achse – einer Art "Schädelumfanglinie" – diente die Verbindungslinie zwischen einem Punkt kurz vor den Tragi der Ohrmuschel und der Nasenwurzel.

In einem weiteren Schritt wurden die Elektrodenpunkte berechnet und mit einem Farbstift auf der Kopfhaut des Probanden angezeichnet. Es wurde wie folgt vorgegangen: die Gesamtlänge der vermessenen Achsen wurde in Zentimeter ermittelt. Als nächstes wurde der Ausgangspunkt – die Messmarke – definiert und die Koordinatenachsen festgelegt. Die erste Elektrodenposition befand sich im Abstand von 10% des Gesamtlängenmaßes vom Ausgangspunkt auf der ausgewählten Koordinatenachse. Alle weiteren Elektrodenpositionen waren jeweils um 20% des Gesamtlängenmaßes auf der ausgewählten Koordinatenachse voneinander entfernt.

Ich möchte dies gerne an einem Beispiel verdeutlichen. Nehmen wir an, bei einem Probanden betrug die Strecke zwischen der Nasion bis zum Inion 25cm. Die erste Elektrode – in diesem Fall die Fpz - Elektrode – wäre dann bei $0,1 \times 25\text{cm} = 2,5\text{cm}$ Abstand von der Nasenwurzel zu platzieren gewesen. Die nächste Elektrodenposition, in diesem Fall die Fz - Elektrode befände sich dann $0,2 \times 25\text{cm} = 5\text{cm}$ weiter auf der gemessenen Achse in Richtung Occiput, die übernächste (in diesem Fall Cz) nochmals $0,2 \times 25\text{cm} = 5\text{cm}$ weiter vom letzten Punkt entfernt. Die letzte in dieser Linie zu platzierende Elektrode, hier Oz, befände sich in einem Abstand von $0,2 \times 25\text{cm} = 5\text{cm}$ zu der mehr frontal gelegenen Elektrode Pz und gleichzeitig $0,1 \times 25\text{cm} = 2,5\text{cm}$ entfernt vom Inion, von dem aus diese Schädelachse vermessen wurde.

Als letzter Schritt wurde die Lage der Elektroden, die sich auf keiner der ursprünglich ausgemessenen Achsen befinden, bestimmt. Hierbei handelt es sich um die Elektroden F3, F4, P3 und P4. Um deren Koordinaten zu ermitteln, wurde die Strecke zwischen schon gesetzten Nachbarelektroden halbiert: So lag F4 genau auf der Hälfte der Strecke zwischen Fp2 und C4, P4 auf der Hälfte zwischen C4 und O2 usw..

3.3.2 EEG-Auswertung

In einem ersten Schritt wurden die gewonnenen EEG –Daten als Raw Data gespeichert und mittels des Programms „Brain Vision Analyser“ [Brain Products, München] bearbeitet. Dies soll im folgenden genauer erläutert werden.

a) CPT

Über die Erzeugung von neuen Kanälen durch lineare Kombinationen von den aufgezeichneten, schon existierenden Kanälen, konnten die Informationen, welche die Augenableitungen enthalten, neu verrechnet werden. Mittels einer anschließend durchgeführten Augenartefaktkorrektur wurden die Einflüsse von Augenbewegungen auf das EEG verringert.

Um die einzelnen EEG-Kanäle vergleichen zu können, wurde eine neue Referenz, genannt av_ref, gebildet. Diese bestand aus dem Mittelwert aller aufgezeichneten EEG-Kanäle.

Zur Filterung der EEG - Daten wurde ein Hochpassfilter mit der Grenzfrequenz 0,1 Hz verwendet; die Zeitkonstante betrug 1,5915s, die Steilheit des Filters 12dB/ Oktave.

Bei einer anschließenden Segmentierung der EEG-Daten wurde jedes einzelne EEG nach den Markern Tastendruck, Go-Bedingung, NoGo - Bedingung,

Distraktor, Primer und Distraktor X in Abschnitte unterteilt. Zur Bedeutung der einzelnen Marker siehe Kapitel 3.2.1 CPT. Betrachtet wurde hierbei das Zeitintervall von 100 ms vor dem Marker, bis 500 ms nach dem Marker – insgesamt also ein Zeitintervall von 600 ms Dauer. Um zu überprüfen, ob der Proband das Testkriterium – die Versuchsaufgabe richtig verstehen – erfüllt hat, wurde eine Sonderbedingung eingeführt: es muss bei einer Go-Bedingung zu einem Tastendruck ausgeführt und gleichzeitig bei allen anderen Markern ein Tastendruck unterlassen worden sein.

Der Datensatz wurde anschließend auf Artefakte untersucht (artifact rejection). Durch Mittelung (Average) der Daten wird ein Rauschen aus dem EEG eliminiert. Hierfür wird eine mittlere Gesamtleistung und eine mittlere Rauschleistung aller Kanäle berechnet, welche anschließend voneinander subtrahiert werden.

Für die weitere Auswertung wurden nur die Versuche verwendet, aus denen hervorging, dass der Proband die Aufgabenstellung begriffen hatte und die EEGs kaum Artefakte oder andere Störungen aufwiesen.

Über die Berechnung der Global Field Power wurde die Gesamtaktivität aller Kanäle bestimmt. Bei dieser Methode wird die Wurzel aus dem Mittel der Quadrate der einzelnen Werte zu jedem Zeitpunkt bestimmt und das Ergebnis als neuer Kanal mit dem Namen Rms (Root Mean Square) definiert.

Schließlich kam es zu einer Berechnung der Centroide.

Centroide stellen eine Mittelung dar und entsprechen im Prinzip einer Schwerpunktbestimmung. Durch diese Schwerpunktbestimmung kann die phasenweise gleichbleibende Aktivität des Gehirns, die als Aktivierung/ Arbeiten eines/bestimmter Areale angesehen werden kann, vereinfacht dargestellt werden.

Die Berechnung der Centroide erfolgt anhand der Formel:

$$C_x = \frac{\sum_{u>0} u_i * x_i}{\sum_{u>0} u_i};$$

wobei „u“ die Amplitude über der jeweiligen Elektrode und „x“ die dazugehörige Koordinatenposition ist.

Die Centroiden werden über folgende Werte beschrieben: „y“ beschreibt eine anterior–posterior-Achse, „x“ eine links-rechts-Achse, während „1“ für negative und „2“ für positive Werte steht.

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit bietet das brainmap, welches sich an der in *Abbildung 3-9* schematisch dargestellten Elektrodenplatzierung orientiert.

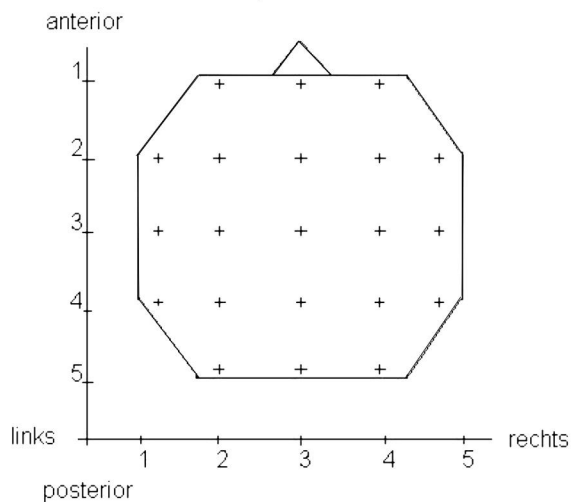


Abb. 3-9: Schematische Darstellung der Elektrodenpositionen

Nach Betrachtung der Go- und NoGo - Kurven haben wir festgestellt, dass es gewisse lokale Maxima und Minima (Peaks) gibt, in denen sich die Kurven unterscheiden. Diese sind entscheidend für die weitere statistische Auswertung und werden in einem letzten Schritt markiert.

Für die darauf folgende statistische Auswertung wurde das Programm SPSS verwendet.

b) EMO

Ebenso wie beim CPT (siehe vorhergegangenes Kapitel), wurde auch hier, nach einer Durchführung der Augenartefaktkorrektur, eine neue Referenz,

genannt av_{ref} , gebildet. Diese besteht – wie auch schon beim CPT – aus dem Mittelwert aller aufgezeichneten EEG-Kanäle.

Zur Filterung der EEG - Daten wurde, ebenso wie beim CPT, ein Hochpassfilter mit der Grenzfrequenz 0,1 Hz verwendet; die Zeitkonstante betrug 1,5915s, die Steilheit des Filters 12 dB/ Oktave.

Als Marker, bei der sich anschließenden EEG – Segmentierung, wurden Bildcharakter und Arousal verwendet: es wurde unterschieden zwischen

- negativ – hocherregend
- positiv – hocherregend
- negativ – niedrigerregend
- positiv – niedrigerregend.

Betrachtet wurde hierbei das Zeitintervall von 200 ms vor dem Marker bis 800 ms nach dem Marker – insgesamt also ein Zeitintervall von 1000 ms Dauer. Ebenso wie beim CPT wurde auch beim EMO der Datensatz anschließend auf physikalische Artefakte untersucht (artifact rejection) und durch Mittelung (Average) der vorher segmentierten Daten ein Rauschen aus dem EEG eliminiert sowie EEGs aus einer weiteren Auswertung ausgeschlossen, die viele Artefakte oder andere Störungen aufwiesen.

Nach der Berechnung der Global Field Power und einer Bestimmung lokaler Maxima und Minima (Peak – Erkennung / Peak detection) erfolgte eine weitere statistische Auswertung mit dem Programm SPSS.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des CPT

4.1.1 NoGo - Anteriorisierung in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR

Die Analyse basiert auf den Ergebnissen der Einzelelektroden.

Betrachtet wird als erstes die Kurve über der Elektrode Cz (siehe *Abbildung 4-1*). Dort kann man einen deutlichen Peak im Intervall um die 360 ms in der NoGo - Bedingung erkennen, welcher eine deutlich höhere Amplitude als der um etwa 40 ms früher einsetzende Peak der Go - Bedingung aufweist.

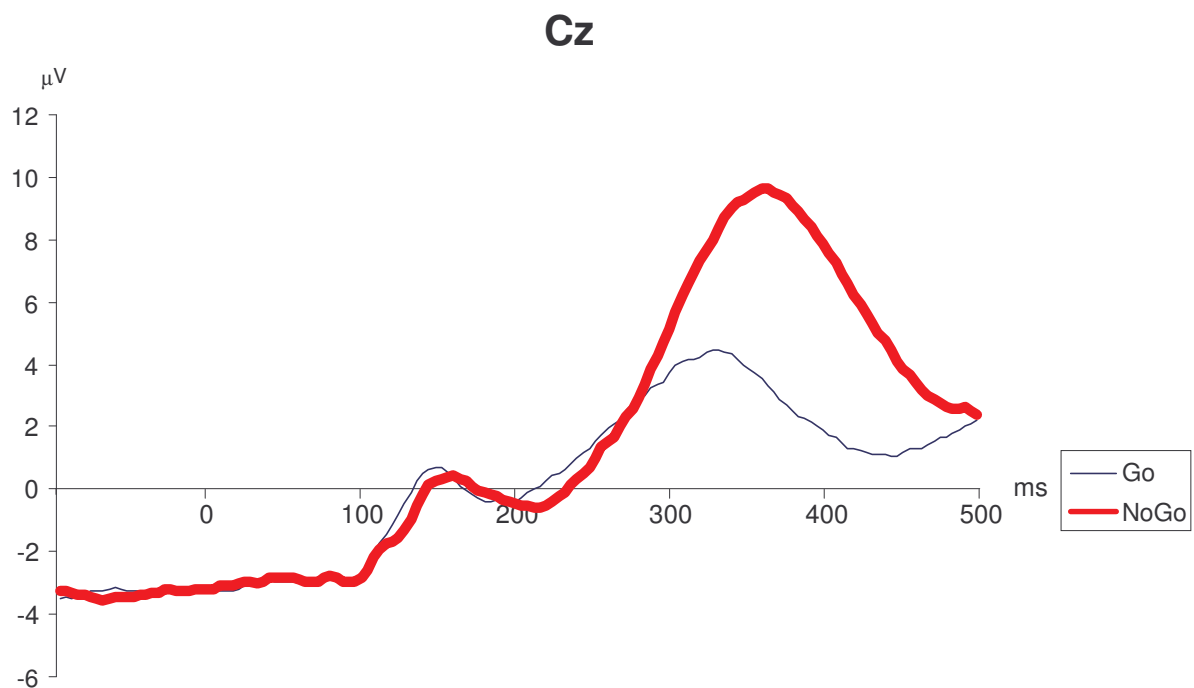


Abb. 4-1: Verlauf der EKPs in der Go - und NoGo - Bedingung über Cz

Als zweites betrachten wir die Kurve über der Pz- Elektrode. Hier wird ein deutlicher Unterschied zu der oben angesprochenen Kurve über Cz beobachtet (siehe *Abbildung 4-2*): die Amplitude der Go-Bedingung ist deutlich größer als die der NoGo - Bedingung. Außerdem stellen sich in der NoGo - Bedingung

zwei Peaks dar. Wie auch schon bei Cz, kann man auch hier erkennen, dass die Latenz in NoGo größer ist als Go. Diese Beobachtungen stimmen mit den in *Tabelle 4-2* beschriebenen Ergebnissen überein, in denen ebenfalls signifikante Effekte der Go - Bedingung in Pz und der NoGo - Bedingung in Cz beschrieben werden konnten.

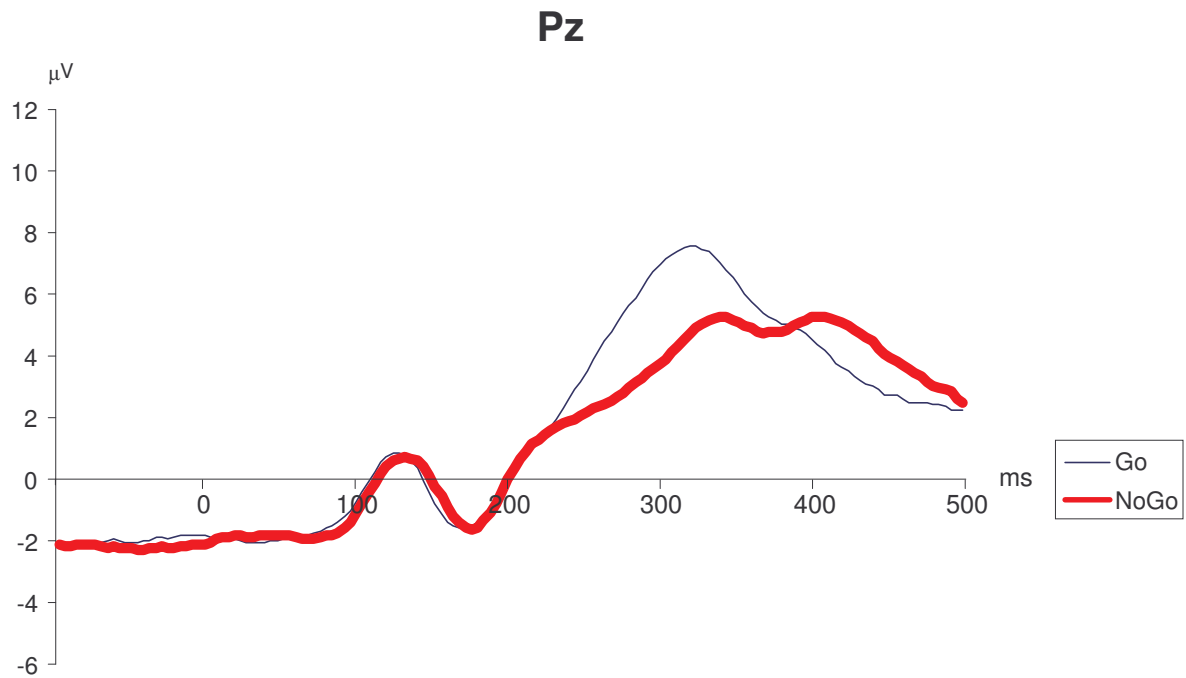


Abb. 4-2: Verlauf der EKPs in der Go - und NoGo - Bedingung über Pz

Schließlich wird in *Abbildung 4-3* der Verlauf in der Rms dargestellt. Auch hier ist eine deutlich größere Latenz des NoGo - Peaks, sowie eine höhere Amplitude desselben zu erkennen.

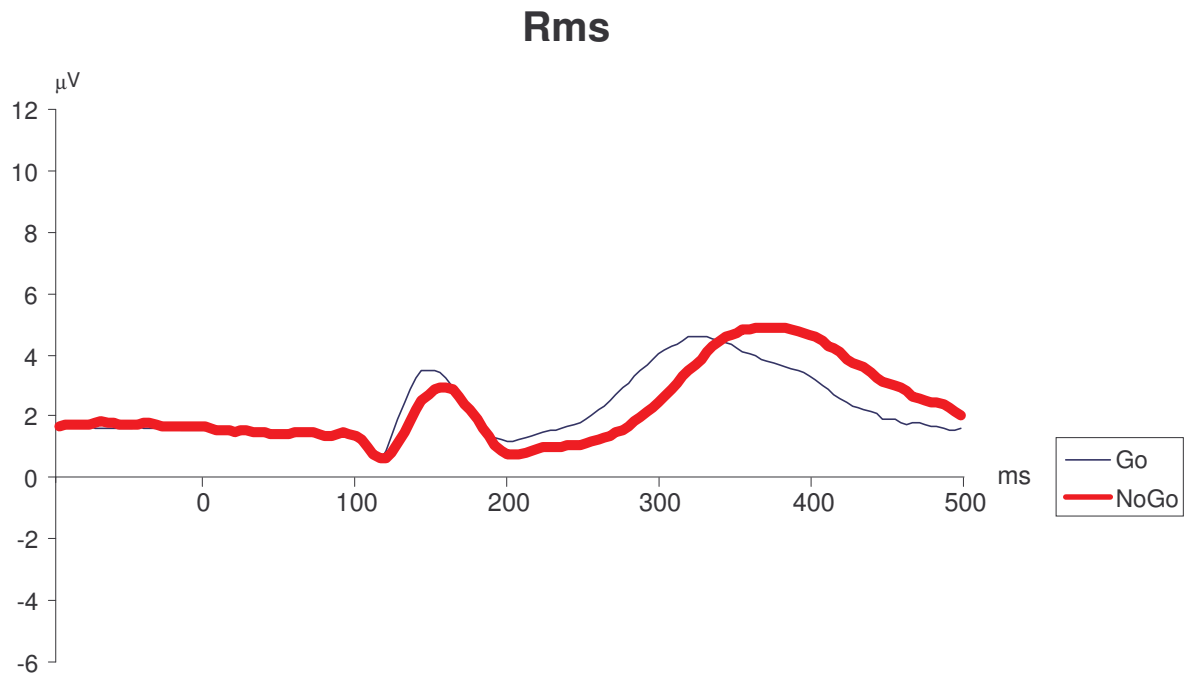


Abb. 4-3: Verlauf der EKPs in der Go - und NoGo - Bedingung der Rms

Ebenso eindeutig stellt sich das Versuchsergebnis anhand von brainmaps dar (siehe *Abbildung 4-4*). Man kann deutlich erkennen, dass sich bei allen Elektroden der NoGo - Centroid weiter anterior lokalisiert als der Go - Centroid.

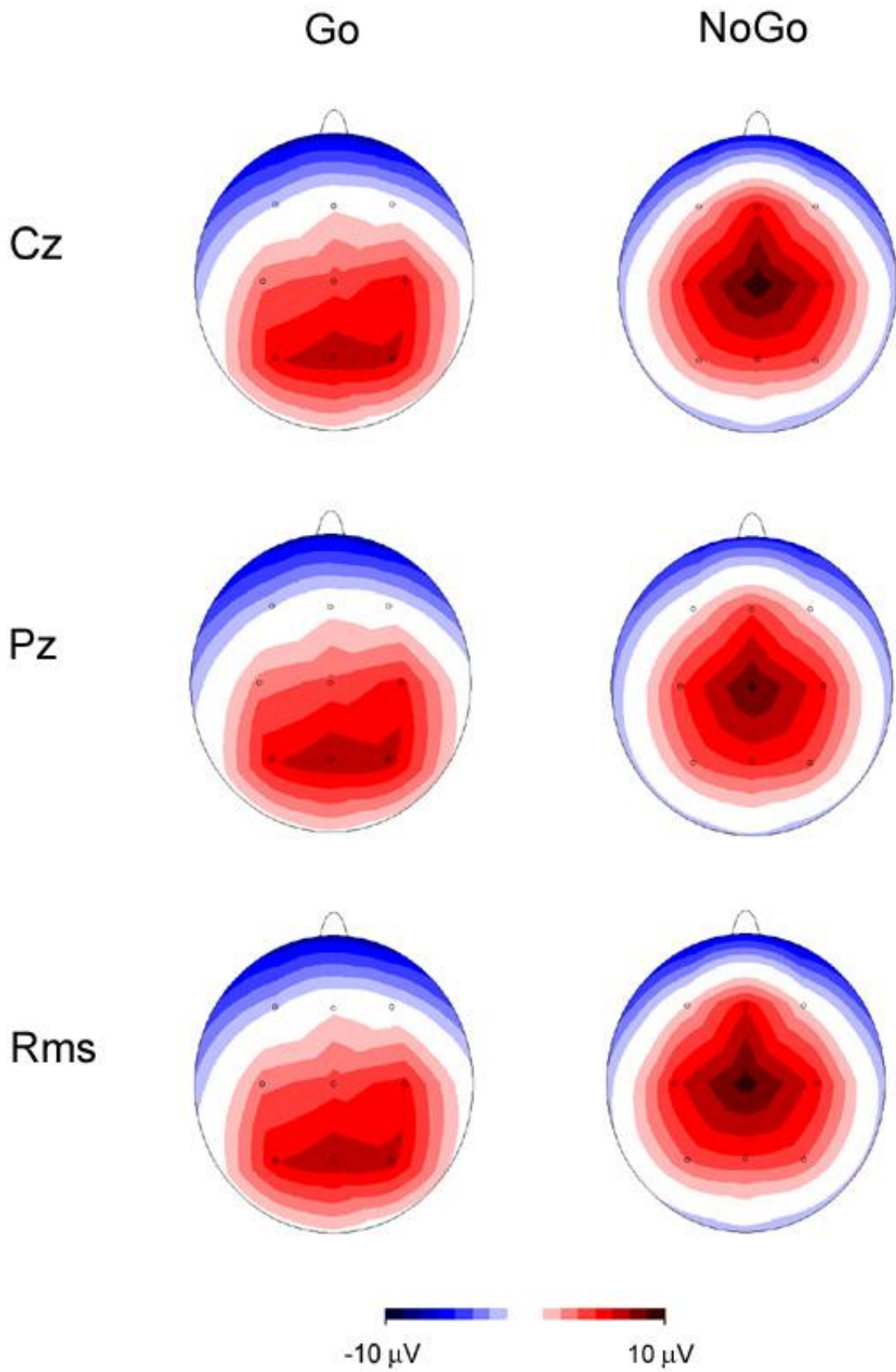


Abb. 4-4: Brainmaps über den Peaks in der Cz-, Pz-, Rms- Elektrode bei der Go - und NoGo - Bedingung

Wie aus *Tabelle 4-1* ersichtlich, zeigten sich für den Faktor „Bedingung“ signifikante Haupteffekte (hinsichtlich der Amplitude, Latenz und Topographie), wohingegen weder für den Faktor „Genotyp“ noch für die Interaktion „Bedingung x Genotyp“ signifikante Effekte nachgewiesen werden konnten.

		Bed		Gen		Bed x Gen	
		F[1,43]	p	F[2,43]	p	F[2,43]	p
Amplitude	Cz*	56,71	0,001	1,00	0,38	0,31	0,73
	Pz*	13,07	0,001	2,01	0,15	0,34	0,71
	Rms*	0,02	0,896	2,41	0,10	0,11	0,90
Latenz	Cz*	45,69	0,001	0,81	0,45	0,15	0,86
	Pz*	58,42	0,001	1,07	0,35	0,79	0,46
	Rms*	81,15	0,001	0,13	0,88	0,90	0,41
Topographie	CX1	6,76	0,013	1,95	0,16	0,25	0,78
	CY1	16,19	0,001	0,28	0,76	0,62	0,54
	CX2	6,32	0,016	2,18	0,13	0,09	0,91
	CY2	55,83	0,001	0,19	0,83	1,89	0,16

*Tab. 4-1: F-Werte und p-Werte für Bedingung, Genotyp und die Interaktion Genotyp x Bedingung wobei F = F-Wert, p = p-Wert, Bed = Bedingung, Gen = Genotyp, Bed x Gen = Interaktion Genotyp x Bedingung, * = Werte sind bezogen auf die NoGo- Bedingung.*

In *Tabelle 4-2* werden die Mittelwerte der Go - und NoGo - Bedingung verglichen. Daraus wird ersichtlich, dass sich in der Topographie das positive Feld weiter posterior in der Go - Bedingung lokalisiert als in der NoGo - Bedingung. Außerdem stellt sich eine größere Amplitude bei der Go-Bedingung in Pz und bei der NoGo- Bedingung in Cz ein. In der Rms konnte hingegen kein signifikanter Effekt erkannt werden.

Dies lässt den Schluss zu, dass sich, wie erwartet, der Centroid in der Go - Bedingung signifikant weiter posterior lokalisiert als in der NoGo - Bedingung. Weiterhin kann eine, zu diesem Ergebnis stimmige größere Latenz in der NoGo - Bedingung als in der Go - Bedingung beobachtet werden.

Wie schon in *Tabelle 4-1* gezeigt, lässt sich keine Abhängigkeit von der Genetik aufzeigen. Dementsprechend sind keine Unterschiede der Mittelwerte zwischen den einzelnen Genotypen erkennbar, wie in den *Tabellen 4-2 a-c* dargestellt wird.

		Go		NoGo		t [45]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	5,84	3,71	10,73	4,29	7,70	0,001
	Pz	8,69	3,90	6,71	2,56	-3,71	0,001
	Rms	6,13	2,05	6,08	1,83	-0,16	0,870
Latenz**	Cz	324,6	30,9	358,7	25,7	6,91	0,001
	Pz	320,2	34,6	370,2	39,1	7,77	0,001
	Rms	324,0	34,3	370,7	28,3	9,11	0,001
Topographie	CX1	2,90	0,23	3,01	0,21	2,68	0,010
	CY1	1,99	0,52	2,40	0,66	4,10	0,001
	CX2	3,08	0,19	3,02	0,14	-2,60	0,013
	CY2	3,63	0,38	3,17	0,33	-7,42	0,001
	NGA***	0,46 ± 0,42					

Tab. 4-2: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo – Bedingung wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n= Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl ± Zahl (einheitslos) angegeben

		Go		NoGo		t [13]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	5,05	4,34	9,42	3,84	3,18	0,007
	Pz	7,34	4,53	5,72	2,70	-1,23	0,239
	Rms	5,25	2,26	5,42	1,49	0,23	0,821
Latenz**	Cz	326,4	28,3	360,4	33,3	3,80	0,002
	Pz	330,7	46,3	369,6	48,0	2,81	0,015
	Rms	329,5	41,9	368,7	37,4	3,63	0,003
Topographie	CX1	2,99	0,31	3,06	0,23	0,94	0,362
	CY1	2,07	0,52	2,39	0,70	1,58	0,138
	CX2	3,02	0,24	2,96	0,12	-0,91	0,378
	CY2	3,53	0,40	3,19	0,44	-2,14	0,052
	NGA***	0,34 ± 0,60					

Tab. 4-2a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp SS (n=14) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n= Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl ± Zahl (einheitslos) angegeben

		Go		NoGo		t [15]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	5,84	3,09	11,41	4,90	5,24	0,001
	Pz	8,84	3,94	7,15	2,59	-1,85	0,085
	Rms	6,53	1,84	6,38	1,95	-0,30	0,765
Latenz**	Cz	330,4	37,5	361,3	22,4	3,86	0,002
	Pz	320,2	31,7	379,1	32,4	5,46	0,001
	Rms	326,5	34,9	370,6	27,9	5,30	0,001
Topographie	CX1	2,86	0,19	2,95	0,19	1,42	0,177
	CY1	1,96	0,60	2,28	0,70	2,35	0,033
	CX2	3,12	0,15	3,05	0,12	-1,93	0,072
	CY2	3,62	0,39	3,21	0,28	-6,70	0,001
	NGA***	0,41 ± 0,24					

Tab. 4-2b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp SL (n=16) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n= Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl \pm Zahl (einheitslos) angegeben

		Go		NoGo		t [15]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	6,54	3,78	11,20	4,01	5,02	0,001
	Pz	9,73	3,09	7,13	2,30	-4,81	0,001
	Rms	6,51	1,93	6,37	1,92	-0,35	0,728
Latenz**	Cz	317,1	25,7	354,6	22,1	4,08	0,001
	Pz	311,1	23,4	361,7	37,0	5,57	0,001
	Rms	316,8	26,7	372,5	20,2	7,23	0,001
Topographie	CX1	2,87	0,17	3,02	0,21	2,29	0,037
	CY1	1,97	0,47	2,52	0,60	3,16	0,006
	CX2	3,11	0,15	3,03	0,17	-1,78	0,096
	CY2	3,74	0,34	3,11	0,26	-7,12	0,001
	NGA***	0,62 ± 0,35					

Tab. 4-2c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp LL (n=16) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n= Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl \pm Zahl (einheitslos) angegeben

Bei Betrachtung der Mittelwerte in *Abbildung 4-5* sieht man, wie auch schon bei *Abbildung 4-4* beschrieben, dass der NoGo - Centroid stärker anterior lokalisiert ist. Dies haben alle Genotypen gemeinsam. Zwischen den einzelnen Geotypen kann kein Unterschied erkannt werden, zumal sich die Mittelwerte gleich darstellen.

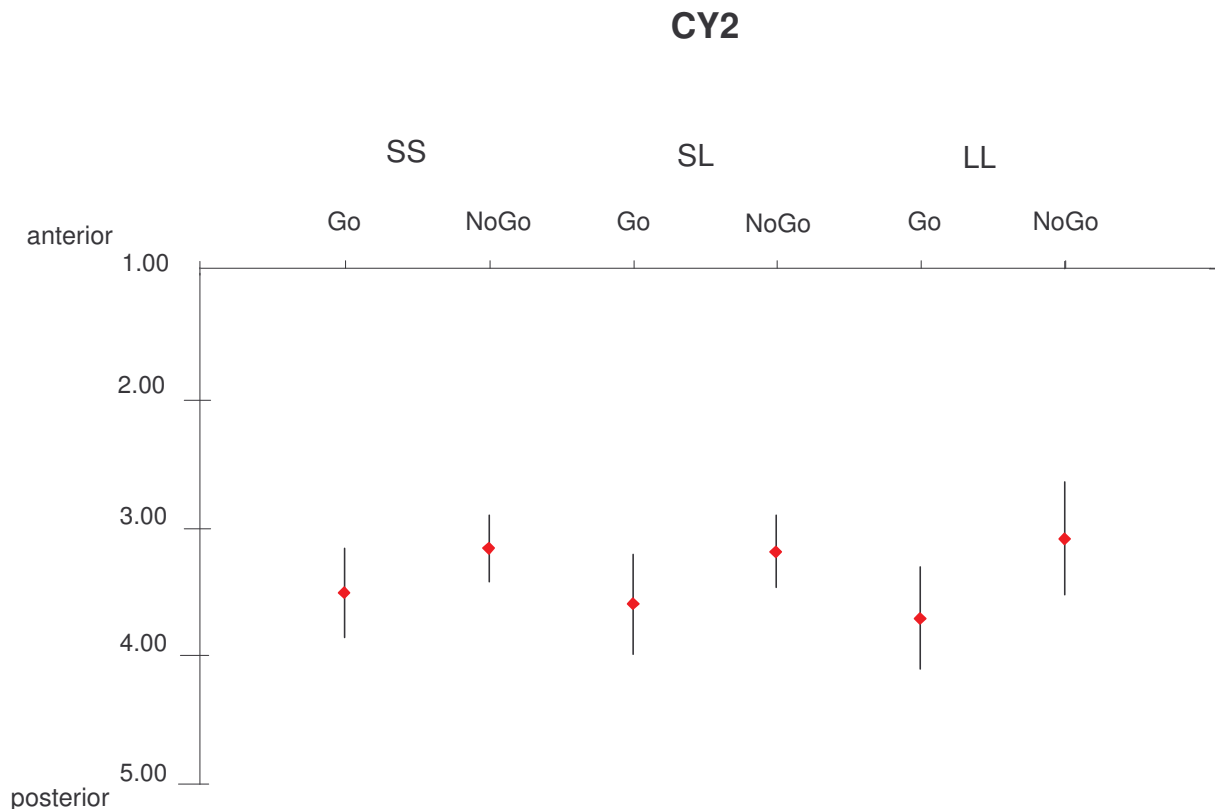


Abb. 4-5: Mittelwerte in CY2 bei der Go - und NoGo - Bedingung in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung der NGA (*Abbildung 4-6*). Die erwartete NoGo - Anteriorisierung stellt sich, wie erwartet, bei allen Genotypen dar; allerdings besteht keine Abhängigkeit vom 5-HTTLPR-Polymorphismus ($F[2;43]=1,89$; $p=0,16$).

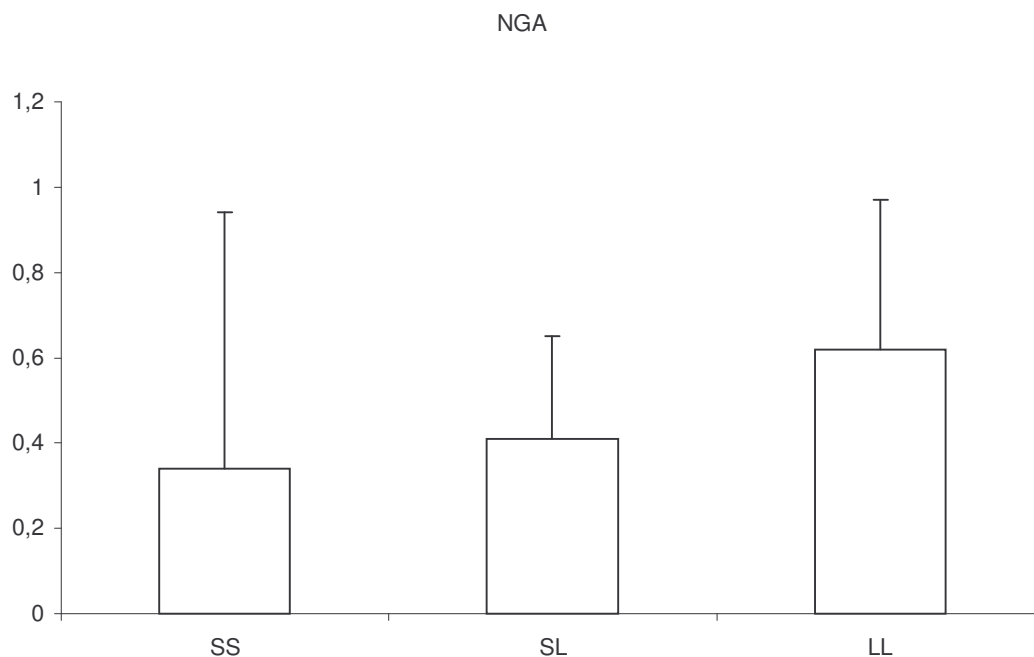


Abb. 4-6: NGA in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen

Zusätzlich wurde versucht, die Daten unter weiteren neuen genetischen Gesichtspunkten auszuwerten. Dafür wurden die Genotypen SS und SL zu einer Gruppe zusammengefasst und mit einer gleich großen Gruppe des Genotyps LL (mit n= 16 Versuchspersonen) verglichen. Bei dieser Anordnung stellte sich heraus, dass sich die Ergebnisse nicht von den bereits dargestellten unterscheiden. Auf eine weitere ausführlichere Beschreibung dieser Analyseart wird deshalb verzichtet.

4.1.2 NoGo - Anteriorisierung in Abhängigkeit von COMT

Wie auch schon in der Auswertung nach den Genotypen des HTTLPR beschrieben zeigen sich auch hier für den Faktor „Bedingung“ signifikante Effekte.

Hingegen konnte kein Zusammenhang zur Genetik erkannt werden. Weder für den Faktor „Genotyp“, noch für die Interaktion „Bedingung x Genotyp“ gibt es signifikante Effekte (siehe *Tabelle 4-3*).

		Bed		Gen		Bed x Gen	
		F[1,27]	p	F[2,27]	p	F[2,27]	p
Amplitude	Cz*	40,30	0,000	4,03	0,03	1,00	0,38
	Pz*	10,47	0,003	0,81	0,46	0,19	0,83
	Rms*	0,09	0,770	1,91	0,17	0,37	0,70
Latenz	Cz*	18,02	0,000	0,71	0,50	0,23	0,80
	Pz*	56,71	0,000	0,82	0,45	0,02	0,98
	Rms*	36,95	0,000	0,78	0,47	0,75	0,48
Topographie	CX1	3,62	0,068	0,81	0,46	0,32	0,73
	CY1	13,13	0,001	1,34	0,28	0,03	0,97
	CX2	5,00	0,034	1,12	0,34	0,85	0,44
	CY2	57,20	0,000	2,83	0,08	0,15	0,86

*Tab. 4-3: F-Werte und p-Werte für Bedingung, Genotyp und die Interaktion Genotyp x Bedingung wobei F = F-Wert, p = p-Wert, Bed = Bedingung, Gen = Genotyp, Bed x Gen = Interaktion Genotyp x Bedingung, * = Werte sind bezogen auf die NoGo - Bedingung.*

Da in Abschnitt 4.1.1 NoGo - Anteriorisierung in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR schon die NoGo - Anteriorisierung beschrieben worden ist, wird im folgenden nur noch auf die Abhängigkeit dieser vom COMT- Genotyp eingegangen. *Tabellen 4-4 a-c* veranschaulichen die Unabhängigkeit der Versuchsergebnisse vom Genotyp. Man kann erkennen, dass sich die Mittelwerte zwar wie erwartet zwischen der Go - und NoGo - Bedingung unterscheiden, es hingegen keine nennenswerten größeren Differenzen der Mittelwerte zwischen den einzelnen Genotypen Val/Val, Val/Met oder Met/Met gibt. In *Abbildung 4-7*, die den Tabellen folgt, wird dies nochmals dargestellt.

		Go		NoGo		t [5]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	4,99	3,47	10,95	4,16	4,24	0,01
	Pz	9,37	5,40	5,82	3,75	-2,21	0,08
	Rms	5,86	2,29	5,63	1,78	-0,41	0,70
Latenz**	Cz	333,8	23,8	351,3	13,8	2,83	0,04
	Pz	318,5	16,1	381,2	35,5	3,51	0,02
	Rms	326,5	10,6	359,3	21,7	4,66	0,01
Topographie	CX1	2,87	0,15	3,00	0,26	1,19	0,29
	CY1	1,79	0,37	2,50	0,85	3,10	0,03
	CX2	3,13	0,21	3,01	0,17	-2,06	0,09
	CY2	3,69	0,28	3,01	0,30	-6,71	0,001
	NGA***	0,68 ± 0,25					

Tab. 4-4a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp Val/Val (n=6) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = T-Wert, p = p-Wert, n= Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl \pm Zahl (einheitslos) angegeben

		Go		NoGo		t [27]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	5,80	4,18	9,86	4,16	1,89	0,08
	Pz	8,48	3,90	6,49	2,19	-1,85	0,09
	Rms	6,25	2,15	5,88	1,78	-1,28	0,23
Latenz**	Cz	326,1	33,4	361,5	23,6	2,94	0,01
	Pz	322,6	42,7	361,7	37,6	3,95	0,001
	Rms	328,4	39,6	374,8	29,1	3,53	0,001
Topographie	CX1	2,91	0,20	2,99	0,21	0,23	0,82
	CY1	2,08	0,57	2,34	0,65	0,78	0,45
	CX2	3,09	0,19	3,04	0,15	-0,15	0,88
	CY2	3,61	0,43	3,22	0,36	-2,85	0,02
	NGA***	0,39 ± 0,46					

Tab. 4-4b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp Val/Met (n=28) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = T-Wert, p = p-Wert, n= Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl \pm Zahl (einheitslos) angegeben

		Go		NoGo		t [11]	p
		m	sd	m	sd		
Amplitude*	Cz	6,36	2,71	12,66	4,34	5,16	0,001
	Pz	8,86	3,36	7,67	2,67	-1,52	0,16
	Rms	5,99	1,84	6,79	1,93	1,33	0,21
Latenz**	Cz	316,3	27,9	355,9	34,4	3,36	0,01
	Pz	315,7	16,5	384,4	41,7	6,04	0,001
	Rms	312,6	26,8	366,8	29,4	4,84	0,001
Topographie	CX1	2,91	0,33	3,05	0,19	1,66	0,13
	CY1	1,91	0,46	2,48	0,64	3,58	0,001
	CX2	3,05	0,18	2,96	0,08	-2,03	0,07
	CY2	3,67	0,32	3,15	0,23	-4,95	0,001
	NGA***	0,52 ± 0,36					

Tab. 4-4c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei der Go - und der NoGo - Bedingung für den Genotyp Met/Met (n=12) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = T-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

*** bei der NGA sind Mittelwert und Standardabweichung als Zahl \pm Zahl (einheitslos) angegeben

CY2

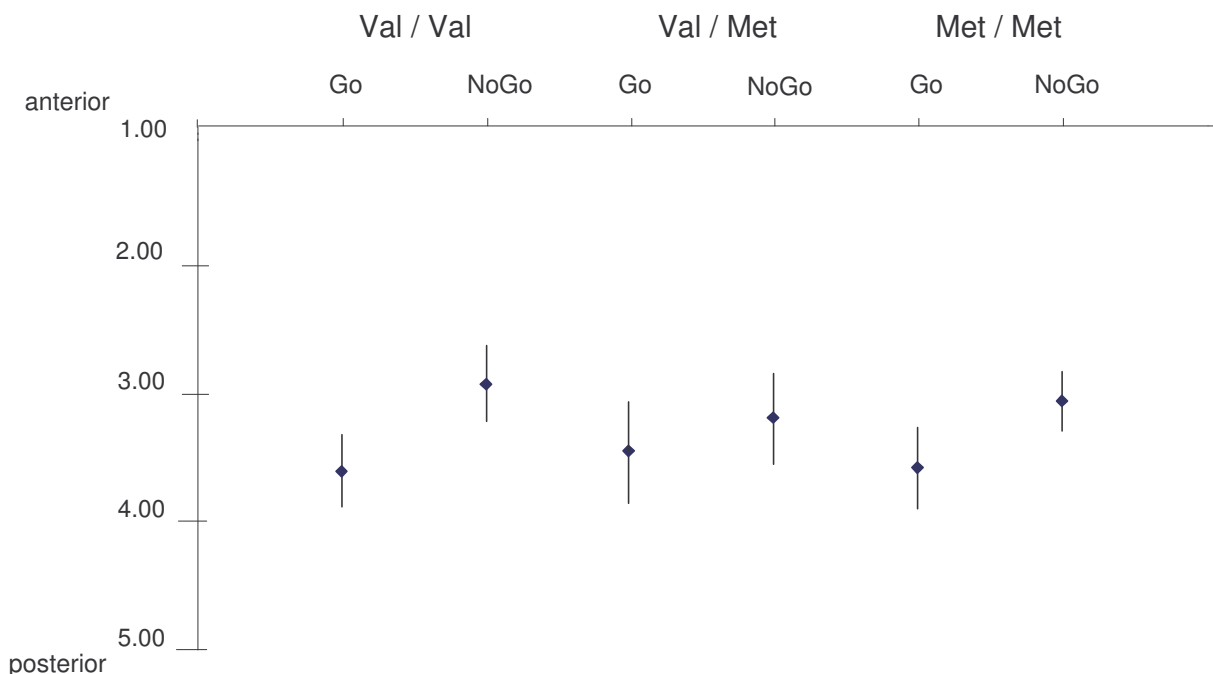


Abb.: 4-7: Mittelwerte in CY2 bei der Go - und NoGo - Bedingung in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen

In den Mittelwerten der *Tabellen 4-4 a-c* kann kein signifikanter Unterschied in der NGA zwischen den einzelnen Genotypen definiert werden ($F[2;43]=1,37$; $p=0,27$). Dieses Ergebnis kommt nochmals in *Abbildung 4-8* zum Ausdruck.

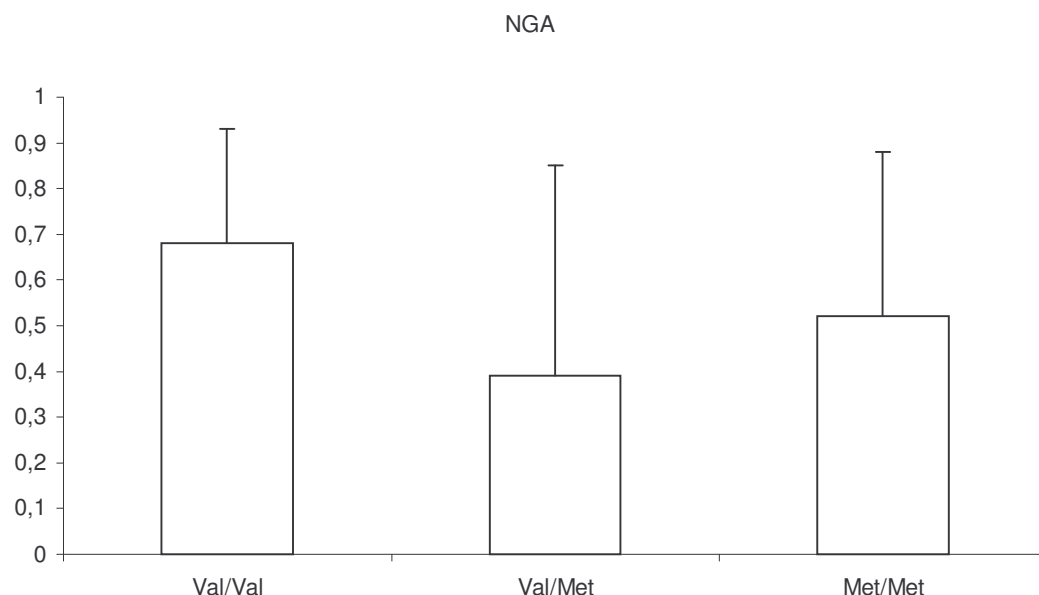


Abb. 4-8: NGA in Abhängigkeit der einzelnen Genotypen

Wie auch schon bei der Auswertung nach dem 5-HTTLPR stellte sich auch hier die Frage, ob sich bei einer möglichen Auswertung nach anderen genetischen Gesichtspunkten ein anderes Ergebnis zeigen würde. Hierfür wurden zwischen den Genotypen Met/Met und Val/Met gleich große Gruppen mit $n=12$ Versuchspersonen gebildet. Doch auch hier unterschieden sich die Ergebnisse nicht von den bereits dargestellten. Deshalb wird ebenfalls auf eine weitere ausführlichere Beschreibung dieser Analyseart verzichtet.

4.2 Ergebnisse des EMO

4.2.1 *Auswertung nach 5-HTTLPR*

Zwei Phänomene können beobachtet werden: Im Zeitintervall von 190 bis 270ms kann über Oz ein positiver Peak erkannt werden. Später, im Zeitintervall von 400 bis 650 ms, kann über Pz ein Plateau gesehen werden.

a) **positiver Peak über Oz**

Zur Ergebnisberechnung wurden zwei verschiedene Verfahren eingesetzt. Zuerst wurde eine Analyse der Daten nach Oz erstellt. Nach Ausbleiben einer Interaktion mit dem 5-HTTLPR wurde ein zweites Verfahren eingesetzt. Hierbei wurde eine Differenzkurve zwischen hoch - erregenden und niedrig - erregenden Reizen gebildet und die Analyse anhand dieser Differenzkurve erstellt. Da mit beiden Analysemethoden das gleiche Ergebnis erzielt wurde, wird hier auf die Darstellung der zweiten Analyse nach der Differenzkurve verzichtet. Die folgenden dargestellten Ergebnisse berufen sich auf eine Einzelanalyse nach Oz.

Bei Betrachtung der *Abbildung 4-9* wird der signifikante Haupteffekt deutlich: niedrig - erregende Bilder haben, unabhängig von positivem oder negativem Bildcharakter, eine höhere Amplitude als Bilder mit hoch - erregendem Inhalt. Wie aus der darauf folgenden *Tabelle 4-5* ersichtlich, kann für den Faktor „Erregung“ ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Allerdings kann dies weder für den Faktor „Valenz“ oder für den Faktor „Genotyp“ noch für die Interaktionen („Erregung x Genotyp“, „Erregung x Valenz“, „Valenz x Genotyp“, „Erregung x Valenz x Genotyp“) nachgewiesen werden.

Verlauf über Oz

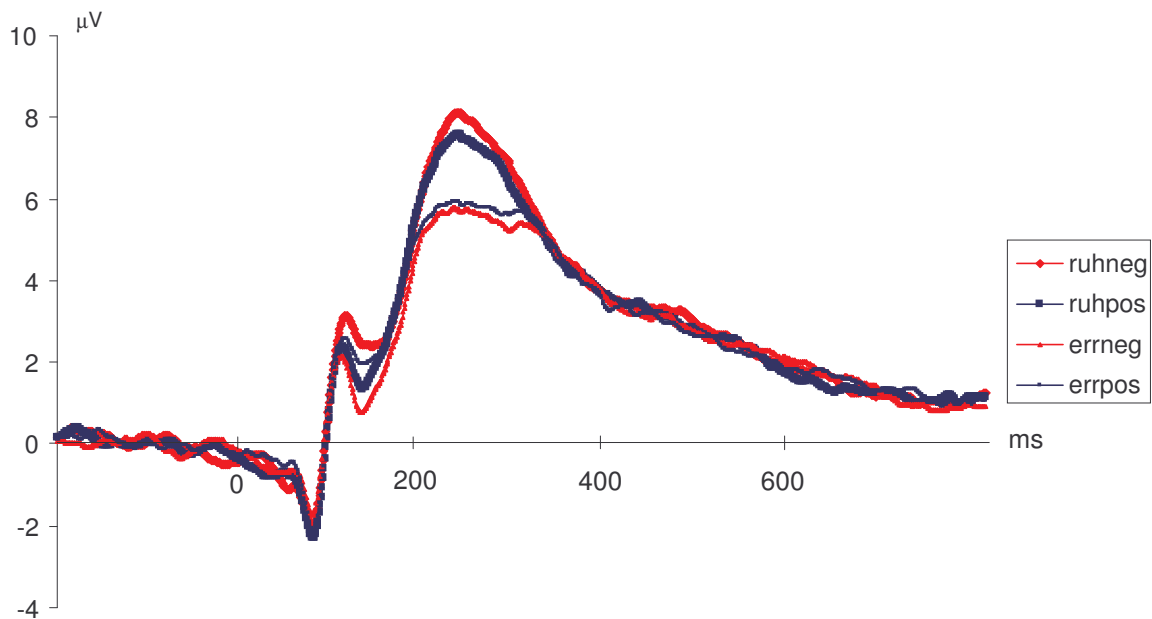


Abb. 4-9: Amplituden über Oz, untergliedert nach hoch - / niedrig - erregende und positive / negative Reize

	F-Wert [2; 46]	p
Erregung (E) ¹	59,67	0,001
Valenz (V) ¹	2,57	0,12
5-HTTLPR (H)	1,95	0,15
E x V ¹	3,25	0,08
E x H	0,86	0,43
V x H	0,72	0,49
E x V x H	0,32	0,73

Tab. 4-5: F-Werte und p-Werte für die Amplituden über der Elektrode Oz wobei ¹ df=[1,46]; p = p-Wert

Der signifikante Haupteffekt kann gut durch einen Vergleich der Mittelwerte (siehe *Tabelle 4-6*) aufgezeigt werden: hoch-erregende Reize weisen eine geringere Amplitude auf als niedrig-erregende. Dies gilt sowohl für positive, als auch für negative Reize gleichermaßen.

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [48]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	7,18	3,62	8,36	3,59	-5,24	0,001
	Latenz**	234,84	32,55	233,24	28,46	0,43	0,67
negativ	Amplitude*	7,10	3,66	8,88	3,86	-6,44	0,001
	Latenz**	234,35	32,28	235,73	27,26	-0,38	0,70

Tab. 4-6: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert
 * = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben
 ** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

Im Unterschied zu den in *Tabelle 4-5* auf die Amplituden bezogenen Werte lässt sich, beobachtet man die Latenzen, weder für einen Faktor noch für eine Interaktion ein signifikanter Effekt nachweisen. Dies wird in *Tabelle 4-7* dargestellt.

	F-Wert [2; 46]	p
Erregung (E) ¹	0,01	0,94
Valenz (V) ¹	0,11	0,74
5-HTTLPR (H)	2,15	0,13
E x V ¹	0,58	0,45
E x H	0,42	0,66
V x H	2,25	0,12
E x V x H	1,83	0,17

Tab. 4-7: F-Werte und p-Werte für die Latenzen über der Elektrode Oz wobei¹ df=[1,46], p = p-Wert

Obwohl schon in *Tabelle 4-5* kein signifikanter Zusammenhang zur Genetik aufgezeigt werden konnte, soll hier nochmals eine kurze Darstellung der Ergebnisse vorgenommen werden.

Bei einem Vergleich der Mittelwerte in *Tabelle 4-8 a-c*, aufgegliedert nach den einzelnen Genotypen, kann man gut erkennen, dass keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestehen.

In der darauf folgenden Abbildung (*Abbildung 4-10*) wird nochmals graphisch ein Vergleich zwischen hoch- erregenden und niedrig- erregenden Reizen, aufgeteilt nach Genotyp, gezogen.

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [15]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	6,04	3,62	7,14	3,32	-2,50	0,02
	Latenz**	241,1	29,0	239,6	28,3	0,21	0,83
negativ	Amplitude*	5,94	3,48	7,98	3,95	-4,49	0,001
	Latenz**	246,5	27,8	253,0	25,5	-0,82	0,42

Tab. 4-8a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp SS (n=16) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
 * = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben
 ** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [17]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	6,96	3,04	8,53	3,13	-4,55	0,001
	Latenz**	227,7	33,7	232,8	32,3	-0,82	0,42
negativ	Amplitude*	6,80	2,97	8,67	3,64	-4,32	0,001
	Latenz**	231,1	34,8	227,3	25,4	0,76	0,46

Tab. 4-8b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp SL (n=18) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
 * = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben
 ** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [14]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	8,65	3,99	9,47	4,16	-2,07	0,06
	Latenz**	236,7	35,2	227,0	23,8	1,52	0,15
negativ	Amplitude*	8,68	4,22	10,11	3,97	-2,44	0,03
	Latenz**	225,3	31,7	227,5	23,8	-0,37	0,72

Tab. 4-8c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden

Reizen über Oz für den Genotyp LL (n=15) wobei m = Mittelwert,

sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl

* = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben

** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

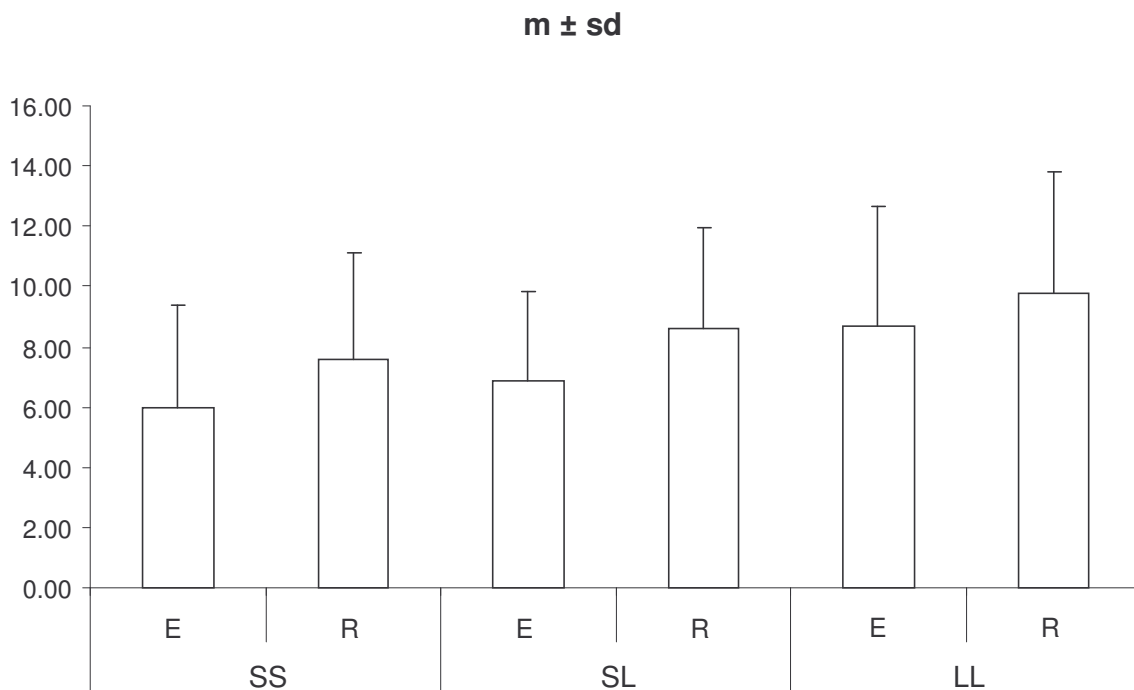


Abb. 4-10: Mittelwerte und Standardabweichung über Oz, aufgeteilt nach Genotypen, wobei E = (hoch) erregend, R = ruhig (niedrig- erregend); beide gemittelt über positive und negative Kategorien

b) Plateau über Pz

Ebenso wie bei der Analyse nach Oz wurden auch hier zur Ergebnisberechnung zwei verschiedene Verfahren eingesetzt (siehe unter 4.2.1 a) *positiver Peak über Oz*). Da ebenso wie bei der Analyse nach Oz sich auch hier die Ergebnisse der beiden Analysemethoden nicht unterscheiden, wird wiederum auf die Darstellung der zweiten Analyse nach der Differenzkurve verzichtet. Die folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen auf einer Einzelanalyse nach Pz.

Besonders auffällig ist wiederum der signifikante Effekt für den Faktor „Erregung“. Dieser wird in *Abbildung 4-11* nochmals verdeutlicht. Über Pz kann man für Bilder hoch-erregenden Charakters eine höhere Amplitude erkennen als für Bilder mit niedrig-erregendem Inhalt, unabhängig davon ob der Bildinhalt selbst positiv oder negativ ist.

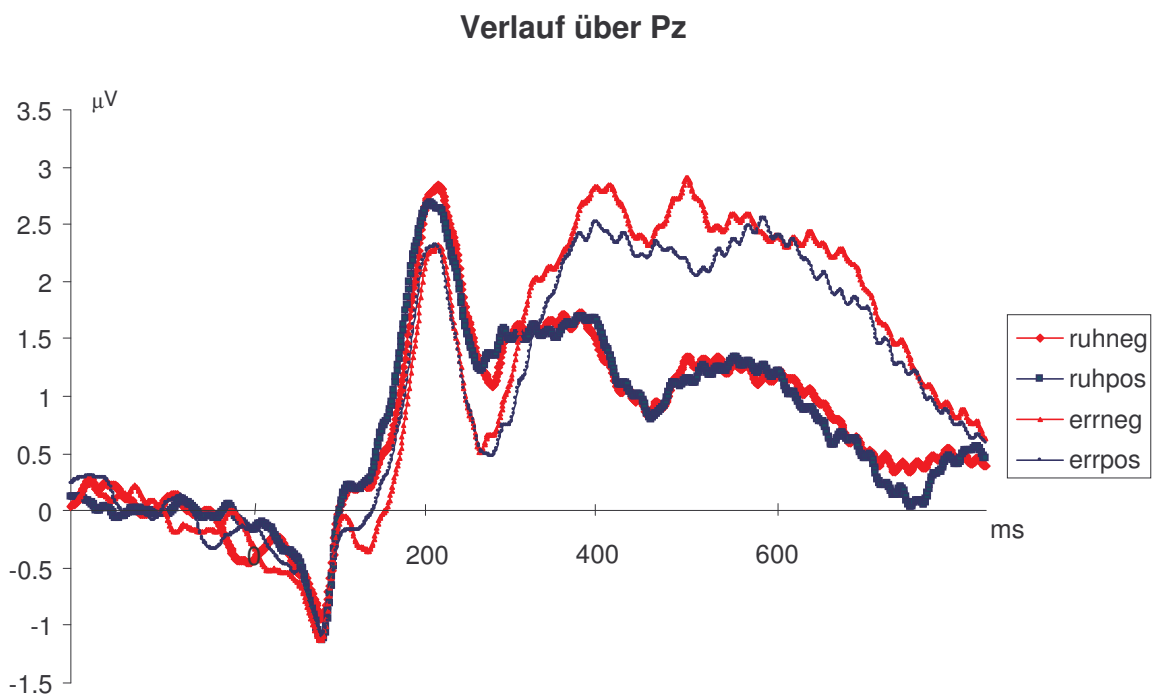


Abb. 4-11: Amplituden über Pz, untergliedert nach hoch - / niedrig - erregende und positive / negative Reize

Wie schon bei den zuvor beschriebenen Versuchen kann auch hier weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Valenz“ oder für den Faktor „Genotyp“, noch für die Interaktionen („Erregung x Genotyp“, „Erregung x Valenz“, „Valenz x Genotyp“, „Erregung x Valenz x Genotyp“) gefunden werden (siehe *Tabelle 4-9*).

	F-Wert [2; 46]	p
Erregung (E) ¹	108.56	0.001
Valenz (V) ¹	2.06	0.16
5-HTTLPR (H)	1.01	0.37
E x V ¹	0.97	0.33
E x H	2.28	0.11
V x H	1.22	0.30
E x V x H	0.01	0.99

Tab. 4-9: F-Werte und p-Werte über der Elektrode Pz wobei ¹ df=[1,46], p = p-Wert

Betrachtet man die Mittelwerte, so kann man erkennen, dass Bilder erregenden Charakters eine höhere Amplitude aufweisen als Bilder mit ruhiger Bildinformation.

Dies betrifft sowohl Bilder mit positiven als auch mit negativem Inhalt, wie in *Tabelle 4-10* dargestellt.

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [48]	p
		m [μ V]	sd [μ V]	m [μ V]	sd [μ V]		
positiv	Amplitude	2,24	1,49	1,05	1,07	7,97	0,001
negativ	Amplitude	2,47	1,36	1,09	1,17	8,53	0,001

Tab. 4-10: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Pz wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl

Aus Gründen der Vollständigkeit soll ein Vergleich der Mittelwerte nach Genotyp erfolgen. Auch hierbei kann man erkennen, dass sich die Mittelwerte der einzelnen Genotypen kaum unterscheiden (siehe *Tabelle 4-11* und

Abbildung 4-12). Allerdings wird wiederum der signifikante Haupteffekt – der Unterschied zwischen hoch - erregenden und niedrig - erregenden Bildern – deutlich.

Genotyp	Bild-Charakter	Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t ¹	p
		m [μ V]	sd [μ V]	m [μ V]	sd [μ V]		
SS (n=16)	positiv	1,79	1,30	0,91	0,91	3,69	0,002
	negativ	1,97	0,91	0,91	1,42	3,30	0,005
SL (n=18)	positiv	2,50	1,33	1,02	1,11	7,22	0,001
	negativ	2,93	1,48	1,23	1,09	6,58	0,001
LL (n=15)	positiv	2,39	1,81	1,22	1,24	3,55	0,003
	negativ	2,46	1,50	1,12	1,00	5,39	0,001

Tab. 4-11: Amplituden - Mittelwerte und - Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Pz nach Genotypen wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
¹df = 15 für SS; df = 17 für SL; df = 14 für LL

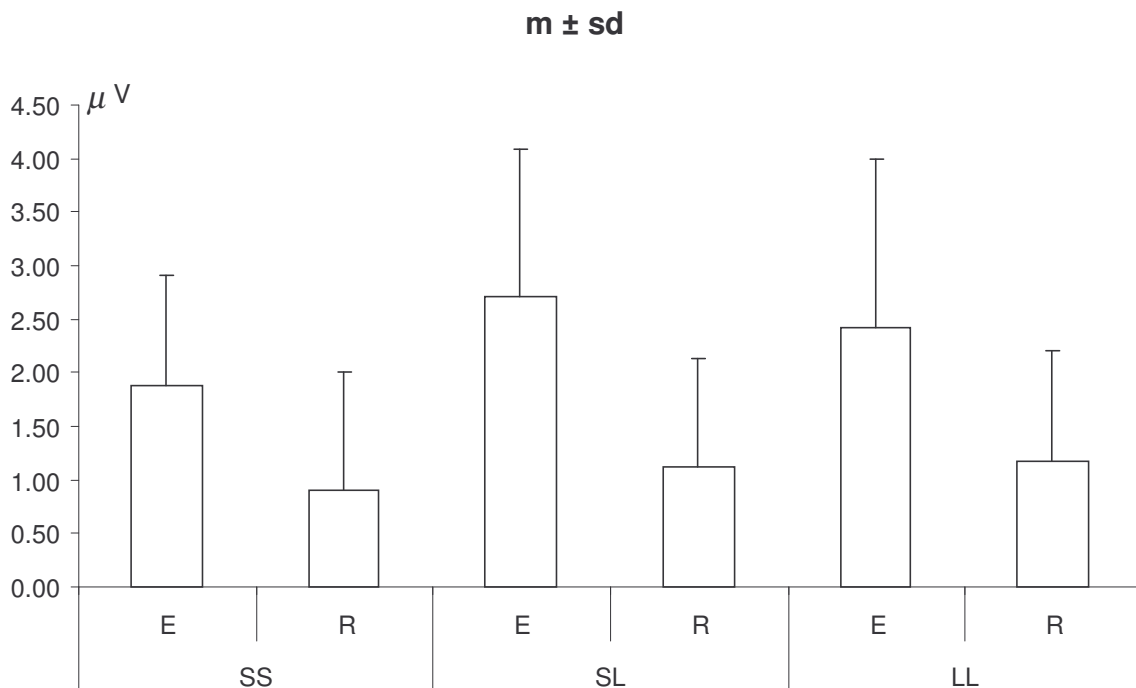


Abb. 4-12: Mittelwerte und Standardabweichung über Pz, aufgeteilt nach Genotypen, wobei E = (hoch)erregend, R = ruhig (niedrig erregend); beide gemittelt über positive und negative Kategorien

Wie schon bei der Auswertung des CPT wurde auch in diesem Fall der Frage nachgegangen, ob durch eine Veränderung der Ausgangsposition andere Ergebnisse zu erwarten sind, z.B. indem man die Genotypgruppe LL mit n=15 Versuchspersonen mit der gleich großen Gruppe, der zusammengefassten Genotypen SS und SL vergleicht. Da sich die dadurch erreichten Ergebnisse in keiner Weise von den schon präsentierten unterscheiden, wird auf eine weitere Darstellung verzichtet.

4.2.2 Auswertung nach COMT

Die Auswertung der Daten erfolgte analog zu der unter 4.2.1 *Auswertung nach 5-HTTLPR* beschriebenen.

a) positiver Peak über Oz

Wie auch bei der Analyse nach 5-HTTLPR, so kann auch bei der Analyse nach COMT für die Amplituden ein signifikanter Effekt für den Faktor „Erregung“ aber kein signifikanter Effekt für den Faktor „Valenz“ gefunden werden. Auch besteht weder für den Faktor „Genotyp“ noch für die Interaktionen „Erregung x Genotyp“, „Erregung x Valenz“, „Valenz x Genotyp“, „Erregung x Valenz x Genotyp“ ein signifikanter Effekt wie in *Tabelle 4-12* dargestellt wird.

	F-Wert [2; 29]	p
Erregung (E) ¹	42,42	0,001
Valenz (V) ¹	0,69	0,41
COMT	1,46	0,25
E x V ¹	0,34	0,56
E x C	0,92	0,41
V x C	1,21	0,31
E x V x C	0,99	0,39

Tab. 4-12: F-Werte und p-Werte für die Amplituden über der Elektrode Oz wobei¹ df=[1,29], p = p-Wert

Für die Latenzen lassen sich, wie auch schon bei der Auswertung nach 5-HTTLPR keine signifikanten Effekte, selbst nicht für den Faktor „Erregung“ nachweisen (siehe *Tabelle 4-13*).

	F-Wert [2; 29]	p
Erregung (E) ¹	0,21	0,65
Valenz (V) ¹	0,83	0,37
COMT	1,53	0,23
E x V ¹	1,86	0,18
E x C	0,05	0,95
V x C	0,10	0,90
E x V x C	1,06	0,36

Tab. 4-13: F-Werte und p-Werte für die Latenzen über der Elektrode Oz wobei ¹ df=[1,29], p = p-Wert

Da der Haupteffekt in Abschnitt 4.2.1 a) *positiver Peak über Oz* schon beschrieben und illustriert wurde, wird hier auf eine weitere Darstellung verzichtet. Stattdessen wird noch ein weiterer Vergleich der Mittelwerte nach Genotyp vorgenommen (siehe *Tabellen 4-14 a-c*, sowie *Abbildung 4-13*).

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [7]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	4,98	2,25	7,31	2,63	-4,55	0,001
	Latenz**	236,5	37,8	224,1	22,9	1,19	0,27
negativ	Amplitude*	5,36	2,10	7,12	2,31	-3,39	0,01
	Latenz**	230,5	30,7	237,6	21,4	-0,84	0,43

Tab. 4-14a: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp Val/Val (n=8) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
 * = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben
 ** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [28]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	7,33	3,55	8,17	3,73	-1,50	0,16
	Latenz**	239,7	31,7	241,8	25,5	0,12	0,90
negativ	Amplitude*	7,26	3,82	9,06	4,32	-2,50	0,03
	Latenz**	240,3	31,7	239,5	28,7	0,45	0,66

Tab. 4-14b: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp Val/Met (n=29) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
 * = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben
 ** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

Bild-Charakter		Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t [11]	p
		m	sd	m	sd		
positiv	Amplitude*	8,27	4,14	9,52	3,72	-3,83	0,001
	Latenz**	222,0	30,2	218,7	32,7	0,57	0,58
negativ	Amplitude*	7,86	3,95	9,64	3,35	-3,59	0,001
	Latenz**	222,5	33,6	225,5	26,5	-0,33	0,75

Tab. 4-14c: Mittelwerte und Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Oz für den Genotyp Met/Met (n=12) wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
 * = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit μ V angegeben
 ** = Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit ms angegeben

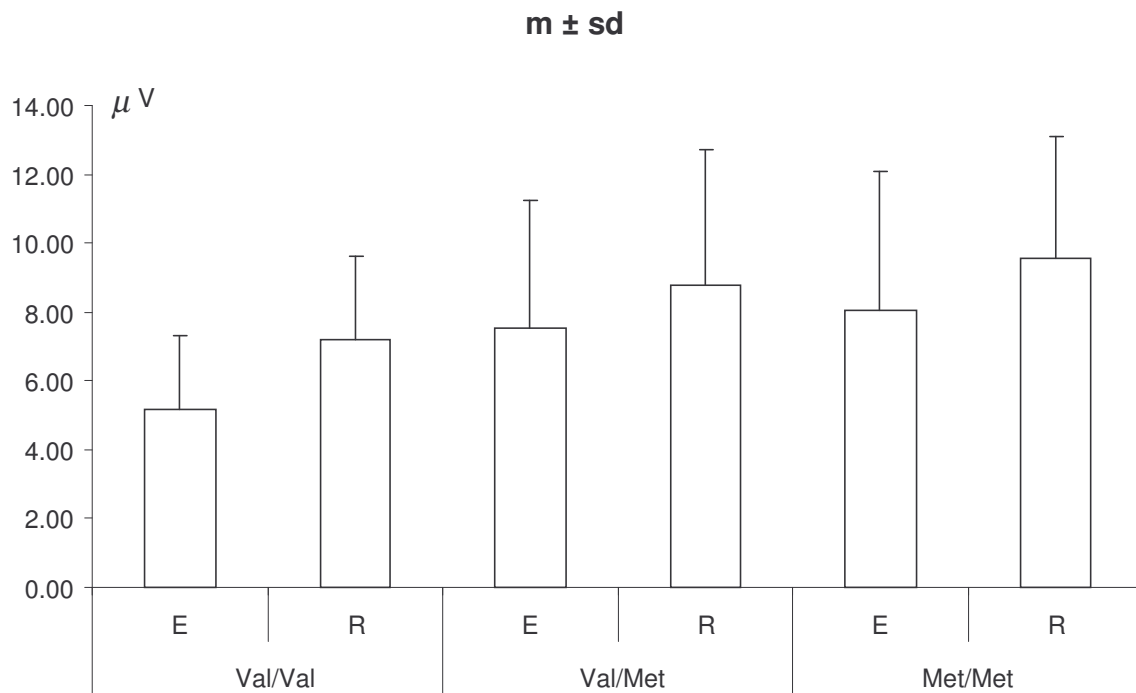


Abb. 4-13: Mittelwerte und Standardabweichung über Oz, aufgeteilt nach Genotypen, wobei E = (hoch)erregend, R = ruhig (niedrig erregend); beide gemittelt über positive und negative Kategorien

b) Plateau über Pz

Hier zeigt sich deutlich ein signifikanter Effekt für den Faktor „Erregung“. Wiederum lässt sich aber kein signifikanter Effekt für die Faktoren „Valenz“ und „Genotyp“ bestimmen. Auch bei den Interaktionen „Erregung x Genotyp“, „Erregung x Valenz“, „Valenz x Genotyp“, „Erregung x Valenz x Genotyp“ bleibt dieser aus (siehe *Tabelle 4-15*).

	F-Wert [2; 29]	p
Erregung (E) ¹	88,94	0,001
Valenz (V) ¹	2,30	0,14
COMT	2,42	0,11
E x V ¹	3,35	0,08
E x C	1,95	0,16
V x C	2,24	0,12
E x V x C	0,89	0,42

Tab. 4-15: F-Werte und p-Werte über der Elektrode Pz wobei ¹ df=[1,29],
p = p-Wert

Auf eine genaue Beschreibung des Haupteffektes „Erregung“ soll hier verzichtet werden, da dies bereits unter 4.2.1 b) Plateau über Pz ausführlich dargestellt wurde.

Abschließend wird zu dieser Konstellation nur kurz ein Vergleich der Mittelwerte nach Genotypen vorgenommen (siehe Tabelle 4-16 und Abbildung 4-14).

Genotyp	Bild-Charakter	Arousal				Statistik	
		hoch erregend		niedrig erregend		t ¹	p
		m [μ V]	sd [μ V]	m [μ V]	sd [μ V]		
Val/Val (n=8)	positiv	1,27	1,28	0,43	0,80	3,60	0,009
	negativ	2,06	1,65	0,54	1,24	4,10	0,005
Val/Met(n=29)	positiv	1,93	1,06	1,07	1,08	2,78	0,018
	negativ	2,41	0,80	0,97	0,73	5,77	0,001
Met/Met(n=12)	positiv	3,09	1,78	1,36	1,24	5,25	0,001
	negativ	2,96	1,52	1,22	1,30	5,27	0,001

Tab. 4-16: Amplituden - Mittelwerte und - Standardabweichungen bei hoch - und niedrig - erregenden Reizen über Pz nach Genotypen wobei m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, t = t-Wert, p = p-Wert, n = Anzahl
¹df = 7 für Val/Val; df = 28 für Val/Met; df = 13 für Met/Met

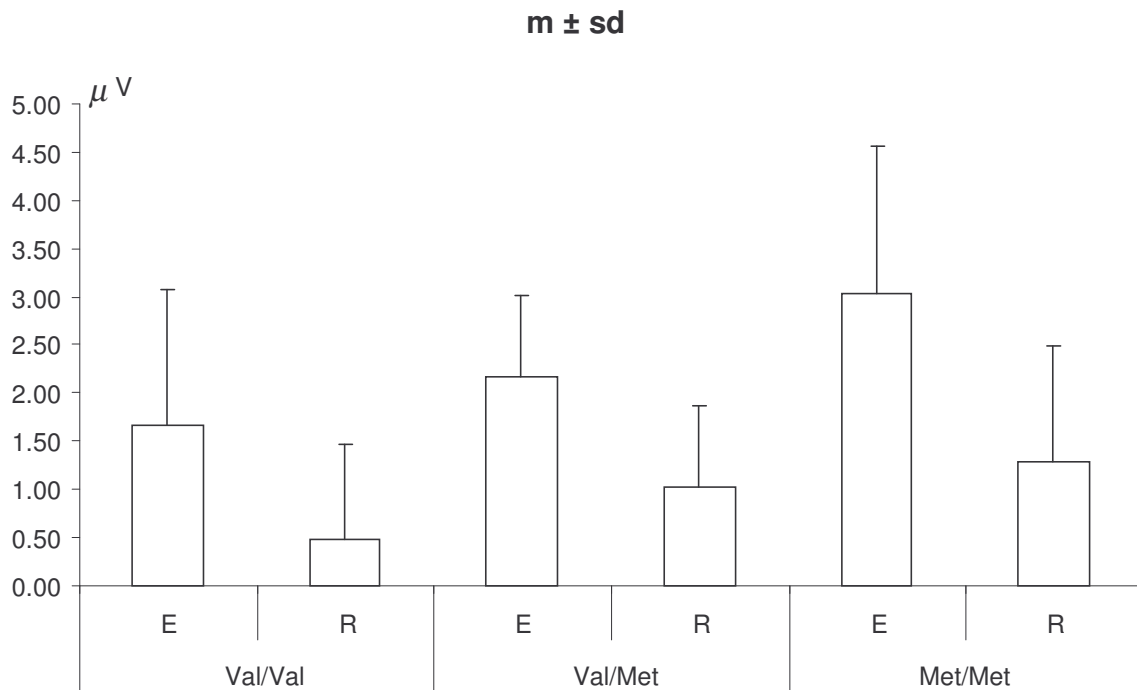


Abb. 4-14: Mittelwerte und Standardabweichung über Pz, aufgeteilt nach Genotypen, wobei E = (hoch)erregend, R = ruhig (niedrig erregend); beide gemittelt über positive und negative Kategorien

Auch in diesem Fall wurde der Frage nachgegangen, ob bei einer möglichen Auswertung nach anderen genetischen Gesichtspunkten sich ein anderes Ergebnis zeigen würde. Wie auch schon bei der Auswertung des CPT (siehe Ausführungen unter Kapitel 4.1.2 NoGo – Anteriorisierung in Abhängigkeit von COMT) wurden zwischen den Genotypen Met/Met und Val/Met gleich große Gruppen mit n=12 Versuchspersonen gebildet. Allerdings unterscheiden sich die dadurch erhaltenen Ergebnisse nicht von den schon präsentierten. Deshalb wird auf eine weitere Darstellung verzichtet.

4.3 Zusammenfassung

Beim CPT und beim EMO konnten sowohl für die COMT als auch für den 5-HTTLPR keinerlei genetische Zusammenhänge entdeckt werden.

Allerdings traten bei beschriebenen Versuchen signifikante Haupteffekte hervor:

- Beim CPT konnte eine deutliche NoGo - Anteriorisierung gefunden werden, die sich nicht nur als brainmap eindrucksvoll darstellt sondern auch sehr gut bei einer Betrachtung der Amplitudenverläufe über Pz und Cz sichtbar ist.
- Beim EMO wurde aufgezeigt, dass sich negative von positiven Reizen kaum unterscheiden. Bei der zerebralen Bildverarbeitung ergeben sich aber große Unterschiede beim Bildcharakter und der Unterscheidung zwischen hoch - und niedrig - erregenden Bildern. Dies ist sowohl über der Einzelelektrode Oz als auch über Pz erkennbar.

5. Diskussion und Nachwort

Die grundlegende Fragestellung dieser Dissertation ist, ob genetische Faktoren einen elektrophysiologisch nachweisbaren Einfluss auf Verarbeitungsprozesse im Gehirn haben. Dies sollte anhand von zwei Versuchen untersucht werden: beim Continuous Performance Test (CPT) wird der genetische Einfluss auf die Hemmung bzw. Ausführung einer motorischen Bewegung untersucht, während beim EMO der Einfluss auf emotionale Verarbeitungsvorgänge im Vordergrund steht.

5.1 Diskussion des CPT

Wie schon unter *4.1 Ergebnisse des CPT* besprochen, können beim durchgeführten Continuous Performance Test einige signifikante Effekte beobachtet werden. Bei der Betrachtung der Einzelkurven kann im Zeitintervall um die 300 ms nach Stimulus ein Peak (P300) gefunden werden. Dieser ist schon häufig in der Literatur beschrieben, so auch von Simson et al. [1977]. Bei der weiteren Betrachtung der P300 der verschiedenen Bedingungen (Go - und NoGo - Bedingung) können signifikante Unterschiede nachgewiesen werden: sowohl in Pz und Cz, als auch in der Rms, welche die Gesamtaktivität aller EEG-Kanäle darstellt, unterscheiden sich die Kurven und Peaks der NoGo - und der Go - Bedingung deutlich voneinander. Es zeigt sich, dass in Cz die P300 der NoGo - Bedingung eine größere Latenz und eine höhere positive Amplitude aufweist als die der Go - Bedingung. Dieser Effekt der hohen positiven Amplitude zeigt sich für die NoGo - Bedingung nur an den frontalen und zentralen Elektrodenpositionen. Im parietalen Bereich weist die P300 der NoGo - Bedingung zwar noch immer eine größere Latenz auf, die Amplitude ist allerdings kleiner als die der Go - Bedingung.

Zu den gleichen Ergebnissen gelangen Fallgatter und Strik [1999]. Auch sie beschreiben eine „verlängerte Positivität im P300 – Intervall“ für die NoGo - Bedingung, welche frontozentral und nicht posterior auftritt. Fallgatter zieht daraus den Schluss, dass die Hemmung einer Bewegung mehr Gehirnkapazität benötigt, als deren Ausführung.

Folgt man dieser Feststellung und den Ausführungen von Lehmann et al. [1987], der einen Zusammenhang zwischen der Amplitudenhöhe und der Anzahl der arbeitenden Neuronen nachweist, so ergibt sich, dass mehr aktivierte Neurone eine höhere Amplitude bewirken. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Dissertation.

Auch eine längere Latenz spricht für die höhere Komplexität der Vorgänge. Diese Annahme kann auch durch einen Vergleich der Global Field Power bestätigt werden: die P300 stellt sich in der Rms für die NoGo - Bedingung später und mit höheren Amplituden im positiven μ - Voltbereich als für die Go - Bedingung dar.

Laut Birbaumer et al. [1990] äußert sich eine bewusste Informationsverarbeitung durch eine reduzierte Erregbarkeit des betroffenen Areals, das durch die P300 angezeigt wird. Somit zeigen die gefundenen Latenz - und Amplitudenunterschiede zwischen den beiden Bedingungen an, dass sich die Verarbeitung der Hemmung einer Bewegung weiter anterior lokalisiert als deren Ausführung. Der Vorgang einer Bewegungshemmung läuft also in den präfrontalen Gehirnregionen ab. Dies wird beim Vergleich der Mittelwerte nochmals bestätigt: hier stellt sich das positive Feld der Go - Bedingung weiter posterior dar. Als zusätzliche Bestätigung kann man die Darstellung der Centroide heranziehen: auch hier stellt sich, wie schon unter *4.1 Ergebnisse des CPT* beschrieben, die NoGo - Bedingung weiter anterior lokalisiert dar als die Go - Bedingung. Dieses Phänomen, NoGo - Anteriorisierung (NGA) genannt, ist laut Fallgatter und Strik [1999] ein „topographischer Standard – Index“ für die Kontrolle einer Antwort auf einen Reiz und zeigt die kognitive Unterscheidung zwischen der Durchführung und der Hemmung einer vorbereiteten Bewegung an. Mehr noch, die NGA kann auch zur Erkennung von krankhaften Verarbeitungsprozessen dienen.

Laut Pass et al. [1980] werden bei Schizophrenen kleinere Amplituden in der Go - und NoGo - Bedingung auffällig. Eine genetische Prädisposition für eine Krankheit aus dem schizophrenen Formenkreis könnte sich demnach durch eine Abschwächung der Amplituden zeigen.

Doch weder für den 5 - HTTLPR noch für die COMT zeigten sich entsprechend signifikante Effekte. Die Mittelwerte der Amplituden und der Latenz, nach Genotyp aufgeteilt, unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, allen gemeinsam ist eine ähnliche NoGo - Anteriorisierung. Dabei bleibt zu erwähnen, dass auch im Falle der COMT, bei einem Vergleich zwischen den gleich großen Probandengruppen Val/Met und Met/Met, kein anderes Ergebnis erzielt wird als bei einer Aufteilung nach den einzelnen Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met. Die von Fallgatter et al. [2006] beschriebenen Unterschiede in der NGA traten hier nicht ein. Während in Fallgatters Studie die NGA der gesunden Probanden des Genotyps Val/Met am höchsten war, war sie bei den Probanden des selben Genotyps in dieser Studie am kleinsten. Ebenso ergeben sich beim 5 - HTTLPR keine signifikanten Unterschiede, weder bei einer Aufteilung nach den einzelnen Genotypen SS, SL, LL, noch bei einer Gewichtung nach dem S-Allel.

Der bei Fallgatter et al. [1999] beschriebene Unterschied zwischen Probanden, die das S-Allel besitzen – hier ist der NoGo - Centroid weiter anterior lokalisiert, für den Go - Centroid zeigt sich kein Effekt – und Probanden des Genotyps LL, kann bei den durchgeführten Versuchen im Rahmen dieser Dissertation nicht gefunden werden.

Weder für den Go - noch für den NoGo - Centroid können in dieser Untersuchung Unterschiede zwischen den Genotypen ausgemacht werden. Mehr noch: die Amplituden und Latenzen zeigen beim Vergleich aller Genotypen alle ähnliche Werte. Besonders die gleiche Latenz spricht gegen den Hinweis von Leistungseinbußen, wie sie von Mirsky [1969], Nuechterlein [1983] oder Cornblatt und Keilp [1994] bei Schizophrenen oder von Hart et al. [1998] bei Depressiven beobachtet werden und welche für eine genetische Prädisposition sprechen würden.

Da der erwartete Effekt einer unterschiedlichen Lokalisation des NoGo - Centroids, wie bei Fallgatter et al. [1999] beschrieben, ausbleibt, stellt sich die Frage, ob ein Einfluss des 5 - HTTLPR auf das motorische System besteht. Neben Fallgatters Studie von 1999 sprechen jedoch auch andere Untersuchungen für einen Einfluss des serotonergen Systems auf das motorische System. Hensler et al. beschreiben 1994 die Verteilung des 5-HT_{1B} - Rezeptors in Gehirnregionen, die an der Kontrolle des motorischen Systems wesentlich beteiligt sind. Geyer bestätigt 1996, dass die Freisetzung von Serotonin zu einer Aktivierung des motorischen Systems führt. Sicherlich spricht auch die weitläufige Verteilung von Serotonin im Gehirn für die wichtige Rolle, die Serotonin als Neurotransmitter besitzt. Allerdings sollte auch angemerkt werden, dass Serotonin über vielfältige Rezeptoren und auch über die Interaktion mit anderen Neurotransmittern wirkt. Auch die Vielfalt seiner Wirkungen – so nimmt es u.a. Einfluss auf die neuronale Entwicklung, die Motorik, kognitive Prozesse und Sinnesverarbeitung – lassen die Komplexität des serotonergen Systems nur erahnen.

Laut Lesch et al. [2001] bedingt das S - Allel des 5 - HTTLPR eine geringere Serotonin Expression und Funktion. Durch die Komplexität des serotonergen Systems könnte allerdings auch die Möglichkeit bestehen, dass sich diese geringere Serotonin – Aktivität bei den untersuchten Probanden in den durchgeführten Tests nur so geringfügig geäußert hat, dass sie nicht erfasst werden konnte – während sie dagegen eventuell bei den Probanden der Fallgatter– Studie zum Tragen kam.

Die verschiedenen Ergebnisse könnten auf unterschiedliche Versuchsbedingungen zurückzuführen sein. Die tatsächlichen Gründe für die unterschiedlichen Aussagen sind nicht bekannt. Ihnen sollte durch weitere vertiefende Untersuchungen nachgegangen werden. Bis deren Ergebnisse vorliegen, kann man nicht davon ausgehen, dass es keinen Einfluss des 5 - HTTLPR oder der COMT auf das motorische System gibt. In dieser Dissertation konnte ein derartiger Nachweis nicht geführt werden. Zu diesem Thema besteht noch ein hoher Forschungsbedarf.

5.2 Diskussion des EMO

Bei dem durchgeführten Versuch zum Emotionalen Paradigma (EMO) können, wie schon unter *4.2 Ergebnisse des EMO* beschrieben, zwei Phänomene beobachtet werden.

Zum einem ist im Zeitintervall von 190 – 270 ms ein positiver Peak über Oz zu sehen. Dieser Peak entspricht dem von Junghöfer et al. im Jahre 2000 über posterioren Lokalisationen des Schädels aufgezeigten P200. Junghöfer beschreibt neben dem 200 ms nach Stimulus auftretenden Peak noch einen, nach 128 ms auftretenden positiven Peak (P100). Auch in meinen Untersuchungen kann bei Betrachtung der Oz-Kurve ein kleiner, dem P200 vorausgehender positiver Peak im Zeitintervall von 100 -150 ms festgestellt werden. Allerdings fällt dieser Peak außerordentlich niedrig aus. Im Gegensatz zu Junghöfer et al. [2000] zeigen einige andere Autoren statt eines positiven Peak einen negativen in diesem Zeitintervall.

Neben Cuthbert et al. [1998] weist auch Schupp et al. [2000 /2003] auf einen negativen Peak im Zeitintervall von 100-312 ms hin. Betrachtet man die Resultate dieser Dissertation, so kann man, wie auch schon Cuthbert et al. [1998] im Zeitintervall von 100 ms nach Stimulus einen derartigen negativen Peak in Oz und Pz wiederfinden. Auch hier bleibt zu erwähnen, dass der gefundene negative Peak sehr klein ist im Vergleich zu dem in Oz auftretenden P200. Ein weiteres Phänomen wird nicht nur von Cuthbert 1998 sondern auch von Orozco und Ehlers 1996 sowie von Schupp et al. 2000 und 2003 aufgezeigt: das sogenannte LPP (late positive potential), das von Schupp im Zeitfenster von 416 - 456 ms nach Bildpräsentation central-parietal gefunden wird. Dieses spät auftretende positive Potential entspricht dem in dieser Dissertation beschriebenen Plateau über Pz, das sich – ebenso wie Schupps LPP – parietal lokalisiert und spät auftritt, in unserem Fall im Zeitintervall von 400 – 650 ms. Diese Funde können zur Bestätigung der Theorie herangezogen werden, dass visuelle Verarbeitung in occipitalen sowie parietalen Gehirnregionen stattfindet und diese Regionen an dem Prozess der Emotionsentstehung entscheidenden Anteil haben.

Cuthbert et al. [1998] nimmt darüber hinaus an, dass über das LPP die Verarbeitung visueller Eindrücke auf emotionaler Ebene sichtbar werden. Für diese Theorie spricht das verschiedene Ansprechen auf Bilder unterschiedlichen Arousals. Wie auch schon bei Cuthbert et al. [1998], so kann auch bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Dissertation festgestellt werden, dass hoch-erregende Bilder eine höhere LPP – Amplitude erzeugen als niedrig-erregende. Auffällig dabei ist, dass sich hinsichtlich des Bildcharakters keine Unterschiede darstellen lassen: hoch-erregend negative Bilder zeigen den selben Effekt wie hoch-erregend positive Bilder und niedrig-erregend positive Bilder unterscheiden sich in ihrem LPP kaum von niedrigererregend negativen Bildern. Diese Gleichheit bezüglich des Bildcharakters zeigt sich auch bei der Betrachtung der in Oz auftretenden P200: negative Bilder haben den gleichen Effekt wie positive Bilder des selben Arousals. Dabei zeigt sich, dass hoch-erregende Bilder eine kleinere Amplitude haben, als niedrig-erregende Bilder.

Zu den gleichen Ergebnissen gelangt Schupp et al. in seiner Studie 2003, in der er größere negative Amplituden über temporo-occipitalen Regionen und ein größeres LPP für positive und negative im Vergleich zu neutralen Bildern nachweist.

In dem dieser Dissertation zugrunde liegenden Vergleich zeichnet sich weder ein Unterschied nach Arousal oder Bildcharakter beim gering ausgefallenen Peak über Oz und Pz noch im kleinen Peak P100 ab. Jedoch kann durchaus die geringere Amplitudenhöhe der P200 für hoch-erregende Bilder im Vergleich zu niedrig-erregenden Bildern in Einklang mit Schupps Ergebnis gebracht werden: Schupp et al. [2000/2003] beschreiben die temporo-occipitale Negativität als größer hoch-erregende Bilder als für niedrig-erregende. Deshalb erscheint es logisch, dass ein positiver Peak an dieser Lokalisation innerhalb dieses Zeitintervalls für hoch-erregende Bilder auch dementsprechend kleiner ausfallen muss als für niedrig-erregende.

Im Gegensatz zu den in der Literatur aufgeführten Experimenten wird in dem dieser Dissertation zugrunde liegenden Versuch eine strenge Aufteilung nach Arousal und Bildcharakter vorgenommen. Daher ist die Aussage zulässig, dass der Bildcharakter, das heißt ob das Bild negativen oder positiven Inhalts ist, bei

der ersten emotionalen Verarbeitung der visuellen Stimuli eine untergeordnete Rolle spielt, da sich die erzeugten EKPs negativ – hoch-erregender Bilder kaum von denen positiv – hoch-erregender Bilder unterscheiden.

Ein ähnlicher Trend zeigt sich schon bei Junghöfer et al. [2000], Cuthbert et al. [1998] und Diedrich et al. [1997]. Auch Schupp et al., kann in seinen Studien von 2000 und 2003 stärkere Effekte bei positiven und negativen als bei neutralen Bildern finden. Folglich darf man schließen, dass bei den ersten Schritten der Sinnesverarbeitung und Emotionsentstehung nicht der positive oder negative Inhalt eines Reizes im Vordergrund steht sondern vielmehr seine Wichtigkeit – in Form von Arousal - ausgedrückt.

Dies macht evolutionsbiologisch sehr viel Sinn, muss doch der Organismus auf hocherregende Reize, die unter Umständen Gefahr für das eigene Leben bedeuten, sehr viel schneller reagieren können, als auf neutrale und darüber hinaus in der Lage sein, diese hoch-erregenden Reize aus der Umwelt herauszufiltern. So erläutert auch Schupp et al. [2003], dass Emotionen eine Vorbereitung des Organismus auf eine Handlung darstellen. Im Einklang dazu stehen die in dieser Dissertation aufgetretene größere Negativität über Oz und das höhere LPP über Pz für hoch-erregende Reize, welches unabhängig vom Bildcharakter ist.

Auch der EMO wurde auf genetische Einflüsse untersucht. Doch auch hier konnten weder für den 5-HTTLPR noch für die COMT signifikante Effekte auf die P200 in Oz oder das LPP in Pz nachgewiesen werden.

Allerdings lässt sich beim Vergleich der Amplitudenmittelwerte der P200 über Oz einige feine Unterschiede für den 5-HTTLPR – Polymorphismus erkennen: beim Genotyp SS zeichnen sich kleinere Amplitudenmittelwerte bei hoch-erregenden sowie niedrig-erregenden positiven und negativen Reizen ab als für die anderen Genotypen. Auch ergeben sich kleinere Mittelwerte für den Genotyp SL als für den Genotyp LL. Im Gegensatz zu den beschriebenen Effekten an Oz, lässt sich dies nicht beim Vergleich der Mittelwerte der Amplituden über Pz oder der Latenzen über Pz und Oz nachweisen.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den von Sheystuk et al. 2004 beschriebenen Daten – er beschreibt kleinere Amplitudenwerte für positive Reize bei

Depressiven – so könnte man zu dem Schluss gelangen, dass hiermit ein Nachweis des Einflusses des 5-HTTLPR auf die emotionale Reizverarbeitung erbracht wurde, da das S - Allel mit einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht wird und sich hier ebenfalls kleinere Amplitudenwerte – allerdings bei allen Arten von Reizen – ergeben. Dieser Eindruck wird zusätzlich unterstützt durch die nachgewiesene geringeren Serotoninfunktion und – bildung [Lesch, 2001], die als Prädisposition für Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis gilt.

Allerdings ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass die beschriebenen Mittelwerte eine extrem hohe Standardabweichung aufweisen und somit das Ergebnis nicht ausreichend gesichert erscheint. Daher kann man nur von einem scheinbaren Unterschied der unterschiedlichen Mittelwerte sprechen, der eine genetische Interaktion zwar denkbar erscheinen lässt, allerdings nicht beweist. Ferner ist ein weiterer Unterschied zwischen dieser Studie und der Studie von Sheystuk et al. [2004] festzuhalten:

Sheystuk beschreibt die Amplitudenunterschiede in einem sehr viel späteren Zeitintervall, zwischen 900 – 4500 ms nach Stimulus, während in dieser Studie ein Zeitintervall von 200ms vor bis 800ms nach Stimulus untersucht wird.

Sheystuks Funde sind vor allem parietal lokalisiert und bei positiven Reizen nachweisbar. In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuch zeigen sich dagegen parietal keine Effekte. Auch kann ein Unterschied der zu vergleichenden Mittelwerten nur über occipitalen Regionen bei allen Reizen dargestellt werden. Darüber hinaus könnten weitere Unterschiede in der Durchführung der Experimente von Bedeutung sein: Sheystuk et al. [2004] zeigen Wörter, die für den Probanden individuell mit positiven, negativen oder neutralen Charakter belegt sind. In diesem Versuch werden dagegen Bilder nach einem internationalen Schema ausgewählt, die dem Probanden zu Versuchsbeginn unbekannt sind. Ähnlich wie beim 5 - HTTLPR kann auch bei der COMT bei Betrachtung der Amplitudenmittelwerte über Oz ein feiner Unterschied ausgemacht werden, der eine Einflussnahme auf die Reizverarbeitung und Emotionsentstehung wahrscheinlich machen könnte.

Im Vergleich zur Studie von Sheystuk et al. [2004] zeigen sich tatsächlich für das Val – Allel im Vergleich zu den anderen Genotypen kleinere Amplitudenmittelwerte. Allerdings treten diese wie schon beim 5-HTTLPR in Oz bei hoch-erregenden und niedrig-erregenden positiven sowie negativen Werten auf und weisen eine hohe Standardabweichung auf. Daher sollten auch in diesem Fall zur Absicherung der Ergebnisse weitere Untersuchungen vorgenommen werden.

In Bezug auf die Fragestellung einer Prädisposition für Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises ließen sich weder bei der COMT noch beim 5 - HTTLPR signifikante Effekte nachweisen.

In Bezug auf die von Volz et al. [2003] beschriebene temporal lokalisierte Verlangsamung der Reizantwort bei Schizophrenen wurde deshalb in diesem Versuch auf unterschiedliche Latenzzeiten geachtet. Doch können keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen festgestellt werden.

Ebenso wenig können in Anlehnung an eine Studie von Fahim et al. [2005] Amplitudenunterschiede zwischen den einzelnen Genotypen der COMT oder des 5-HTTLPR gefunden werden.

5.3 Ausblick

Durch die Auswertungen in dieser Dissertation lassen sich Trends eines genetischen Einflusses auf die Reizverarbeitung und Emotionsentstehung nachweisen (siehe *5.2 Diskussion des EMO*). Zur Absicherung dieser Ergebnisse sollten meiner Ansicht nach weitere Untersuchungen erfolgen.

Das liegt – vor allem beim EMO – zum einem an den uneinheitlichen Befunden, die in der Literatur beschrieben werden. So beschreibt zum Beispiel Blackburn et al. [1990] bei Depressiven eine kleinere P300 für negative Stimuli im Vergleich zu positiven Reizen, während andere Autoren wie Deldin et al. [2001] zu entgegengesetzten Ergebnissen kommen. Dies ist eventuell auf die unterschiedlichen Versuchsdurchführungen und – auswertungen zurückzuführen. In manchen Versuchen werden Bilder gezeigt, wie z.B. bei Cuthbert et al. [1998] in anderen Gesichter [siehe Orozco und Ehlers, 1996] oder es werden Wörter verwendet, wie es bei der Studie von Shestyuk et al. [2004] der Fall war.

Darüber hinaus werden häufig die Interstimulus Intervalle (ITI) je nach Autor, unterschiedlich gesetzt und auch die betrachteten Zeitintervalle variieren stark. Daher erscheint es sehr schwierig, anhand der im Rahmen dieser Dissertation in umfangreichen Versuchen ermittelten Daten, zu einer eindeutigen Aussage zu den in der zitierten Literatur beschriebenen Ergebnissen hinsichtlich des genetische Einflusses auf die Emotionsentstehung, zu gelangen.

Die häufige und einheitliche Anwendung eines standardisierten Tests an einem ausreichend großem Kollektiv von erkrankten und gesunden Probanden, aufgeteilt in die zu untersuchenden Genotypen, könnte langfristig gesehen dazu dienen, genetische Einflüsse zu beweisen oder zu widerlegen.

Allerdings wäre ein solches Experiment mit erheblichem Aufwand verbunden und müsste wahrscheinlich über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre) durchgeführt werden. Dennoch spricht viel für eine Standardisierung der Versuche zum emotionalen Paradigma.

Die unter wesentlich einheitlicheren Bedingungen durchgeführten CPT erbrachten dagegen eine deutlich größere Übereinstimmung zwischen den in der zitierten Literatur aufgeführten Ergebnissen und den Auswertungen, die in

dieser Dissertation erarbeitet wurden. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass für zukünftige Forschungen zum emotionalen Paradigma auch eine Homogenisierung der Experimentmethodik von großem Vorteil wäre.

Ein weiteres Problem, das sich bei der Datenauswertung abzeichnete, war die hohe Standardabweichung, die die Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse einschränkt. Sie beträgt stellenweise bis zu 90 % des gefundenen Wertes, so dass die Aussagekraft erheblich abgeschwächt wird. Diese Problematik kann mit der Meßmethode zusammenhängen.

Jeder Proband bekam ein EEG nach dem internationalen Ten-Twenty-System angelegt (siehe auch *3.2.1 EEG-Aufzeichnung*). Dabei handelt es sich zwar um ein standardisiertes Schema, allerdings können kleine Ungenauigkeiten bereits zu Messfehlern führen. Nicht nur der Schädelumfang variiert von Proband zu Proband, auch die Form und Oberflächenbeschaffenheit ist vollkommen uneinheitlich; mehr noch: am selben Probanden können die Schädelhälften untereinander asymmetrisch sein. Sowohl die Vermessung des Schädels als auch die Elektrodenanbringung bei der EEG-Aufzeichnung in dieser Dissertation wurden unter größter Sorgfalt vorgenommen. Trotzdem können gewisse Ungenauigkeiten, die durch die individuelle Unterschiedlichkeit der Probanden bedingt sind, nicht ausgeschlossen werden.

Es stellt sich daher die Frage, wie diese Ungenauigkeiten in Zukunft minimiert oder gänzlich vermieden werden können. Eine Möglichkeit bietet sicher die Anwendung anderer Messverfahren, die von der Oberflächenbeschaffenheit des Schädels unabhängig sind, wie zum Beispiel die Positronen Emissions Tomographie (PET) oder die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI). Im Hinblick auf das EEG selbst stellt sich die Frage, ob die Anwendung von Elektrodenhauben wie z.B. die Schröter-Haube oder die Electro-Cap Elektrodenhaube eine Systematisierung bewirken können. Doch auch hier müssen Elektrodenpositionen vermessen werden. Es kann darüber hinaus unter solchen Hauben zu starkem Schwitzen und einer Vergrößerung der Artefakte kommen, die in Konsequenz die Messergebnisse beeinflussen können. Allerdings erreicht eine derartige Haube unter Umständen, dass Fehler bei der Schädelvermessung früher durch den Experimentator erkannt werden, da

fehlerhafte, auf den Schädel markierte Elektrodenpositionen eher auffällig werden, muss doch der Durchführende die ausgemessenen Punkte mit den fixen Positionen der Elektrodenhaube in Einklang bringen.

Abschließend darf angemerkt werden, dass auf dem Gebiet der Neurophysiologie, insbesondere im Bereich der Emotionsforschung auch weiterhin noch viel Forschungsbedarf besteht.

6. Literaturverzeichnis:

Akil M., Kolachana S.B., Rothmond D.A., Hyde T.M., Weinberger .R., Kleinman J.E., 2002: Catechol-O-Methyltransferase Genotype and Dopamine Regulation in the Human Brain; *The Journal of Neuroscience* 23 (2003) 2008-2013

Carretié L., Iglesias J., García T., 1997: A Study on the Emotional Processing of Visual Stimuli through Event-Related Potentials; *Brain and Cognition* 34 (1997) 207-217

Carretié L., Mercado F., Tapia M., Hinojosa J.A., 2000: Emotion, attention, and the 'negativity bias', studied through event-related potentials; *International Journal of Psychophysiology* 41 (2001) 75-85

Cuthbert B.N., Schupp H.T., Bradley M.M., Birbaumer N., Lang P.J., 1998: Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report; *Biological Psychiatry* 52 (2000) 95-111

Duden, 2004: Die deutsche Rechtschreibung; Dudenverlag, 23.völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2004

Duden, 2005: Fremdwörterbuch; Dudenverlag, 8. neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2005

Ebert D., Loew T., 2003: Psychiatrie systematisch; UNI-MED-Verlag AG (1995, 2003)

Exner H., Renner D., 1999: GK2 Medizinische Biometrie; Georg Thieme Verlag, 11. Auflage 1999

Fahim C., Stip E., Mancini-Marie A., 2005: Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study; *Psychiatry Research: Neuroimaging* 140 (2005) 1-15

Fallgatter A.J., Brandeis D., Strik W.K., 1997: A Robust Assessment of the NoGo-Anteriorisation of P300 Microstates in a Cued Continuous Performance Test; *Brain Topography* Vol.9 (1997) 295-302

Fallgatter A.J., Jatzke S., Bartsch A.J., Hamelbeck B., Lesch K.P., 1999: Serotonin transporter promotor polymorphism influences topography of inhibitory motor control; *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2 (1999) 115-120

Fallgatter A.J., Strik W.K., 1999: The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control; *International Journal of Psychophysiology* 32 (1999) 233-238

Fallgatter A.J., Baehne C.G., Ehlis A.-C., Plichta M.M., Richter M.M., 2006: Impact of COMT genotype on prefrontal brain functioning in adult ADHD in a response control task

Gabler Wirtschafts-Lexikon, Betriebswirtschaftlicher Verlag Dr. Th. Gabler GmbH Wiesbaden, 14. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 1997

Galderisi S., Maj M., Kirkpatrick B., Picardi P., Mucci A., 2004: COMT Val¹⁵⁸Met and BDNF C²⁷⁰T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study; *Schizophrenia Research* 73 (2005) 27-30

Hariri A.R., Weinberger D.R., 2003: Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission; *Genes, Brain and Behavior* 2 (2003) 341-349

Herrmann M.J., Aranda D., Ellgring H., Mueller T.J., Strik W.K., Heidrich A., Fallgatter A.J., 2001: Face-specific event-related potential in humans is independent from facial expression; *International Journal of Psychophysiology* 45 (2002) 241-244

Herrmann M.J., Fallgatter A.J., 2003: Stability of Source Localisation with LORETA of Visual Target Processing; *Journal of Psychophysiology* 18 (2004) 1-12

Herrmann M.J., Huter T., Müller F., Mühlberger A., 2006: Additive effects of serotonin transporter and the tryptophan hydroxylase-2 gene variation on neural processing of emotional stimuli

Junghöfer M., Bradley M.M., Elbert T.R., Lang P.J., 2000: Fleeting images: A new look at early emotion discrimination; *Psychophysiology* 38 (2001) 175-178

Karow T., Lang-Roth R., 2004: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie – Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2004

Krolak-Salmon P., Fischer C., Vighetto A., Mauguière F., 2000: Processing of facial emotional expression: spatio-temporal data as assessed by scalp event-related potentials; *European Journal of Neuroscience* 13 (2001) 987-994

Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N., 1997: International Affective Picture System (IAPS)-Technical manual and Affective Ratings

Lesch K.-P., Mössner R., 1997: Genetically Driven Variation in Serotonin Uptake: Is There a Link to Affective Spectrum, Neurodevelopment, and Neurodegenerative Disorders?; *Society of Biological Psychiatry* 44 (1998) 179-192

Lesch K.-P., Heils A., 1999: Serotonergic gene transcriptional control regions: target for antidepressant drug development?; International Journal of Neuropsychopharmacology 3 (2000) 67-79

Lesch K.-P., 2001: Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs; European Neuropsychopharmacology 11 (2001) 457-474

Lesch K.-P., 2001: Molecular foundation of anxiety disorders; Journal of Neural Transmission 108 (2001) 717 – 746

Löffler G., 2001: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie; Springer-Verlag, 4.korrigierte Auflage 2001

Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., 1999: Pharmakologie und Toxikologie; Georg Thieme Verlag, 14. korrigierte Auflage 1999

Madhav T.R., Pei Q., Zetterström T.S.C, 2001: serotonergic cells of the rat raphe nuclei express mRNA of tyrosine kinase B (trkB), the high-affinity receptor for brain derived neurotrophic factor (BDNF); Molecular Brain Research 93 (2001) 56-63

Orozco S., Ehlers C.L., 1996: Gender Differences in Electrophysiological Responses to Facial Stimuli; Society of Biological Psychiatry 44 (1998) 281-289

Schmidt R., Thews G., Lang F., 2000: Physiologie des Menschen; Springer-Verlag, 28. Auflage 2000

Schupp H.T., Cuthbert B., Bradley M.M., Cacioppo J.T., Ito T., Lang P.J., 1999: Affective picture processing: The late positive potential is modulated by motivational relevance; Psychophysiology 37 (2000) 257-261

Schupp H.T., Junghöfer M., Weike A.I., Hamm A.O., 2003: Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex; *Psychological Science* Vol14, No 1 (2003) 7-13

Seth P., Cheeta S., Tucci S., File S., 2001: Nicotinic – serotonergic interactions in brain and behaviour; *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 71 (2002) 795-805

Shestyuk A.Y., Deldin P.J., Brand J.E., Deveney C.M., 2004: Reduced Sustained Brain Activity During Processing of Positive Emotional Stimuli in Major Depression; *Biological Psychiatry* 57 (2005) 1089-1096

Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisanté-Shalom A., Lev-Lehman E., 2002: a highly significant association between a COMT Haplotype and Schizophrenia; *The American Journal of Human Genetics* 71 (2002) 1296-1302

Shifman S., Kuypers J., Kokoris M., Yakir B., Darvasi A., 2003: linkage disequilibrium patterns of human genome across populations; *Human Molecular Genetics* Vol.12 (2003) 771-776

Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., 2001: Prefrontal Neurons and the Genetics of Schizophrenia; *Society of Biological Psychiatry* 50 (2001) 825-844

<http://www.2.chss.ncsu.edu/garson/pa765/anova.htm>

http://www.kjp.med.uni-muenchen.de/forsch/neurophys_gfp_ter.htm

<http://www-users.york.ac.uk/~sci104/neuroalnumeric>, 2003

<http://www.ruhr-uni-bochum.de/neuropsy/methoden/eeg/index.html>

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei allen Freiwilligen, die sich unentgeltlich und mit viel Geduld zur Teilnahme an meinen Versuchen bereit erklärt haben. Ohne sie hätte diese Dissertation nicht stattfinden können.

Frau Inge Gröbner für die exzellente Betreuung und ihre große Hilfsbereitschaft, die weit über den Bereich der Arbeit im Labor hinausging.

Den Mitarbeitern des Labors der Arbeitsgruppe Lesch für ihre engagierte Arbeit bei der Genotypenanalyse.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Fallgatter, der mich zu dieser Arbeit ermutigt hat und mein Interesse für das Gebiet der Neurophysiologie geweckt hat.

Meinem Betreuer Dr. Martin Herrmann, der mich zu selbstständigen wissenschaftlichen Arbeiten erzogen hat.

Herrn Garrit Dittmann für seine Unterstützung und seine engagierten Vorschläge.

Den meisten Dank schulde ich jedoch meiner Familie.

Meinen Eltern, die mir mit ganzen Herz und Seele zu jeder Tages - und Nachtzeit zur Seite standen.

Meinem Bruder Björn Müller für seine immerwährende Unterstützung und sein großes naturwissenschaftliches Verständnis.

Meinem Verlobten Jens Stüber, der mir emotional und fachlich immer zur Seite gestanden ist.

Vielen Dank!

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Frauke Müller

Geburtsdatum: 16.04.1980

Geburtsort: Bobingen

Wohnort: 97080 Würzburg, Rhönstraße 8

Ausbildung:

09/1986-07/1990	Grundschule Sachsen bei Ansbach
09/1990-06/1999	Platen-Gymnasium Ansbach
10/1999-03/2000	Aupair in Dublin, Irland
04/2000-06/2006	Medizin-Studium an der Universität in Würzburg im Rahmen dessen Aufenthalte in
08/2003-10/2003	Neurochirurgie Tygerberg, Universität Stellenbosch, Südafrika
08/2005-11/2005	Chirurgie Spital Lachen, Universität Zürich, Schweiz
11/2005-03/2006	Innere Medizin Tygerberg, Universität Stellenbosch, Südafrika
Seit 10/2006	in der Neurochirurgie Universitätsklinikum Würzburg

Würzburg, 26.06.2007

Frauke Müller