

**Aus dem Zentrum der Psychiatrie
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I
Direktor: Prof. Dr. med. K. Maurer**

**Einfluß von Plasmatryptophan und Verhaltensmerkmalen
auf das Akustisch Evozierte Potential**

**- Ist die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des AEPs
ein Spiegel der serotoninergen Neurotransmission? -**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main**

**vorgelegt von
Stefan Klaus Barta
aus Eschenbach i. d. Opf.**

Frankfurt am Main, 1998

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. VORBEMERKUNG	1
1.2. EINFÜHRUNG	2
1.3. NEUROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	4
<i>1.3.1. Akustisch Evozierte Potentiale</i>	4
<i>1.3.2. Dipolmodelle</i>	6
1.4. NEUROPHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN	12
<i>1.4.1. Der Neurotransmitter Serotonin</i>	12
<i>1.4.2. Der Tryptophandepletionstest</i>	17
1.5. FRAGESTELLUNG	20
<i>1.5.1. Bisherige wissenschaftliche Hypothesen</i>	20
<i>1.5.2. Spezielle Fragestellung</i>	22
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1. VERSUCHSPERSONEN	24
2.2. ETHIK	25
2.3. VERSUCHSDESIGN	25
2.4. PSYCHOLOGISCHE MESSUNGEN	29
2.5. VERWENDETE AMINOSÄURE-MISCHUNGEN	31
2.6. ABLEITUNG DER AKUSTISCH EVOZIERTEN POTENTIALE	34
2.7. KLINISCHE CHEMIE	35
2.8. AUSWERTUNG DER DATEN	35
2.9. STATISTIK	42

3. ERGEBNISSE	44
3.1. DIE AMPLITUDEN-STIMULUSINTENSITÄTSFUNKTIONEN	44
3.1.1. <i>Graphische Darstellung</i>	44
3.1.2. <i>Einfluß von Alter und Geschlecht</i>	51
3.1.3. <i>Zusammenhänge der einzelnen Steigungsparameter</i>	51
3.2. DIE INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT DER AEPs UND DER TRYPTOPHANDEPLETIONSTEST	53
3.2.1. <i>Intensitätsabhängigkeit und peripherer Tryptophanspiegel bei Placebo und Depletion</i>	53
3.2.2. <i>Zusammenhang zwischen Intensitätsabhängigkeit und Plasmatryptophan</i>	55
3.3. DIE INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT DER AEPs UND PSYCHOLOGISCHE MERKMALE	57
3.3.1. <i>Zusammenhänge der erfaßten Eigenschaften mit der Intensitätsabhängigkeit</i>	57
3.3.2. <i>Gruppenunterschiede</i>	59
3.3.2.1. Hoch und niedrig aggressive Versuchspersonen	59
3.3.2.2. High und Low Sensation Seekers	63
3.3.2.3. Versuchspersonen mit starker oder schwacher Intensitätsabhängigkeit	64
3.3.3. <i>Gruppenüberlappungen</i>	66
3.3.4. <i>Zusammenhänge zwischen der depletionsabhängigen Steigungsänderung (DSÄ) und den erfaßten Eigenschaften</i>	67
4. DISKUSSION	69
4.1. DISKUSSION DER METHODEN	69
4.1.1. <i>Der Tryptophandepletionstest - reduziert er wirklich die serotoninerge Neurotransmission?</i>	69
4.1.2. <i>Die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente - ein Spiegel des zentralen serotoninergen Systems?</i>	72
4.2. PERIPHERES TRYPTOPHAN UND DIE INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT DES AEPs	75
4.2.1. <i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	75
4.2.2. <i>Diskussion der Ergebnisse</i>	75
4.3. PERSÖNLICHKEITSMERKMALE UND DIE INTENSITÄTSABHÄNGIGKEIT DES AEPs	84
4.3.1. <i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	84
4.3.2. <i>Diskussion der Ergebnisse</i>	86

5. SCHLUßFOLGERUNGEN	93
6. ZUSAMMENFASSUNG	95
7. LITERATURVERZEICHNIS	97

1. Einleitung

1.1. Vorbemerkung

Es ist ein immerwährendes Verlangen der Menschheit, die Geheimnisse des Lebens und damit sich selbst zu erkennen. Seit alters her versucht man auf verschiedenste Art und Weise, Sinn und Ursprung der eigenen Existenz zu erfahren. Vom Zeitalter der Aufklärung an bediente man sich vor allem der Geistes- und Naturwissenschaften, um den Schleier, der darüber liegt, immer mehr zu lüften. Die Mittel aber sind beschränkt. So ließ Goethe den Prototypen des beinahe allwissenden Wissenschaftlers seiner Zeit, Dr. Faustus, folgendes verkünden:

„ Habe nun, ach! Philosophie,
Juristerei und Medizin,
und leider auch Theologie!
Durchaus studiert, mit heißem Bemühn.
Da steh ich nun, ich armer Tor!
Und bin so klug als wie zuvor;
...
Und sehe, daß wir nichts wissen können!“

Da er mit all dem damals zur Verfügung stehenden Wissen nicht mehr weiter kam, blieb ihm nur noch der Schritt zum Übernatürlichen:

„ Drum hab ich mich der Magie ergeben,
...
Daß ich erkenne, was die Welt
Im Innersten zusammenhält“

Im humanistischen Zeitalter Goethes galt der Mensch als Einheit aus Geist, Körper und Seele.

Das körperliche Substrat, welches sowohl die intellektuellen als auch die emotionalen Prozesse generiert, ist das Gehirn. Somit kommt es nach den heutigen Anschauungen dem Gebilde wohl sehr nahe, in welchem dieses geheimnisvolle Etwas, was die Welt im Innersten zusammenhält, „beheimatet“ ist. Es stellt das Bindeglied zwischen Materiellem, Greifbarem und Immateriellem dar. Aus real existierender und sichtbarer Substanz entsteht das, worin jeder Einzelne sein individuelles Sein begründet. Als denkendes Wesen definiert der Mensch seine Existenz. Den Ursprung des Denkens und die Gesetze, denen dieser Prozeß folgt, herauszufinden, hieße damit, an die Quellen der eigenen Existenz zu stoßen.

Schon bei Hippokrates (460-370 v.Chr.) galt das Gehirn als Sitz der Seele. Und auch wenn sich die Anschauung darüber in den Jahrhunderten vielfachen Wandlungen unterworfen sah, so versucht man heute um so mehr, mit Einsichten in Struktur und

Funktion des Gehirns, Verhalten und Motivationen des Menschen tiefer auszuloten und damit zu erklären.

Mit Fortschritten in der Darstellung der Struktur und Funktion des menschlichen Hirns in vivo (z.B. Computer- und Magnetresonanztomographie, PET und SPECT) entstanden besonders in den letzten Jahren leistungsstarke neue Techniken, welche tieferen Einblick in die Arbeitsweise des Organs ermöglichen.

Die erste, auch klinisch einsetzbare Möglichkeit, Funktionen des menschlichen Gehirns zu studieren, aber war die Ableitung des Elektroenzephalogramms, welches von dem Psychiater Hans Berger (1873-1941) entwickelt wurde.

Er selbst hoffte, damit eine „Art von Hirnspiegel“ gefunden zu haben, und er stellte sich die Frage, ob es möglich sein werde, intellektuelle Prozesse mit Hilfe des EEGs darzustellen.

Gerade in der Psychophysiologie versucht man, einfache objektiv faßbare und meßbare Funktionsparameter der komplexen Hirnleistung zu finden, und diese dann in einen Zusammenhang zu Persönlichkeitsstrukturen und Verhalten zu setzen. Altenmüller (1993) beschreibt die Psychophysiologie als die Wissenschaft, welche die Beziehung zwischen Hirnmechanismen und psychologischen Phänomenen untersucht. Aus vielen kleinen Einzelergebnissen hofft man, irgendwann das Puzzle der Funktionsweise des Menschen zusammensetzen.

Das Konzept des Verstärkens und Reduzierens der zerebralen Antwort auf in ihrer Intensität unterschiedliche Reize als Korrelat eines bestimmten Persönlichkeitsmerkmals (Augmenting/Reducing; siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen) ist ein Versuch, der ein solches Puzzlestück darstellen könnte.

1.2. Einführung

Mit der vorliegenden Arbeit wird ein Versuch unternommen, die Eignung der Intensitätsabhängigkeit des AEPs als objektiv erhebbaren Funktionsparameter einer Untereinheit des komplexen Systems Gehirn, des serotonineren Systems, zu überprüfen.

Ein solcher Parameter steht bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung, und man ist, um eine Aussage über das Aktivitätsniveau der serotonineren Neurotransmission zu treffen, auf indirekte und in ihrer Zuverlässigkeit umstrittene Methoden angewiesen (siehe 1.4.2, Der Tryptophandepletionstest).

Es besteht aber durchaus ein klinischer Bedarf für einen Funktionswert für das serotonineren System.

Eine niedrige Neurotransmission des serotonineren Systems wird als pathophysiologischer Faktor bei zahlreichen psychiatrischen Symptomkomplexen angesehen, wie etwa Depression, Zwangsverhalten, Alkoholabhängigkeit und Auto- bzw. Heteroaggressivität (siehe 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin). Aber nur ein Teil der Patienten, die an diesen Störungen leiden, zeigen tatsächlich ein Serotonindefizit (Lopez-Ibor Jr., 1988; Hegerl und Juckel, 1993; Juckel et al., 1997).

Ein serotoninerger Funktionsparameter könnte also diese Patientensubgruppen mit Serotonindefizit identifizieren und damit eine viel spezifischere Behandlung mit Serotonin-Agonisten ermöglichen.

Zudem könnte die Vorhersagbarkeit des Erfolges einer Medikation mit Psychopharmaka, welche das serotoninerge System beeinflussen, beträchtlich erhöht werden. Eine zuverlässige Methode die individuelle Reaktion der Patienten auf ein Medikament zu beurteilen wäre z.B. bei einer Langzeitbehandlung mit Lithium, das gefährliche Nebenwirkungen aufweist und nur bei 70-80% der Patienten den erwünschten Erfolg zeigt, von hohem Nutzen, da man bisher etwa 1-2 Jahre unter vielleicht nutzlosem Risiko den Behandlungserfolg abwarten muß (Hegerl und Juckel, 1993; Juckel et al., 1997 et al., 1996b).

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, daß mit der Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des Akustisch Evozierten Potentials ein Meßinstrument vorliegt, welches eine direkte und zuverlässige Aussage über die Aktivität der zerebralen serotoninergen Aktivität ermöglicht. In mehreren Studien wurde auch bereits die Verwendung der Intensitätsabhängigkeit als Parameter zur Vorhersagbarkeit eines therapeutischen Erfolges einer Therapie mit die serotoninerge Neurotransmission beeinflussenden Pharmaka angedeutet (z.B. Juckel et al., 1994; Paige et al., 1994; Hegerl et al., 1995b).

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, mit Hilfe des Tryptophandepletionstests, welcher eine intraindividuelle Manipulation der intrazerebralen Serotoninverfügbarkeit ermöglicht (siehe 1.4.2., Der Tryptophandepletionstest), und der Erhebung von Persönlichkeitsmerkmalen, die Verwendbarkeit der Intensitätsabhängigkeit des AEPs als serotoninergen Funktionsparameter zu überprüfen und eine Antwort zu finden auf die Frage:

Ist die Intensitätsabhängigkeit des N1/P2-Komplexes des AEPs tatsächlich der geforderte Funktionsparameter für die Aktivität serotoninerner Neurotransmission?

In den folgenden Abschnitten wird die Theorie zu den verwendeten Methoden zum besseren Gesamtverständnis in knappen Zügen nahegebracht. Dabei wird im besonderen auf die einzelnen Bezüge zum Thema der vorliegenden Arbeit eingegangen. Auch dem Neurotransmitter Serotonin ist ein eigener Abschnitt gewidmet (1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin).

1.3. Neurophysiologische Grundlagen

1.3.1. Akustisch Evozierte Potentiale

Ende des 19. Jahrhunderts wurde erstmals bioelektrische Hirnaktivität beschrieben. In seiner Dissertation 1890 glaubte Beck als erster, Rindenpotentiale entdeckt zu haben. Doch sogleich bestritt Fleischl von Marxow dessen Prioritätsanspruch: bereits 1883 habe er die Ergebnisse seiner experimentellen Arbeit über Hirnpotentiale verschlossen hinterlegt. Berechtigten Anspruch auf die Priorität dieser Entdeckung ist aber wohl Caton zuzuerkennen, da dieser schon 1875 ausführlich in einer bis dahin kaum beachteten Publikation über zerebrale Potentiale berichtet hatte (Angaben gemäß Scheid, 1983).

Viel später erst, im Jahre 1929, schuf H. Berger mit der Ableitung und Beobachtung rhythmischer Hirnaktivität die Grundlage der klinischen Elektroenzephalographie (Berger, 1938).

Heute weiß man, daß die im Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleiteten Potentialschwankungen vor allem die postsynaptische Aktivität der kortikalen Neurone widerspiegeln (Schmidt, 1990; Speckmann und Elger 1993). Wird ein einzelnes Neuron aktiv, finden Ionenverschiebungen statt, die eine Änderung des elektrischen Potentials des umgebenden Gewebes bedingen. Durch die Masse der Neuronen bedingt kann man so die auf die Kopfoberfläche fortgeleiteten Potentialschwankungen des Kortex messen (Lütkenhöner, 1992).

Das EEG ist eine generelle Methode, mit der man Reaktionen des Gehirns auf eine unüberschaubare Varietät von Reizen beobachten kann (Lopes da Silva, 1993a). Will man aber die EEG-Potentialänderungen auf ein bestimmtes sensorisches, motorisches oder kognitives Ereignis hin genauer untersuchen, so besteht die Möglichkeit, ein ereigniskorreliertes Potential abzuleiten (EKP; Roth et al., 1995).

Da diese „Antworten“ wegen ihrer kleinen Amplitude in der Spontanaktivität des Gehirns untergehen, müssen sie erst mit Hilfe einer Summationstechnik sichtbar gemacht werden (Schmidt, 1990).

Dabei geht man von zwei Annahmen aus:

- a) Die ereignisspezifische elektrische Antwort des Hirns findet stets zu einem bestimmten fixen Zeitpunkt vom Ereignis aus gesehen statt (zeitlich fixierter Abstand zum Reiz).
- b) Die fortdauernde Hirnaktivität steht in keinerlei festgelegter Beziehung zu dem Ereignis, sondern ist rein zufällig und somit stationäres „Rauschen“ (noise).

Damit ist das EKP ein Signal, das durch additives ständig präsenten „Rauschen“ verzerrt ist.

Durch einen Mittelungsprozeß (Averaging) einer genügenden Anzahl von Antwortkurven zu einem immer gleichen Reiz gewinnt man aber die spezifische Reizantwortkurve, das EKP, das nur noch die spezifische Potentialänderung darstellt, die an einem zum Ereignis fixen Zeitpunkt stattfindet. Das zum Reizzeitpunkt zeitlich inkonstante „Rauschen“ wird durch den Rechenprozeß beseitigt und es verbleibt das

EKP (Lopes da Silva, 1993a). Somit wird das Signal/Rausch Verhältnis (Signal-to-noise-ratio) erhöht.

Die Potentialschwankungen, die sich im ZNS als Antwort auf eine Reizung von Rezeptoren (Sensoren) registrieren lassen, nennt man Evozierte Potentiale (EP; Schmidt, 1990). Nach einer akustischen Stimulation entstehen eine ganze Anzahl an Wellen (25-30), die man entsprechend ihrer Entstehungsmodalität als akustisch evozierten Potentiale bezeichnet (AEP; Maurer, 1988).

Antworten, die 50 ms oder später nach dem Stimulus auftreten, nennt man späte akustisch evozierte Potentiale (SAEP). Ihre Entstehung wird dem Kortex, genauer den akustischen Rindengebieten und den auditiven Assoziationszentren zugeordnet (Hamann, 1990; Celesia und Grigg, 1993). Die einzelnen Wellen werden entsprechend ihrer Polarität und Reihenfolge bzw. Latenz benannt (z.B. ist N1 (N100) die erste negative Welle, welche ihre höchste Amplitude etwa 100 ms nach dem erfolgtem Reiz hat; analog bezeichnet man als P2 (P200) die zweite positive Welle mit Amplitudengipfel ca. 200 ms nach dem Stimulus; siehe auch Abb. 1.1).

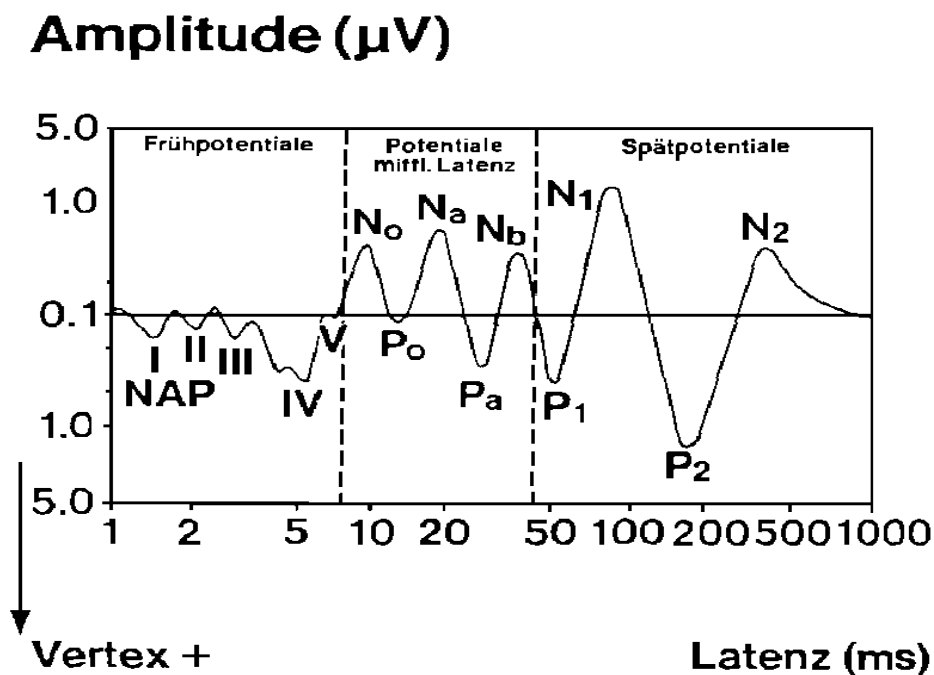


Abb. 1.1: Doppellogarithmische Darstellung der postsynaptischen Anteile der AEP mit frühem, mittlerem und spätem AEP. Die hier interessierenden Wellen N100 (N1) und P200 (P2) sind mit Pfeilen gekennzeichnet. Nach Picton et al., 1974.

Die SAEP werden am besten mit Tönen definierter Frequenz ausgelöst und haben ihre größte Amplitude über dem Vertex.

Ihre klinische Brauchbarkeit ist eingeschränkt durch den mit der Latenz zunehmenden Einfluß psychophysiologischer Faktoren, wie z.B. Vigilanz und Aufmerksamkeit (Maurer, 1988; Hamann, 1990). Zudem weisen sie eine große inter- und intraindividuelle Variabilität auf (Celesia und Grigg, 1993).

Diese Eigenschaften aber machen sie gerade für psychophysiologische Untersuchungen besonders interessant.

So z.B. interpretiert Altenmüller (1993) die N1 als das psychophysiologisches Korrelat der Orientierungsantwort (orienting response) des menschlichen Gehirns auf einen akustischen Stimulus. Die physiologische Bedeutung dieser Antwort wäre eine verstärkte Empfindlichkeit des Organismus für den Empfang weiterer neuer Reize und eine Beschleunigung ihrer darauf folgenden Differenzierung (siehe auch 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen).

1.3.2. Dipolmodelle

Neuronale Hintergründe

Wie schon im vorherigen Abschnitt erwähnt, sind Ströme, die sich sowohl im Zellinneren einer Nervenzelle als auch im extrazellulären Raum ausbreiten, die Quellen der mit dem EEG ableitbaren elektrischen Aktivität. Diese Ströme sind vor allem Folge von postsynaptischen Potentialen, die entweder als inhibitorische (IPSP) oder exzitatorische (EPSP)

postsynaptische Potentiale bezeichnet werden.

Die Richtung eines Stromflusses ist definiert nach der Richtung, nach der die positive Ladung transportiert wird. Bei einem EPSP ist dieser Stromfluß nach intrazellulär hin gerichtet, bei einem IPSP nach extrazellulär. Es resultiert daraus ein Stromdipol, der sowohl einen positiven als auch einen negativen Pol besitzt (siehe Abb. 1.2). Ein so entstandener Stromdipol

erzeugt sowohl ein elektrisches als auch ein magnetisches Feld (Lopes da Silva und Van Rotterdam, 1993).

Um aber ein an der Schädeloberfläche zu messendes Potential zu erzeugen, ist eine große Anzahl synchron erregter Neurone notwendig, die gleichgerichtete benachbarte Dipole generieren, wie dies z.B. in der Schicht IV und V des Kortex durch die dort vorhandenen Pyramidenzellen geschieht.

Die Summe der einzelnen Dipole einer sich synchron entladenden Palisade von Nervenzellen kann näherungsweise durch einen einzigen Dipol (Summendipol) beschrieben werden. Dieser theoretische Summendipol generiert eine durch die Elektroden des EEGs abgreifbare charakteristische elektrische (und magnetische → Magnetoenzephalogramm, MEG) Feldverteilung (Abb. 1.3), und er wird deswegen als äquivalenter Dipol (ED) bezeichnet (Lehmann, 1987; Pantev, 1992; Lopes da Silva und Van Rotterdam, 1993).

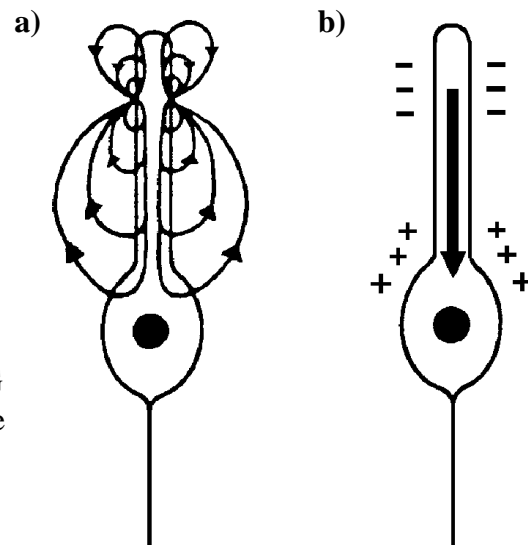


Abb. 1.2: a) Stromfluß in und um ein idealisiert dargestelltes Neuron.

b) Aus diesem Stromfluß resultierender Stromdipol. Dargestellt ist ein EPSP, das durch Aktivierung einer Synapse an einem apikalen Dendriten entstanden ist. (nach Pantev, 1992).

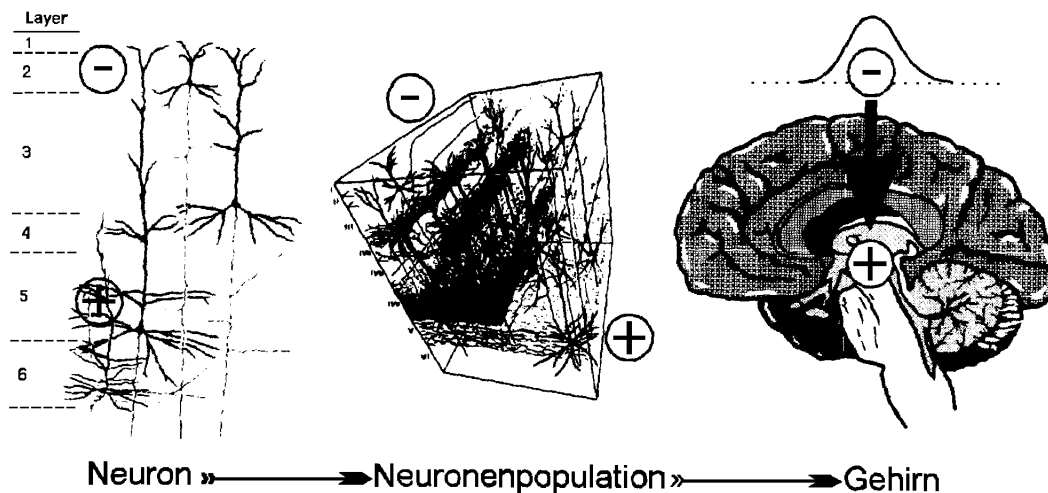


Abb. 1.3: Ansicht der Entstehung eines auf der Kopfoberfläche abgreifbaren elektrischen Potentials. Aus postsynaptischen Potentialen auf Ebene einzelner Nervenzellen summiert sich durch synchrone Entladungen von ganzen Neuronenpopulationen eine mit dem EEG ableitbare Potentialschwankung. Aus: Dierks, 1994

Geschichtliches

Als Erste beschäftigte sich Brazier im Jahre 1949 mit dem Gedanken, daß intrazerebrale Dipole an der Entstehung des EEGs beteiligt sein könnten. Aber erst sechs Jahre später erschienen Arbeiten von Shaw und Roth (1955), die sich mit der Analyse der Potentialverteilung im EEG beschäftigten, und weitere sechs Jahre vergingen, bis Geisler und Gerstein (1961) an der Schädeloberfläche aufgezeichnete elektrische Felder in Beziehung zu seinen Quellen setzten. Lehmann und Mitarbeiter (1969) konnten in Experimenten mit einem Patienten, der ein durchtrenntes Chiasma hatte, zum ersten Mal ziemlich genau lokalisierte Gehirnaktivität nach einem visuellen Reiz nachweisen (Angaben gemäß Fender, 1987).

Dipoltheorie

Postsynaptische Potentiale in Neuronenpopulationen mit einer geeigneten räumlichen Orientierung können also, zusammengefaßt als theoretischer äquivalenter Dipol (ED), die Quelle von Feldpotentialen sein, die in einiger Distanz als EEG-Signale abgegriffen werden.

Ein solcher Dipol wird durch sechs Parameter beschrieben (Fender, 1987; Lehmann, 1987):

- Die Lokalisation des ED in drei Dimensionen
- Die zwei Richtungen des Dipolmoments (θ und φ)
- Die Stärke des Dipolmoments (siehe Abb. 1.4)

Auch bei einer Ausdehnung der Quelle von bis zu 2-3 cm ist die Repräsentation durch einen einzigen ED noch hinreichend genau (De Munck und Spekreijse, 1989; Scherg, 1990).

Ist ein solcher Dipol gegeben, so läßt sich sehr einfach daraus die zu erwartende und eindeutige Potentialverteilung an einer beliebigen Oberfläche berechnen (siehe Lopes da Silva und Van Rotterdam, 1993). Diese sogenannte Vorwärtslösung ist immer eindeutig lösbar.

Von einer gegebenen Feldverteilung, wie man sie bei der Ableitung eines EEGs findet, auf eine oder mehrere Quellen dieser Potentialverteilung zurückzurechnen, ist jedoch nicht eindeutig und als inverses Problem bekannt.

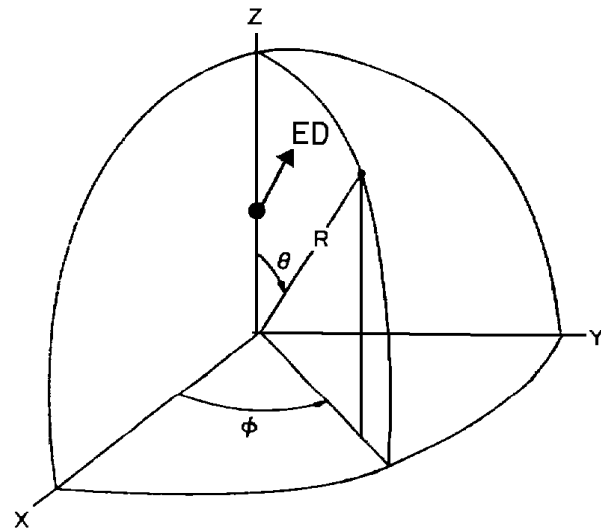


Abb. 1.4: Äquivalenter Dipol in einem dreidimensionalen Koordinatensystem mit den Achsen X,Y und Z sowie dem Radius R. θ und ϕ sind die beiden Richtungswinkel, die zur eindeutigen Beschreibung der Lokalisation noch notwendig sind. Nach: Fender, 1987.

Das inverse Problem

Auf rein physikalischem Wege ist das inverse Problem nicht eindeutig lösbar. Schon 1853 beschrieb Helmholtz, daß eine bestimmte elektrische Feldverteilung auf einer Oberfläche von unendlich vielen Dipolen im Innern dieser Oberfläche herrühren könne (Helmholtz, 1853).

Jedoch durch sinnvolle a-priori Annahmen über die anatomische und physiologische Natur der Quelle(n) kann häufig eine Einschränkung der Möglichkeiten erreicht werden, um so doch eindeutige und replizierbare Lösungen zu finden.

Die Lösung besteht zunächst darin, die von einem Modelldipol mit bekannter Lage in einem Kopfmodell an der Oberfläche erzeugte Feldverteilung zu berechnen. Dazu verwendet man meist ein kugelförmiges Dreischalenmodell als Korrelat für den menschlichen Kopf, an dessen Oberfläche die Potentiale gemessen werden: Das Gehirn ist das Innere einer Kugel (Schale 1), das von den Schädelknochen und der Kopfhaut (Schale 2 und 3) eingeschlossen ist. Diese drei Komponenten des Modells werden als Volumenleiter mit jeweils unterschiedlichen, aber in sich homogenen Leitfähigkeiten gesehen.

Natürlich ist dies eine starke Vereinfachung, die sich aber als durchaus praktikabel und hinreichend genau erwiesen hat (Homma et al., 1994).

Nun wird die errechnete Verteilung des elektrischen Feldes mit der tatsächlich gemessenen verglichen. Die theoretische Position der Quelle wird solange verändert, bis sich eine größtmögliche Übereinstimmung zwischen dem theoretischen und tatsächlichen elektrischen Feld ergibt: die Varianz zwischen theoretischer und realer

Potentialverteilung wird auf einen minimalen Wert gesenkt. Dies geschieht mit einem nicht-linearen Optimierungsalgorithmus (siehe Fender, 1987).

Die verbleibende Residualvarianz läßt sich u.a. durch „Rauschen“ (noise), Elektrodenfehlplatzierungen und nicht zum eigentlich bestimmten Signal beitragende Komponenten erklären (Homma et al., 1994).

Aus all dem oben erwähnten dürfte deutlich werden, daß eine Abhängigkeit des Ergebnisses von a-priori Annahmen besteht, und der erhaltene äquivalente Dipol eher eine mathematische Abstraktion dessen ist, was der Gehirnaktivität zugrunde liegt, als eine biophysikalische Realität (Lopes da Silva, 1993b).

Arten von Dipolmodellen

Berechnet man für verschiedene, aufeinanderfolgende Zeitpunkte die Parameter des ED, so sind sie in der Regel bezüglich ihrer Werte unterschiedlich, und müssen somit als zeitabhängige Funktion betrachtet werden. Die Parameter können, müssen sich aber nicht in Abhängigkeit von der Zeit verändern. Es entsteht der Eindruck, der Dipol würde sich bewegen. Für diese Art von Dipol wird deswegen der Begriff des mobilen Dipols (Moving Dipole) verwendet (Lütkenhöner, 1992).

Wird bereits von Beginn an angenommen, daß der Ort der Quelle sich nicht verändert, so kann man dies bei der Lösung des inversen Problems berücksichtigen. Die Lösung erfolgt nun nicht mehr für einzelne Zeitpunkte getrennt, sondern für den gesamten interessierenden Zeitabschnitt. Da das Dipolmoment nur Richtung und Stärke verändern kann, nennt man dieses Modell rotierbarer Dipol (Rotating Dipole).

Setzt man zusätzlich die Annahme voraus, daß die Richtung des Dipolmoments zeitlich konstant ist, und nur noch die Amplitude sich zeitabhängig verändern kann, spricht man von einem fixierten Dipol (Fixed Dipole).

Die Vorgehensweise bei den beiden letztgenannten Dipolmodellen, bei der das inverse Problem für eine in einem festgelegten Zeitfenster nicht veränderbare Quelle gelöst wird, nennt man auch spatiotemporale Dipolmodellierung (Scherg und Von Cramon, 1985).

Diese Möglichkeiten der Dipolmodellierung, durch die gemessene Potentialverläufe regionalen Quellen zugeordnet werden können, bedeuteten einen großen Fortschritt insbesondere bei der Analyse der Generierung von evozierten Potentialen.

Ein anderes Modell ist das distribuierte Dipolmodell. Hierbei geht man nicht von einem einzigen Punkt als Ursprung eines (Summen-)Dipols aus, statt dessen wird eine größere Fläche mit vielen einzelnen Dipolen als Quelle angesehen.

Dipolmodell und AEP

Mit Hilfe eines spatiotemporalen Dipolmodells, bei dem nur die Amplitude des Dipolmoments sich in Abhängigkeit von der Zeit ändert (Fixed Dipole, s.o.), gelang es Scherg und Von Cramon, zwei bilaterale regionale Dipolquellen im Temporallappen zu identifizieren, durch welche die Wellenform der AEPs für den Zeitabschnitt von 60-250

ms konsistent und mit einer Residualvarianz von weniger als 1 % erklärt werden konnten (Scherg und Von Cramon, 1985 und 1986; siehe dazu Abb. 1.5). In diesem Zeitabschnitt befinden sich definitionsgemäß die beiden Komponenten des AEPs N100, d.h. eine negative Potentialschwankung mit durchschnittlicher Latenz von 100 ms, und P200, d.h. eine positive Welle, die ihre größte Amplitude ungefähr 200 ms nach dem Reiz erreicht (s.o.).

In einer gründlichen Durchsicht der veröffentlichten Literatur kamen Näätänen und Picton (1987) zu dem Schluß, daß die N100-Welle aus drei obligatorischen Komponenten (1-3) besteht, deren Ausprägung von den physikalischen und zeitlichen Eigenschaften des Stimulus abhängt, und aus drei weiteren Komponenten (4-6), deren Natur von den Umständen abhängig ist, unter denen der Reiz auftritt. Diese nicht obligatorischen negativen Auslenkungen können die anderen drei „echten“ Komponenten (1-3) überlappen.

Der Ort der Entstehung von Komponente eins ist der Kortex der supratemporalen Ebene, welche wahrscheinlich eine größere Fläche beansprucht, als sie vom primären auditorischen Kortex der Heschlschen Querwindungen eingenommen wird. Komponente zwei wird nach den Autoren im supratemporalen Kortex generiert, also im auditorischen Assoziationsfeld, und hat eine radiale Orientierung (weswegen sie im MEG „stumm“, d.h. nicht zu erfassen ist). Die Lokalisation des Generators von Komponente drei ist unbekannt.

Neuere Untersuchungen mittels Magnetenzephalographie (MEG) bestätigten die Lage der Komponente 1 auf der superioren Oberfläche des Gyrus temporalis superior (supratemporale Fläche), also im Kortex der Gyri transversales temporales (Yamamoto et al., 1988; Nakasato et al., 1994).

Die P200-Welle soll elektromagnetischen Studien zufolge 5-20 mm anterior zum Entstehungsort der N100 ebenso im supratemporalen Kortex ihren Generator haben (Hari et al., 1987; Papanicolaou et al., 1990; Pantev et al., 1991). Dies bedeutet, daß Prozesse in Area 41 und 42 nach Brodmann, und damit im primären und sekundären Hörfeld (AI und AII) an der Entstehung der Wellen N1 und P2 beteiligt sind.

Elektrophysiologische Untersuchungen stimmen mit den geschilderten Funden überein (Knight et al., 1988; Giard et al., 1994).

Schergs (Scherg und Picton, 1991; Scherg und Von Cramon, 1986) Vermutung über die vorherrschenden Prozesse bei der Verarbeitung akustischer Reize im Zeitfenster von 60-250 ms nach erfolgtem Stimulus haben somit eine breite und allgemein akzeptierte Grundlage.

Repräsentiert wird dieser Verarbeitungsvorgang zunächst durch einen tangential orientierten Dipol mit Ursprung im primären auditorischen Kortex, gefolgt von einer nachfolgenden Aktivierung im sekundären auditorischen Kortex, die durch einen Dipol mit radialer Orientierung dargestellt werden kann.

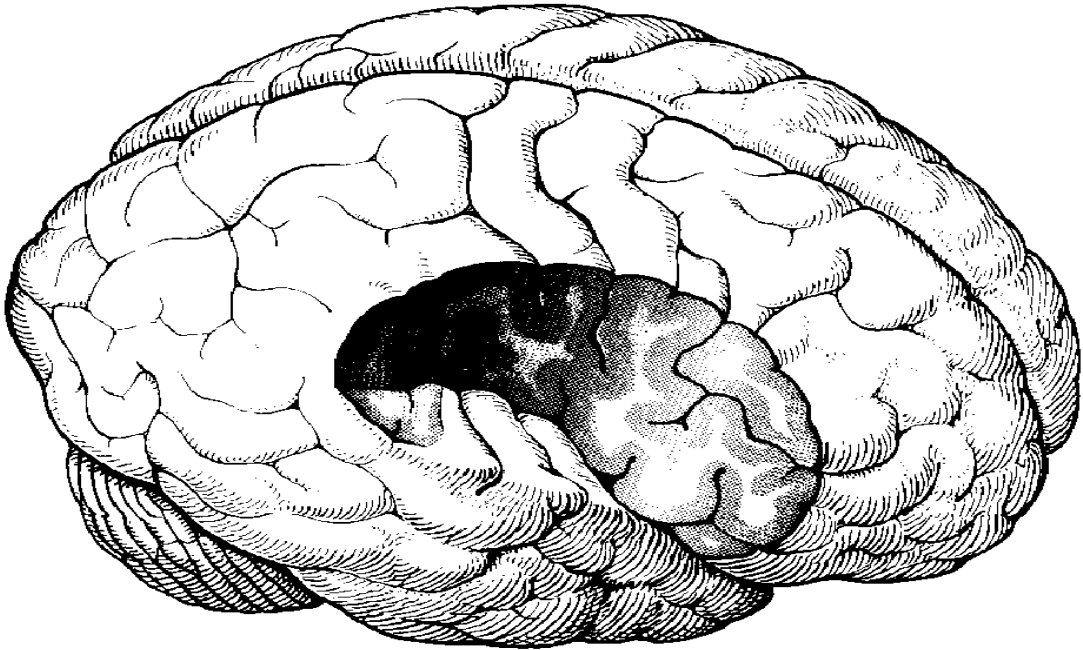
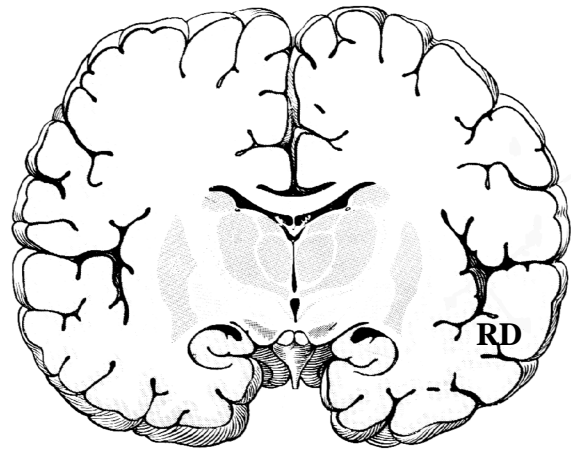


Abb. 1.5: Dargestellt sind die beiden bilateralen regionalen Dipolquellen, welche den AEP-Abschnitt des N1/P2-Komplexes mit einer Residualvarianz von nur 1% erklären, mit ihren zugehörigen äquivalenten Dipolen (ED) und ihre ungefähre Lokalisation im Gehirn.
a) Seitenansicht des gesamten menschlichen Gehirns. Die Quellen der Dipole liegen nicht oberflächlich, sondern etwas in der Tiefe des Kortex.
b) Frontalschnitt in Höhe der Commissura anterior mit ungefähre Lokalisation der Dipolquellen im Gyrus temporalis superior.
 TD =tangentialer Dipol; RD = radialer Dipol.



1.4. Neuropharmakologische Grundlagen

1.4.1. Der Neurotransmitter Serotonin

Entdeckt wurde Serotonin im Jahre 1940 von Erspamer als sog. Enteramin in den enterochromaffinen Zellen des Intestinaltraktes. Es kommt sowohl bei Mensch, Tier und Pflanze vor. Serotonin (5-Hydroxytryptamin = 5-HT) ist ein biogenes Amin und chemisch gesehen ein Indolalkylamin (Rolf, 1987).

Als Bestandteil des Gehirns wurde Serotonin 1953 von Twarog und Page beschrieben. Die Beobachtung, daß periphere 5-HT-Rezeptoren von dem Halluzinogen LSD (Lysergsäurediäthylamid) blockiert werden, veranlaßten Gaddum (1954) sowie Wolley und Shaw (1953) zu der Vermutung, daß Serotonin für die Aufrechterhaltung normaler psychischer und sensorischer Vorgänge mit entscheidend sei (nach Demisch und Rüter, 1987).

Außer im ZNS ist Serotonin noch in der Milz, Lunge und in den argentaaffinen Zellen des Darmtraktes in hohen Konzentrationen nachweisbar. Im Blut liegt es in den Thrombozyten und Mastzellen gespeichert vor. Serotonin selbst aber vermag nicht, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, sondern wird vielmehr im ZNS vor Ort aus den Präkursoren L-Tryptophan (Trp) und L-5-Hydroxytryptophan (L-5-HTP) gebildet (Buddecke, 1989).

Metabolismus

Das intrazerebrale Serotonin wird in zwei Schritten synthetisiert.

Die mit der Nahrung aufgenommene essentielle Aminosäure L-Tryptophan passiert die Blut-Hirn-Schranke mittels eines Transportsystems (Carrier), welches auch noch für andere neutrale Aminosäuren zuständig ist (siehe 1.3.2., Tryptophandepletionstest; Viell, 1987).

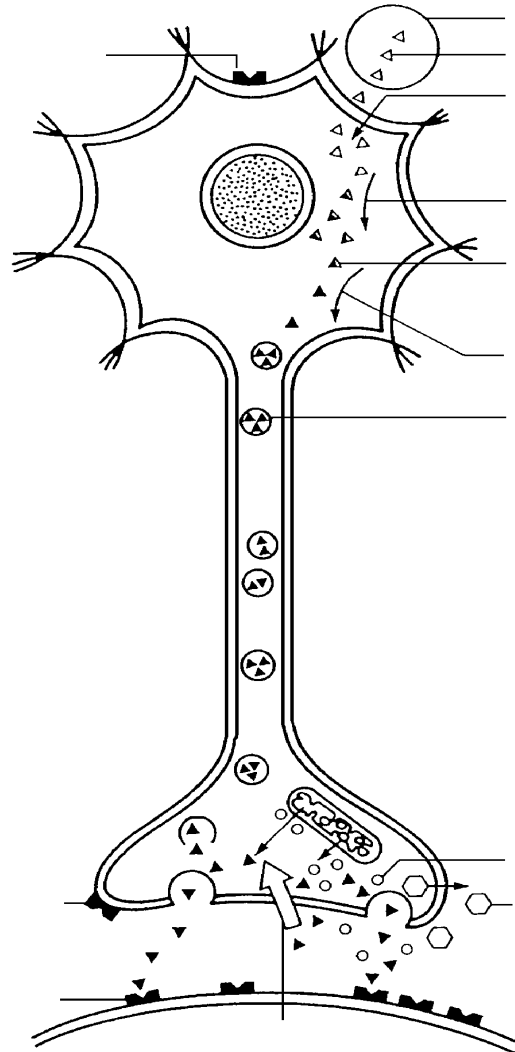
Durch das Enzym Tryptophanhydroxylase, welches bisher nur in serotoninerger Neuronen nachgewiesen wurde, wird Tryptophan in 5-Hydroxy-tryptophan (5-HTP) umgewandelt. Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Serotoninsynthese, da dieses Enzym unter physiologischen Gegebenheiten nicht gesättigt ist.

Die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase wandelt im zweiten Schritt 5-HTP Pyridoxal-phosphat-abhängig in 5-Hydroxytryptamin, d.h. Serotonin um (Demisch und Rüter, 1987; Rolf, 1987; Buddecke, 1989; siehe auch Abb. 1.6). Serotonin kann sowohl in den Zellsomata als auch in den Nervenzellendigungen synthetisiert werden. Wird es im Zellkörper gebildet, findet ein Transport in die Endungen der Dendriten und Axone statt. Dort wird es in Vesikeln gespeichert, um vor dem Abbau durch die mitochondriale Monoamin-Oxydase (MAO) geschützt zu sein. Aus diesen wird es über einen Calcium-abhängigen Prozeß freigesetzt. Es gibt Hinweise über einen weiteren, zytoplasmatischen

Serotonin-Pool, aus welchem der Neurotransmitter unter anderen physiologischen Bedingungen freigesetzt werden könnte.

Abb. 1.6: Diagramm eines serotoninergen Neurons mit den Hauptstationen im Lebenszyklus von Serotonin.
Nach Marsden, 1996.

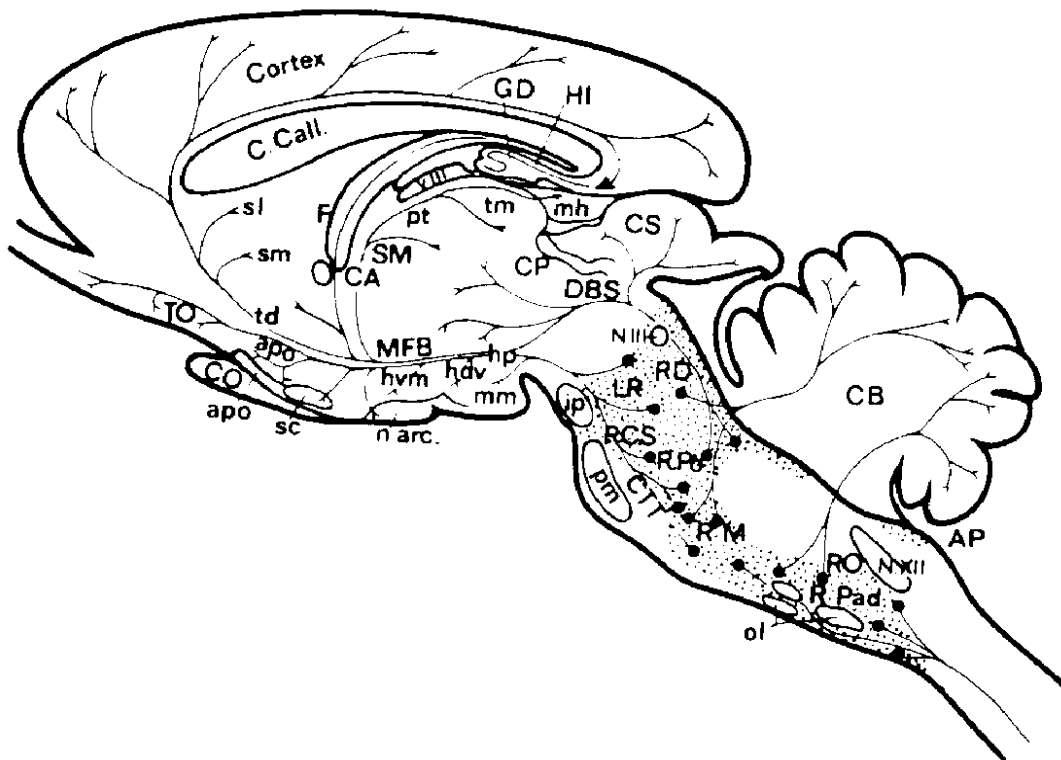
Nach der Freisetzung erfolgt die Inaktivierung hauptsächlich durch die Wiederaufnahme in die Zelle durch eine Na^+/K^+ -ATPase-abhängigen Carrier. Wieder zurück wird der Transmitter entweder erneut in die Vesikel eingespeichert oder aber durch eine Monoamin-Oxydase (MAO) abgebaut. Die MAO ist ein im Körper weit verbreitetes Enzym, das im Gehirn an der äußeren Mitochondrienmembran sitzt. Es gibt zwei Formen des Enzyms: MAO A, welche bevorzugt Serotonin und Noradrenalin desaminiert, und MAO B, die v.a. Dopamin, Tryptamin und Tyramin abbaut, aber auch in höheren Konzentrationen vorliegendes Serotonin. Das bei diesem Prozeß entstehende Hauptabbauprodukt ist 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA; Demisch und Rüter, 1987; Rolf, 1987; Marsden, 1996).



Funktionelle Anatomie

Die serotoninergen Nervenzellen liegen im Hirnstamm. Die serotoninergen Projektionen zum Vorderhirn (Prosencephalon) entstammen alle den Neuronen der Raphekerne, v.a. dem Nucleus raphes dorsalis und Nucleus raphes medianus. Die Projektionen sind sehr vielfältig, wobei eine ausgeprägte Innervationsdichte im Hypothalamus, dem limbischen System und dem Riechhirn besteht (siehe Abb. 1.7). Der gesamte Neocortex wird einheitlich innerviert, aber serotoninerge Fasern sind sehr zahlreich im frontalen Kortex und in den primären sensorischen Feldern mit deren Assoziationsarealen zu finden, besonders im primären auditorischen Kortex im superioren temporalen Gyrus. Die sekundären sensorischen Areale im lateralen temporalen Kortex besitzen im Vergleich dazu eine eindeutig niedrigere serotoninerge Innervation (Brown et al., 1979; Kahle, 1991; Schiebler und Schmidt, 1991; Marsden, 1996).

Aus den morphologischen Eigenschaften des serotoninergeren Systems ergeben sich bereits Hinweise auf mögliche funktionelle Konsequenzen. So besteht es aus vielverzweigten, hoch kollateralisierenden Neuronen, die in alle kortikalen Zellschichten diffus projizieren, und so gleichzeitig ganz heterogene Funktionseinheiten und sog. „micro-circuits“ modulieren können. Zudem besteht eine ausgedehnte Verzweigung der Nervenendungen v.a. in der inneren Körnerschicht (IV. Zellschicht). Diese Schicht erhält direkte thalamocorticale Verbindungen, wodurch Serotonin in der Lage wäre, den Signaleingang in den Kortex zu modulieren und kognitive Funktionen zu beeinflussen (Baumgarten und Lachenmayer, 1985; Azmitia und Whitaker-Azmitia, 1995).



Rezeptorklassen

Zu einem weitreichenderen Verständnis der neurochemischen Arbeitsweise von Serotonin trug die Entwicklung der molekularen Klonungstechnik bei. Mit ihrer Hilfe konnten immer neue Rezeptor- und Rezeptorsubtypen dargestellt werden. Bis jetzt unterscheidet man 7 Typen von Rezeptoren (5-HT1 bis 5-HT7) mit wenigstens 15 Subtypen, die entweder G-Protein gekoppelt arbeiten oder aber über einen Ligand-gesteuerten Ionenkanal.

In Tabelle 1.1 sind die bereits beim Menschen beschriebenen Rezeptorsubtypen zusammengefaßt. Dabei ist zu beachten, daß hier eine sehr rasche Entwicklung im Fluß ist, so daß hier kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden kann (siehe auch Aghajanian, 1995; Sanders-Bush und Canton, 1995; Marsden, 1996). Auffallend ist die teilweise verwirrende Vielfalt sich manchmal widersprechender Funktionen und Wirkungen, die den Einblick in dieses System extrem erschweren (siehe auch Kapitel 4.2.2. und 4.3.2., Diskussion).

Über die Erfassung der Wirkungen selektiver Agonisten bzw. Antagonisten erhofft man genauere Informationen über die vielfältigen Auswirkungen und Funktionen von Serotonin zu erhalten (Chen Shih et al., 1995; Glennon und Dukat, 1995).

Man schreibt Serotonin eine bedeutende Rolle in der Architektur des Schlafes und der Schmerzkontrolle zu. Auch kardiovaskuläre und respiratorische Aktivität, Sexualverhalten, Nahrungsaufnahme und neuroendokrine Prozesse sollen vom serotoninergen System mit beeinflußt werden. Funktionsstörungen im serotoninergen Metabolismus spricht man eine anteilhafte Beteiligung an der Entstehung vieler psychiatrischer Erkrankungen zu, u.a. Depressionen, affektive Störungen, Alkoholismus, Eßstörungen und Zwangsverhalten (Lopez-Ibor Jr., 1988; Jacobs und Forncal, 1995; Maes und Meltzer, 1995).

Eine besondere Rolle aber wird dem Neurotransmitter bei der Entstehung von aggressivem, gewalttätigem und impulsivem Verhalten zugeordnet, ebenso wie bei der Modulation der kortikalen Antwort auf den Eingang und die Verarbeitung dargebotener sensorischer Reize (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen).

Rezeptor-subtypen	Second Messenger	Subzelluläre Lokalisation	Vorkommen	Funktion
5-HT_{1A}	cAMP↓(↑?); Öffnen von K ⁺ -Kanälen	postsynaptisch; somato- dendritisch	Raphekerne; Amygdala; Hippocampus; Limbisches System; Septum	Autorezeptoren an Rapheneuronen; Beteiligung an aggressivem Verhalten und Sexualverhalten; Neuroendokrine Kontrolle
5-HT_{1B}/ 5-HT_{1D}	cAMP↓	Terminale; somato- dendritisch (N. raphe)	Substantia nigra; Globus pallidus; Colliculus superior	Autorezeptoren an Rapheneuronen; Autorezeptoren an den Terminalen
5-HT_{1E}	cAMP↓	Nicht bekannt	Amygdala; Nucleus caudatus	Nicht bekannt
5-HT_{1F}	cAMP↓	Nicht bekannt	Hippocampus; Rückenmark	Nicht bekannt
5-HT_{2A} (früher 5-HT₂)	IP ₃ ; Schließen von K ⁺ -Kanälen	postsynaptische Terminale?	Kortex; Striatum; Hippocampus; Rückenmark	Schlaf; Appetitkontrolle; Thermoregulation; Aversives Verhalten; Entstehung von Halluzinationen; Kontrolle der Noradrenalin- Freisetzung? (-)
5-HT_{2C}	IP ₃	postsynaptisch	Plexus choroideus; Hirnstamm; Striatum; Hippocampus; Amygdala	Aversives Verhalten; Eßverhalten; Hypoaktivität; Antikonvulsiv
5-HT₃	Ligand- gesteuerter Ionenkanal (nonselektiver Na ⁺ /K ⁺ -Kanal)	Postsynaptische Terminale	Limbisches System; Area postrema; unterer Hirnstamm; Nucleus tractus solitarius	Sensorische Funktion; Angst?; Wahrnehmung?; Emesis; Kontrolle der Acetylcholin- (+) und Dopaminfreisetzung (-)

Tab. 1.1: Zusammenstellung über die beim Menschen beschriebenen Serotoninrezeptortypen. 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} entsprechen sich wahrscheinlich in ihrem molekularen Aufbau und stellen wohl nur eine Speziesvariante desselben Typs dar: Maus/Ratte: 5-HT_{1B}; Mensch: 5-HT_{1D}. Quellen: siehe Text.

1.4.2. Der Tryptophandepletionstest

Die Intensitätsabhängigkeit des AEPs ist nur einer von mehreren möglichen Markern für den serotoninergen Stoffwechsel. Daneben gibt es zahlreiche andere Strategien, mit denen versucht wird, eine Aussage über die Serotoninfunktion im menschlichen Gehirn zu treffen:

1. Post-mortem Studien, bei denen der Gehalt an 5-HT, 5-HIAA oder Rezeptorbindungsstellen beurteilt wird,
2. Liquor-Studien, wobei v.a. der Gehalt des Hauptabbaumetaboliten 5-HIAA in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) gemessen wird,
3. Studien an peripheren Modellen serotoninergere Zellen, wie etwa Blutplättchen
4. Verwendung von psychotropen Substanzen, wie etwa selektiven Agonisten und Antagonisten an serotoninerge Rezeptoren, sowie
5. Neuroendokrine Modelle, so z.B. der Thyreotropin Releasing Hormon-Test, oder die Messung von Prolaktin nach Stimulation mit Fenfluramin.

Alle diese Strategien haben bestimmte Einschränkungen.

(1) und (2) beinhalten größere methodische Schwierigkeiten (u.a. Zeitpunkt der Abnahme, Aufbewahrung der Proben) und beurteilen zudem nur statische Größen; bei (3) stellt sich die Frage, inwieweit die Blutplättchen überhaupt ein Modell für die Aufnahme von Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke oder serotoninerge Neurone darstellen; die Vielzahl von neu entdeckten Rezeptoren und Rezeptorsubtypen stellt die Selektivität der bisher verwendeten Substanzen ganz erheblich in Frage (4); bei (5) blickt man nur durch ein ganz kleines Fenster auf die serotoninerge Aktivität, und zudem greifen noch andere Mechanismen in das komplexe System der hormonellen Steuerung ein (Meltzer und Lowy, 1987; Lopez-Ibor Jr., 1988; Brown und Linnoila, 1990; Meltzer und Arora, 1991; Maes und Meltzer, 1995).

Neu und sehr vielversprechend ist die Verabreichung von radioaktiv markiertem L- [¹¹C]-Hydroxytryptophan mit nachfolgender Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Hiermit gewinnt man in vivo Aussagen über die Anreicherung des Markers in bestimmten Hirnregionen. Leider aber lassen sich auch hiermit keine funktionellen Aussagen gewinnen, und zudem sind die Studienteilnehmer einer nicht unerheblichen Strahlungsbelastung ausgesetzt (Agren et al., 1991; Agren und Reibring, 1994).

Mit dem Tryptophandepletionstest (TDT) existiert eine Möglichkeit, die Verfügbarkeit von Tryptophan und damit von intrazerebralem Serotonin zu manipulieren (siehe unten), und aus den beobachteten Veränderungen Schlüsse über die Funktion des serotoninergen Systems zu ziehen. Desweiteren eröffnet er die Chance, zu prüfen, ob ein weiterer gemessener Parameter als Marker für die serotoninerge Transmission gelten kann.

Da der Vorläufer von Serotonin, die essentielle Aminosäure Tryptophan, zur Bereitstellung des Neurotransmitters in den Neuronen des ZNS unbedingt benötigt wird, stellt eine diätetische Reduktion der essentiellen Aminosäure Tryptophan einen Weg dar, eine Herabsetzung der Syntheserate von intrazerebralem Serotonin zu bewirken (siehe 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin).

Im Plasma liegt Tryptophan in freier Form (freies Plasmatryptophan) und an Albumin gebunden (gebundenes Plasmatryptophan) vor (McMenamy und Oncley, 1958). Young und Gauthier (1981) fanden nach Gabe von Tryptophan parallel zu einem Anstieg des Plasmatryptophans (freies und gesamtes) einen Anstieg von sowohl Tryptophan (Trp) als auch 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) in der cerebrospinalen Flüssigkeit bei Patienten mit neurologischen Defiziten.

In zahlreichen Studien an Tieren wurde versucht, eine Beziehung zwischen Plasmatryptophan und intrazerebralen Gehalt an Tryptophan herzustellen (zusammenfassend siehe Viell, 1987). Aus diesen Arbeiten ging hervor, daß ein enger positiver Zusammenhang zwischen Gehirntryptophankonzentration und Plasmatryptophankonzentration, v.a. dem Gesamttryptophangehalt, existiert. Dies bedeutet, daß es möglich ist, durch Beeinflussung der peripheren Tryptophankonzentration eine gleichgerichtete Änderung des Gehirntryptophangehaltes zu erzielen, also auch durch Senkung des Plasmaspiegels von Tryptophan eine Erniedrigung des zerebralen Gehaltes der Aminosäure zu erreichen.

Manche Studien legen den Schluß nahe, daß der Quotient der Plasmakonzentrationen Tryptophan/LNAA (lange neutrale Aminosäuren; Phe, Leu, Ile, Tyr, Met, Val) eher geeignet ist, eine genaue Aussage über die Gehirntryptophankonzentration zu treffen, da diese Aminosäuren mit Tryptophan den gleichen Carrier für den Transport in das ZNS teilen (Fernstrom, 1974 und 1977; Perez-Cruet et al., 1974).

Um eine rapide Senkung des Plasma- und des Gehirntryptophangehaltes beim Menschen zu erzielen, wurde der Tryptophandepletionstest entwickelt. Ziel der Depletion ist es, durch eine Senkung des Tryptophanplasmaspiegels über die Erniedrigung des zerebralen Gehaltes an Serotonin zugleich eine verminderte transmissive Aktivität dieses Neurotransmitters zu bewirken.

Für das Zustandekommen der Depletion werden von den Autoren hauptsächlich zwei Mechanismen diskutiert. Zum einen soll eine vermehrte Verstoffwechslung des Tryptophans in der Leber mit den anderen Aminosäuren zum Aufbau von Proteinen stattfinden, was die Senkung der Plasmatryptophankonzentration zur Folge hätte. Andererseits sollen die langen neutralen Aminosäuren (LNAA) durch ihre hohen Konzentrationen das verbleibende Tryptophan vom gemeinsamen Transportsystem verdrängen, was eine geringere Aufnahme ins ZNS bedeutete.

Verschiedene Aminosäure-Mischungen, die in Zusammensetzung und Menge der einzelnen Aminosäuren variierten, wurden in ihrer Effektivität miteinander verglichen. Um die Wirksamkeit der Mischungen zu ermitteln, wurden Parameter, mit denen man einen Einblick in den Tryptophan- und Serotoninmetabolismus im ZNS erhält (Trp-, 5-HT- und 5-HIAA-Konzentration im Liquor), parallel zu den Plasmawerten mitbestimmt. Es ergab sich, daß sowohl essentielle Aminosäuren als auch lange neutrale Aminosäuren (LNAA) enthalten sein müssen, um sowohl peripher als auch zentral eine Tryptophandepletion zu erzielen (Gessa et al., 1974 und 1975). In Tabelle 1.2 sind zusammenfassend einige Ergebnisse, welche mit verschiedenen Aminosäure-

Mischungen erzielt wurden, dargestellt (Die genauen Zusammensetzungen der Aminosäure-Mischungen von Moja [M] und Young [Y100, Y50] sind in 2.5., Verwendete Aminosäure-Mischungen, aufgeführt). Gemäß diesen Ergebnissen hat die verringerte Verfügbarkeit von Tryptophan eine Reduktion des Gehalts an Serotonin in den zentralen Neuronen zur Folge. Die Annahme, daß es dadurch zu einer verminderten Neurotransmission und somit zu Änderungen in den Funktionen, die durch das serotoninerge System gesteuert werden, wurde experimentell überprüft (genaueres dazu 4.1.1., Der Tryptophandepletionstest - reduziert er wirklich die serotoninerge Neurotransmission?).

Auf der Verhaltensebene wurden als Auswirkungen des Tryptophandepletionstests eine Verschlechterung der Stimmung (Young et al., 1985; Smith et al., 1987) und eine Zunahme von Aggressivität (Cleare und Bond, 1995; Pihl et al., 1995; Moeller et al., 1996) bei gesunden männlichen Probanden beobachtet.

Studie	Spezies	Verwendete Aminosäuren	Plasma-Trp		Trp	Gehirn	
			Frei	Gesamt		5-HT	5-HIAA
Gessa et al., '74 & '75	Ratte	Nur 6 LNAA	-	-	↓	↓	↓
		Essentielle As	↓	↓	↓	↓	↓
		Essentielle As ohne LNAA	→	→	→	→	→
Biggio et al., '74	Ratte	M + Arg	↓	↓	↓	↓	↓
Moja et al., '88	Mensch	M	↓	↓	-	-	-
Young et al., '89	Affe	10 g von Y100	↓	↓	↓(L)	-	↓(L)
	Mensch	Y50	↓	↓	-	-	-
		Y100	↓	↓	-	-	-

Tab. 1.2: Ergebnisse verschiedener Studien an Mensch und Tier nach einer Tryptophandepletion mit verschiedenen Aminosäure-Mischungen. Beurteilt wurden der Gehalt an Tryptophan (Trp), Serotonin (5-HT) und dem Hauptabbauprodukt von Serotonin (5-HIAA) im Gehirn oder im Liquor cerebrospinalis (L) nach fünf Stunden gegenüber dem Ausgangswert. As = Aminosäuren; LNAA = lange neutrale Aminosäuren; M, Y50 und Y100 = Aminosäure-Mischungen nach Moja und Young (Zusammensetzung siehe 2.5., Verwendete Aminosäure-Mischungen).
↓ = gefallene Konzentration; → = Konzentration unverändert; - = nicht bestimmt.

Bei Störungen, welche mit einem pathologisch veränderten serotoninergen System einhergehen sollen, wurde mit einer Tryptophandepletion häufig eine Verschlechterung des Krankheitsbildes bewirkt (Neumeister et al., 1997b; zusammenfassend Neumeister et al., 1997a).

Somit existieren zahlreiche Hinweise, welche die pharmakologischen Änderungen, die mit einem Tryptophandepletionstest erzielt werden können, in Verbindung bringen mit

einer funktionellen Beeinflussung des serotoninergeren Systems. Die Veränderungen legen eine verminderte Neurotransmission und damit eine reduzierte Aktivität serotoninerger Neurone nahe.

1.5. Fragestellung

1.5.1. Bisherige wissenschaftliche Hypothesen

Aus den oben erwähnten Tatsachen geht hervor, daß ein direkter und zuverlässiger Parameter, mit dessen Hilfe es verlässlich möglich ist, die zentrale serotoninerge Funktion zu beurteilen, bisher fehlt.

Die Intensitätsabhängigkeit des akustisch evozierten Potentials soll nach Hegerl und Juckel ein solcher funktioneller Meßwert für zentrale serotoninerge Aktivität sein (Hegerl und Juckel, 1993). Die Annahme, daß im besonderen mit den späten Komponenten des AEPs ein zuverlässiger Einblick in das serotoninerge System gewonnen werden könne, wird theoretisch damit begründet, daß die späten AEPs N100 und P200 im superioren temporalen Gyrus generiert werden (siehe auch 1.3.2., Dipolmodelle). Dieser besitzt eine sehr dichte serotoninerge Innervation, im besonderen die Schicht IV des primären auditorischen Kortex (Brown et al., 1979; Lewis et al., 1986; Campbell et al., 1987). Wie weiter oben erwähnt erhält gerade diese thalamischen sensorischen Input, was die These der modulatorischen Rolle von Serotonin noch weiter bekräftigt (siehe 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin).

Die Intensitätsabhängigkeit bezeichnet die Modulierung der Amplitude der Wellen N1 und P2 der AEPs in Abhängigkeit einer zunehmenden Stimulusintensität (gemessen in dB SPL, siehe auch 2.8., Auswertung der Daten), und damit eine etwas eingeschränkte Definition des Phänomens Augmenting/Reducing (engl.: Verstärkung/Abschwächung), das bei allen sensorisch evozierten Potentialen beobachtet wird (Hegerl und Juckel, 1993).

Der Terminus Augmenting/Reducing stammt aus dem Jahre 1960 von Petrie und diente ihm als Definition einer Persönlichkeitsdimension, welche auf individuellen Unterschieden in der zerebralen Verarbeitung von Stimulationen basierte. Buchsbaum aber verwendete den Begriff genauso wie von Knorring als Beschreibung der unterschiedlichen individuellen Reaktion der sensorisch evozierten Potentiale auf veränderte Reizstärken (v.a. VEP und AEP; Buchsbaum, 1971; von Knorring et al., 1978). Augmenting bedeutete hierbei eine Amplitudenzunahme bei einer Steigerung der Reizstärke, Reducing bezeichnete hingegen eine abnehmende Amplitude bei steigender Stimulusintensität (nach Zuckerman, 1990; Hegerl et al., 1995a). In diesem Sinne sollen die Begriffe auch weiterhin im Text verwendet werden.

Die unterschiedlichen Reaktionsformen auf eingehende sensorische Informationen sollen sich dabei auf kortikaler Ebene durch eine unterschiedliche Reagibilität kortikaler Neurone abspielen. Diese variierende Erregbarkeit beruhe auf der sich ändernden Aktivität eines modulatorisch wirkenden subcorticalen Systems, welches tonisch feuere

und unspezifisch wirke (Lukas und Siegel, 1977). Das von den Raphekernen ausgehende serotoninerge System ist ein möglicher Kandidat für diese modulierende Einheit. Die Neurone feuern autoaktiv mit einer intrinsischen Frequenz von 1-5 Hz und haben die Möglichkeit, inhibitorisch auf primär sensorische Neurone des Vorderhirns zu wirken (Jacobs und Fornal, 1995). Auch bezüglich der neuroanatomischen Anordnung ist das serotoninerge System dazu in der Lage, eine modulierende Rolle auf die Aktivität der Nervenzellen des Kortex auszuüben (Morrison und Foote, 1986; siehe auch 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin).

Mit Hilfe der Dipolquellenanalyse wird versucht, die kortikale Antwort auf einen akustischen Reiz sogar noch feiner zu unterteilen in eine Komponente, welche im primären auditorischen Kortex entsteht und tangential orientiert ist, und eine Komponente der Verarbeitung im sekundären auditorischen Kortex mit radialer Orientierung zur Kortexoberfläche (siehe 1.3.2., Dipolmodelle). Somit dürfte die Intensitätsabhängigkeit der AEPs, gemessen an der Veränderung der Antwortamplitude der N1/P2-Komponente in Abhängigkeit von der Stimulusintensität, und im besonderen des tangentialen Dipols einer Modulation durch das serotoninerge System unterliegen.

Untermauerung erfährt diese These durch einen Tierversuch von Juckel und Mitarbeitern (1997), die serotoninerge Agonisten und Antagonisten Katzen intravenös verabreichten und die kortikale Antwort direkt epidural über dem auditorischen Kortex aufzeichneten. Sie fanden eine erhöhte Stimulusintensitätsabhängigkeit für die Komponenten des primären auditorischen Kortex bei Gabe eines serotoninergen Antagonisten und umgekehrt eine verminderte Intensitätsabhängigkeit nach Gabe eines Agonisten.

Auch Persönlichkeitseigenschaften, im besonderen „sensation seeking“ (Erregungssuche), werden im Zusammenhang mit einer niedrigen zentralen serotoninergen Aktivität diskutiert.

Zuckermann definiert das Verhaltensmerkmal "sensation seeking" als das Verlangen nach sich ändernden, neuen und komplexen Empfindungen und Erfahrungen und als Bereitschaft, hierfür physische und soziale Risiken auf sich zu nehmen. In einer Übersicht faßt er die Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen dem Augmenting/Reducing Phänomen und der Eigenschaft "sensation seeking" zusammen, die bis dahin gefunden worden waren (Zuckerman, 1990). Fünf von sieben Analysen mit VEPs und sieben von neun Analysen mit AEPs offenbarten einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen einer starken Intensitätsabhängigkeit der evozierten Potentiale und zumindest einer Unterskala der Sensation Seeking Scale (SSS, Fragebogen, mit der diese Eigenschaft abgefragt wird; siehe auch 2.4., Psychologische Messungen). Hegerl und Mitarbeiter bestätigten diesen positiven Zusammenhang auch für den tangentialen Dipol der N1/P2-Komponente des AEPs. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols und dem Summenscore der SSS, sowie dreien von vier Unterskalen (Hegerl et al., 1995a).

Impulsivität und Aggressivität (gegen sich selbst oder andere) sind weitere Eigenschaften, für die ein niedriges Aktivitätsniveau des serotoninergen Systems postuliert wird (Brown et al., 1982; Mühlbauer, 1985; Demling et al., 1987; Lopez-Ibor Jr., 1988; Brown et al., 1990; Stanley und Stanley, 1990; Mann, 1995). Bei alkoholabhängigen Patienten konnte Hegerl eine signifikant stärkere

Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols des AEPs bei der Gruppe feststellen, die als antisozial, aggressiv und impulsiv eingestuft worden waren, als bei der anderen Gruppe, deren Probanden diese Eigenschaften missen ließen (Hegerl et al., 1995b). Juckel und Mitarbeiter fanden eine stabile Beziehung zwischen Neugierverhalten und der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols der N1/P2-Komponente. Das Neugierverhalten zeige eine Überlappung sowohl mit der Erregungssuche als auch mit Impulsivität. Somit deute eine starke Intensitätsabhängigkeit des AEPs auf eine gleichartige Reaktionsweise auf äußere Stimuli hin, die als impulsiv und handlungsorientiert bezeichnet werden kann (Juckel et al., 1995). Es existieren demnach zahlreiche Hinweise, die eine starke Intensitätsabhängigkeit des AEPs, im besonderen des tangentialen Dipols des N1/P2-Komplexes, gleichsetzen mit einer erniedrigten serotoninergen Neurotransmission und gleichzeitig einem Persönlichkeitstypus, der als impulsiv, aggressiv und nach externen Stimuli suchend ("sensation seeking") beschrieben werden kann.

1.5.2. Spezielle Fragestellung

Alle aufgeführten Hinweise, die auf die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des AEPs als Spiegel des serotoninergen Systems deuten, sind entweder nur indirekter Natur oder aber im Tierversuch erbracht. Es fehlen die zuverlässigen Indikatoren für die serotoninerge Funktion im menschlichen Gehirn, um einen Beweis für die Richtigkeit der These zu erbringen (siehe dazu Hegerl und Juckel, 1993).

Die bisher veröffentlichten Studien wurden entweder vergleichend zwischen zwei Probandengruppen vorgenommen, bei welchen eine jeweils unterschiedlich stark ausgeprägte serotoninerge Neurotransmission angenommen wurde (z.B. High Sensation Seekers versus Low Sensation Seekers entsprechend niedriges versus hohes angenommenes serotoninerges Aktivationsniveau), oder aber bei der selben Probandengruppe nach einer Zustandsänderung eines pathologischen Zustand in eine Remission, die mit einer Änderung im serotoninergen Metabolismus in Verbindung gebracht wurde (z.B. vor und nach einem Alkoholentzug, depressive Remission,).

Mit Hilfe der Tryptophandepletion kann man nun versuchen, bei gesunden Probanden durch eine intraindividuelle Veränderung der Verfügbarkeit des Vorläufers für Serotonin, die anhand des peripheren Tryptophanspiegels kontrollierbar ist, eine Modifikation der serotoninergen Neurotransmission zu bewirken. Dies bedeutet einen direkteren Zugang als bisher. Es können besser vergleichbare Kollektive geschaffen werden, wobei zudem eine normale serotoninerge Neurotransmission bei den gesunden Probanden als Ausgangszustand vorausgesetzt werden kann. Die Effekte auf die N1/P2-Komponente des akustisch evozierten Potentials können somit unter Vermeidung vieler Störfaktoren direkter und damit unmittelbarer untersucht werden. Annahmen über die etwaige Genese pathologischer Zustände oder Ausprägung psychologischer Merkmale, die als noch nicht zweifelsfrei erwiesen gelten müssen, stehen bei diesem neuen Zugang zu dem serotoninergen System außen vor.

Die in der vorliegenden Studie zusätzlich erfaßten Befindlichkeitsänderungen und neuropharmakologischen Vorgänge werden in anderen Arbeiten ausführlich beschrieben und diskutiert (siehe Kewitz, in Vorbereitung und Sadigorsky, in Vorbereitung).

Da für das Gesamtprojekt eine Erfassung der relevanten psychologischen Merkmale der Studienteilnehmer stattfand, konnten die gewonnenen Daten in dieser Arbeit zusätzlich zur Überprüfung der bisher veröffentlichten Studien über Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsstruktur und Intensitätsabhängigkeit herangezogen werden. Daraus ergeben sich für diese Arbeit zwei zu untersuchende Fragestellungen:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel von Tryptophan und der Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des AEPs?
2. Sind bestimmte Persönlichkeitsmerkmale bei gesunden Probanden mit einer starken Intensitätsabhängigkeit des AEPs verbunden?

Die Untersuchung dieser beiden Fragestellungen trägt zu einer differenzierteren Beurteilung der Eignung der Intensitätsabhängigkeit des N1/P2-Komplexes beim AEP als spezifischen Parameter für das allgemeine Niveau der serotonergen Neurotransmission im ZNS bei.

Ein solcher Funktionswert wäre ein Instrument von hervorragender klinischer Bedeutung. Er könnte ebenso eine Rolle als Prädiktor für den therapeutischen Erfolg einer eventuellen medikamentösen Therapie einnehmen, wie auch als diagnostisches Instrument zur feineren Differenzierung psychiatrischer Krankheiten herangezogen werden, und damit Ausgangspunkt einer spezifischeren und somit aussichtsreicheren Behandlung sein.

Um jedoch ein einfach zu verwendendes Standardverfahren zu entwickeln, müssen erst genügend Grundlagenerkenntnisse gesichert werden, die Einschränkungen und Nutzen eines solchen Meßwertes umfassend ausloten.

Durch die Möglichkeiten, welche die räumliche Analyse der mittels elektro-physiologischer Meßmethoden gewonnenen Daten (EEG und Evozierte Potentiale) bietet, erweitert sich der Umfang der in der Psychiatrie zu untersuchenden Fragestellungen. Insbesondere die Dipolquellenanalyse schafft die Voraussetzungen, bestimmte Zellverbände und somit lokalisierbare Entitäten mit spezifischer Funktion näher und dabei annähernd isoliert zu beobachten.

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die Verwendbarkeit der Intensitätsabhängigkeit des AEPs als prädiktiven und diagnostischen Marker für das serotonerge System im ZNS zu bestimmen.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen

Insgesamt nahmen 13 Personen im Alter von 24 bis 32 Jahren als Probanden an den Versuchen teil. Davon waren 7 Probanden weiblich und 6 männlich. Die genaueren Angaben sind in Tabelle 2.1 zusammengestellt.

	Weibliche Probanden (7)	Männliche Probanden (6)	Gesamt (13)
Alter (Jahre)	27,0 ± 3,1	26,8 ± 2,8	26,8 ± 2,8
Altersspanne (Jahre)	24 - 32	25 - 31	24 - 32
Gewicht (kg)	52,3 ± 7,2	77,2 ± 8,6	63,5 ± 8,1
Gewichtsbereich (kg)	43 - 63	64 - 86	43 - 86
Körpergröße (cm)	166 ± 5	184 ± 8	173 ± 7
Größenspanne (cm)	159 - 173	174 - 198	159 - 198

Tab. 2.1: Genaue Angaben zu den Probanden. Alter, Gewicht und Körpergröße mit Angabe der Standardabweichung.

Alle Probanden wurden vor der Teilnahme an dem Versuch einer Voruntersuchung unterzogen, um sicherzustellen, daß sie sich in einem körperlich und seelisch gesundem und stabilem Zustand befanden, und Abhängigkeiten jeglicher Art auszuschließen. Diese Voruntersuchung bestand zum einem aus einer ausführlichen medizinischen Anamnese, um chronische und akute Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen in der Familie, Ernährungsgewohnheiten, Gebrauch von „social drugs“ und illegalen Drogen, allgemeine Lebensumstände und eventuelle momentane Belastungssituationen zu erfassen. Dazu wurde bei allen Versuchspersonen der gleiche vorgefertigte Fragebogen verwendet, der von einem der Versuchsleiter während der Befragung ausgefüllt wurde.

Zusätzlich wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen, bei der das Differentialblutbild, Elektrolyte, Entzündungs- und Gerinnungsparameter, Blutfette, sowie Leber- und Nierenwerte erfaßt wurden. Dies entsprach dem normalen Routine-Aufnahmeprofil des Zentrums für Psychiatrie des Klinikums der J.-W.-Goethe Universität Frankfurt/Main. Eine Urinprobe wurde auf die gebräuchlichsten Drogen (Opiate, Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokainmetabolite, Cannabinoide, Phencyclidin und Methadon) untersucht.

Es durfte weder chronischer Konsum von Alkohol, noch von Nikotin oder Medikamenten bei den Versuchspersonen vorliegen. Nur wenn in diesem Gesundheits- und Drogenscreening keine Auffälligkeiten vorzufinden waren, wurde die Person auch als Proband in die Studie aufgenommen.

Zudem fand eine genaue Aufklärung der Versuchspersonen über die Studie und ihren Ablauf statt (siehe 2.2., Ethik).

2.2. Ethik

Vor der Aufnahme eines Bewerbers in die Studie fand für die in Frage kommenden Personen ein aufklärendes und erläuterndes Gespräch über das Versuchsdesign, den Versuchsablauf und die zu verabreichenden Aminosäure-Mischungen statt. Zudem wurden die Fakten den Probanden in kurzer Form nochmals auf einem Informationsblatt in schriftlicher Form ausgehändigt. Nach Abklärung etwaiger Fragen von seiten der Versuchspersonen gaben diese ihr Einverständnis zu den Versuchsbedingungen, bestätigten eine ausreichende Aufklärung und stimmten der Teilnahme an der Studie zu. Dies alles geschah in schriftlicher Form.

Zusätzlich zur Kopie der Einverständniserklärung wurde das Informationsblatt sowie ein Merkblatt ausgehändigt, welches Anhaltspunkte für das Verhalten kurz vor und zwischen den Versuchstagen enthielt. Für alle Versuchspersonen war eine Probandenversicherung abgeschlossen worden, von deren Geschäftsbedingungen der Proband ebenso eine Kopie erhielt.

Das Aufklärungsgespräch und die Beantwortung wurden stets von einer mit der Studie sehr gut vertrauten Person durchgeführt.

Das Versuchsdesign mit seinen Untersuchungen und der Gabe der Aminosäure-Mischungen wurde vor Studienbeginn der Ethikkommission der J.-W.-Goethe Universität zur Begutachtung vorgelegt und in der später so durchgeführten Form von ihr genehmigt.

2.3. Versuchsdesign

Das Versuchsdesign entsprach einer doppelblinden und placebokontrollierten Cross-over-Studie. Alle Versuchspersonen erhielten an vier Versuchstagen je einen in der Zusammensetzung unterschiedlichen Trank mit den zugehörigen Kapseln. Drei davon sollten eine Tryptophandepletion bewirken und einem war Tryptophan zugesetzt (Zusammensetzung siehe 2.5., Verwendete Aminosäure-Mischungen). Die Tränke wurden stets mit der gleichen Flüssigkeit zubereitet (Grapefruitsaft).

Die Versuchspersonen hatten bereits am Tag der Vorbesprechung die psychologischen Fragebögen zur Messung von feststehenden Persönlichkeitsmerkmalen vollständig bearbeitet und ausgefüllt (Traitfragebögen; siehe 2.4., Psychologische Messungen). Zusätzlich zu den vier vollen Versuchstagen war eine gesonderte AEP-Ableitung mit Blut- und Speichelprobenentnahme ohne vorherige Gabe von Trank und Kapseln zur Bestimmung der Ausgangslage (Baselinewerte) vorgesehen. Die gesamte Abwicklung sollte sich über einen Zeitraum von maximal drei Wochen erstrecken, um mögliche jahreszeitliche Schwankungen zu minimieren. Der Trank wurde jeweils von einer am weiteren Versuchsgeschehen unbeteiligten Person bereits fertig zubereitet an den Versuchsleiter übergeben. Dieser verabreichte ihn zusammen mit den zugehörigen verkapselten Aminosäuren dem Probanden. Um nicht durch Aussehen und Menge auf die Zusammensetzung der Mischung schließen zu können, wurde immer die gleiche

Flüssigkeitsmenge bzw. Anzahl an Kapseln verwendet, die jeweils in einem undurchsichtigen Gefäß transportiert wurden (Versuchsschema A).

Da jedoch aufgrund eines sich sehr schnell und sehr stark aufbauenden Ekels gegenüber dem sehr unangenehmen Geschmack der Tränke seitens der Probanden der obengenannte Versuchsablauf sich für die Versuchspersonen als unzumutbar und nicht verantwortbar herausstellte, mußte der Aufbau in vier Punkten nachträglich modifiziert werden (Versuchsschema B):

1. Um das als bedingten Reflex interpretierte Ekelgefühl zu vermeiden, wurde der Abstand zwischen jeweils zwei Versuchstagen auf mindestens eine Woche ausgedehnt.
2. Zusätzlich wurde auf die beiden Tränke verzichtet, welche die größten Mengen an Aminosäuren enthielten (Young 100 und Young 100 plus Tryptophan (Y100+)), da sie die stärksten Abneigungen seitens der Versuchspersonen hervorriefen.
3. Anstelle einer gesonderten Baselinemessung wurde ein voller „Placebotag“ eingeführt, an dem die Versuchsperson einen Trank ohne jegliche Aminosäuren und Leerkapseln erhielt, der gewohnte Ablauf aber eingehalten wurde (Kontrolltag).
4. Die Flüssigkeiten, mit welchen die Aminosäuren angesetzt wurden, wechselten mit den Versuchstagen (Orangen-, Grapefruit- oder Apfelsaft), um die Verabreichung für den Probanden durch verschiedene Geschmacksrichtungen angenehmer zu gestalten und einer Reflexentwicklung entgegenzuwirken.

Versuchsschema	Nummer der VP	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Abstand erster bis letzter Versuchstag (in Tagen)
A	1	32	w	75
B	2	24	w	45
B*	3	27	w	56
A	4	25	w	41
A	5	24	w	41
B	6	25	m	37
-	7	24	m	Abbruch am 1. VT wegen Krankheit
B	8	30	w	36
B	9	25	m	36
B	10	31	m	14
B	11	25	m	20
B	12	25	m	14
B	13	27	m	14
B	14	29	w	14

Tab. 2.2: Übersicht über die Probanden, welche an der Studie teilgenommen haben, mit Angabe des jeweilig angewendeten Versuchsschemas. Versuchsschema A: 4 volle Tage mit den Tränken M, Y50, Y100 und Y100 + Tryptophan; zusätzlich eine Baselinemessung. Versuchsschema B: 3 volle Tage mit Gabe der Tränke M, Y50 (* = hier wurde anstelle von Y50 wurde Y100 verwendet) und einem Placebo (Kontrolltag). Für die Zusammensetzung der einzelnen Aminosäure-Mischungen siehe 2.5., Verwendete Aminosäure-Mischungen. VP 7 wurde in der späteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt.

Versuchsschema A erstreckte sich jedoch aufgrund längerer Unterbrechungen auf Ansuchen der Probanden wegen der schlechten Verträglichkeit ebenso stets über einen längeren Zeitraum als die veranschlagten drei Wochen (s. Tab. 2.2.).

An einem Versuchstag nahmen meistens zwei Probanden gleichzeitig teil. Hierbei war der Versuchsablauf von VP 2 um jeweils eine halbe Stunde zeitversetzt. Die Versuchspersonen waren auf einem vorher ausgehändigten Merkblatt angewiesen worden, drei Tage vor einem Versuchstag keine exzessiven körperlichen Betätigungen auszuüben, kein Nikotin und keine größeren Alkoholmengen (\leq zwei Bier o.ä. Alkoholmengen pro Tag) wegen deren zentralnervöser Wirkungen zu sich zu nehmen, sowie kein ausgeprägtes Schlafdefizit aufgrund der Rolle des Serotonins im Schlaf-Wach-Rhythmus entstehen zu lassen. Zusätzlich war am Vortag eines Versuches Medikamenteneinnahme und Alkohol gänzlich untersagt, sowie der Genuß von Fleisch, Wurstwaren, Eiern und Bananen wegen ihres Tryptophangehaltes.

Am Versuchsmorgen sollten die Teilnehmer nüchtern und ausgeruht um 8:00 bzw. 8:30 Uhr erscheinen. Das Trinken von Schwarztee sowie Kaffee war wegen deren zentralnervöser Wirkungen am Versuchstag untersagt.

Nach Versuchsschema A erhielt jeder ein kleines tryptophanarmes Frühstück, das aus 2-3 Scheiben Knäckebrot und einer Tasse Früchtetee bestand. Bis zum Ende des Versuchstages gegen 17:30 Uhr war an Nahrungszufuhr nur noch das Trinken von Mineralwasser in unbeschränkter Menge gestattet.

Bei Versuchsschema B entfiel das Frühstück, da der Trunk bereits stark sättigte. Ab 12:00 Uhr wurde stündlich eine Standardmahlzeit, die aus wahlweise 5 Scheiben Knäckebrot oder Zwieback mit Halbfettmargarine bestand, angeboten. Früchtetee und Mineralwasser standen ebenso ständig zur Verfügung.

Die Zusammensetzung der Diät, die am Versuchstag einzuhalten war, richtete sich nach der Annahme, daß bestimmte Nahrungsmittel die Verfügbarkeit von Tryptophan selbst stark beeinflussen können. So postuliert u.a. Fernstrom, daß die Synthese von Neurotransmittern im Säugerhirn rasch auf Veränderung der Verfügbarkeit der Vorstufen (Präkursoren) reagiert (Fernstrom, 1974 und 1977). Weiterhin gibt er an, daß der Tryptophangehalt im Gehirn sowohl direkt mit der Tryptophankonzentration im Serum, als auch indirekt mit der Serumkonzentration der anderen konkurrierenden langkettigen, neutralen Aminosäuren steht (siehe auch 2.5., Verwendete Aminosäure-Mischungen). Zudem bewirke eine vermehrte Insulinausschüttung bei Ratten einen Anstieg des Plasmatryptophans, weswegen die Probanden am Versuchstag stark kohlenhydrathaltige Lebensmittel meiden sollten. Da nach McMenemy und Oncley (1958) nichtveresterte Fettsäuren mit Tryptophan um Albuminbindungsstellen konkurrieren, wurde auf möglichst fettarme Margarine zurückgegriffen. Bei der Auswahl der Lebensmittel hielten wir uns auch an die Angaben zu einer tryptophanarmen Diät von Neumeister (Neumeister et al., 1997a).

Bevor der Trank mit den Kapseln zu sich genommen wurde, wurde eine Verweilkanüle gelegt, aus der sofort und nach Einnahme des Tranks stündlich eine Blutprobe von 5-10 ml entnommen wurde. Zum gleichen Zeitpunkt wie die Blutentnahme erfolgte auch die Abnahme einer Speichelprobe. Beide Proben wurden nach Kühlung nach maximal 4 Stunden dem Labor zur weiteren Verarbeitung zugeführt. Desweiteren bearbeitete die Versuchsperson die vorgegebenen psychologischen Statemessungen EWL-K und

STAXI Ärger vor der Einnahme der Aminosäure-Mischung (siehe 2.4., Psychologische Messungen).

Uhrzeit	Probenentnahme (Blut und Speichel)	Test (EWL-K und STAXI Ärger)	EEG- & AEP-Ableitungen	Nahrung	Anderes
8:00				Frühstück VP 1 (Schema A)	Ankunft VP 1
8:30	VP 1	VP 1		Frühstück VP 2 (Schema A)	Ankunft VP 2
9:00	VP 2	VP 2			Trank und Kapseln VP 1
9:30					Trank und Kapseln VP 2
10:00	VP 1				
10:30	VP 2				
11:00	VP 1				
11:30	VP 2				
12:00	VP 1			Standardmahlzeit angeboten (Schema B)	
12:30	VP 2				
13:00	VP 1			Standardmahlzeit angeboten (Schema B)	
13:30	VP 2	STAI-G X1&2 VP 1	VP 1		
14:00	VP 1	VP 1, zusätzlich STAI-G X2 VP 1		Standardmahlzeit angeboten (Schema B)	
14:30	VP 2	STAI-G X1&2 VP 2	VP 2		
15:00	VP 1	VP 2, zusätzlich STAI-G X2 VP 2		Standardmahlzeit angeboten (Schema B)	
15:30	VP 2				
16:00	VP 1			Standardmahlzeit angeboten (Schema B)	
16:30	VP 2				
17:00	VP 1			Standardmahlzeit angeboten (Schema B)	
17:30	VP 2				
...					
19:00		VP 1			
19:30		VP 2			
...					
Nächster Morgen 9:00		VP 1			
Nächster Morgen 9:30		VP 2			

Tab. 2.3: Genaue Zeittabelle über den chronologischen Ablauf eines Versuchstages mit zwei parallel teilnehmenden Probanden.

Um eine etwaige Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch eine circadiane Rhythmik zu vermeiden, wurden immer zur gleichen Tageszeit (ca. 13:00 - 15:00 Uhr), 4,5-5,5

Stunden nach Verabreichung des Trankes und der Kapseln die EEG- und AEP-Ableitungen (siehe Tabelle 2.3) vorgenommen. Der Ableitezeitpunkt für die elektrophysiologische Untersuchung war so gewählt worden, damit er mit dem voraussichtlich niedrigsten Plasmaspiegel von Tryptophan zusammenfiel (Biggio et al., 1974; Moja et al., 1988; Kewitz, in Vorbereitung)

Kurz danach, sowie nochmals am gleichen Abend (ca. 19:00 bzw. 19:30 Uhr) und am nächsten Morgen (ca. 9:00 bzw. 9:30 Uhr) füllte die Versuchsperson wiederum die Statefragebögen aus.

Die stündlichen Blut- und Speichelentnahmen wurden nur bis 17:00 bzw. 17:30 Uhr fortgeführt, da sich danach keine beobachtenswerten Veränderungen mehr ergaben (eigene Vorversuche).

Während des gesamten Versuchstages hielten sich die Probanden im EEG-Labor auf. Anstrengende körperliche Aktivitäten waren nicht erlaubt. Ansonsten war der Zeitvertreib in der verbleibenden Zeit den Versuchspersonen selbst überlassen. Für genaue Angaben über den Versuchsablauf an einem Versuchstag, an dem zwei Versuchspersonen parallel teilnahmen, siehe Tabelle 2.3.

2.4. Psychologische Messungen

Zur Erfassung von feststehenden Persönlichkeitsmerkmalen und ihrer individuellen Ausprägung (Traitmessungen) wurden einerseits psychologische Tests vor Beginn der eigentlichen Versuchsphase vorgenommen, andererseits wurden an den einzelnen Versuchstagen selbst Statemessungen durchgeführt zur Erfassung der momentanen Befindlichkeit bzw. ihrer qualitativen Änderung während des Versuchsablaufes. Alle Tests wurden von den Versuchspersonen eigenständig in Form einer Selbstbeurteilung beantwortet.

Traitmessungen:

- FAF

Um Aggressivitätsfaktoren abzufragen wurde der FAF (Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren) verwendet. Der FAF besteht aus 77 Items, von welchen viele bereits im Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI) enthalten sind. Diese untersuchen spezifisch die spontane und reaktive Aggressivität, die Erregbarkeit, die Depressivität mit Selbstaggression und die Gewissensstrenge mit Aggressionshemmung. Die ersten drei dieser fünf faktorenanalytisch begründeten Skalen ergeben zusammen einen umfassenden Wert: die Summe der Aggression (Hampel und Selg, 1975).

- STAXI

Mit dem State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (STAXI), dessen Traitfragebogen 34 Fragen umfaßt, wurden Ärger und Ärgerausdruck erfaßt. Das Ergebnis der STAXI Ärger Traitmessung wurde aufgeschlüsselt in die Dimensionen Eigenschaftsärger mit den Teildimensionen Ärger-Temperament und Ärger-Reaktion, das der STAXI Ärgerausdruck Traitmessung in die Dimensionen Ärgerkontrolle (Anger Control), Ärgerunterdrückung (Anger-In) und Abreagieren nach außen (Anger-Out; Schenkmezger et al., 1992).

- BDI

Zudem wurde das Becksche Depressionsinventar (BDI) verwendet, um eine eventuell vorhandene depressive Symptomatik festzuhalten (Beck und Steer, 1984).

- I7

Zur Impulsivitätsdiagnostik wurde der I7-Fragebogen (Impulsivitätsdiagnostischer Fragebogen, Version 7) herangezogen, der die Persönlichkeitsmerkmale Impulsivität, Waghalsigkeit und Empathie anhand von insgesamt 54 Items prüft (Eysenck und Eysenck, 1990).

- TCI

Das Temperament und Charakter Inventar (TCI, Version 9) erfaßt mittels 240 Items vier Temperamentsskalen mit den Faktoren Neugierverhalten (Novelty Seeking), Schadensvermeidung (Harm Avoidance), Belohnungsabhängigkeit (Reward Dependence) und Beharrungsvermögen (Persistence), und drei Charakterskalen, namentlich die Selbstlenkungsfähigkeit (Self Directedness), die Kooperativität (Cooperativeness) und Selbsttranszendenz (Selftranscendence). Es wurde als Erweiterung aus dem Dreidimensionalen Persönlichkeitsfragebogen (Tridimensional Personality Questionnaire, TPQ) heraus zu einem moderneren Erfassungsinstrument entwickelt, welches nunmehr vier statt drei voneinander getrennte Temperamentsdimensionen umfaßt (Cloninger et al., 1994).

Statemessungen:

Bei dieser Art von Befragung wurden die Versuchspersonen aufgefordert anzugeben, wie sie sich im Moment fühlen und dabei nur kurz zu überlegen, um somit möglichst spontan den augenblicklichen Gefühlszustand zu erfassen.

- EWL-K und STAXI

Die Kurzform der Eigenschaftswörterliste (EWL-K) wurde benutzt, um die momentane Befindlichkeit der Versuchsperson festzustellen. Der Fragebogen beinhaltet 123 Fragen, die Zustände erfassen, die zeit- und situationsabhängig variieren. Er umfaßt die Bereiche leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität, Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit und Angst mit jeweils zwei bis drei Subskalen (Janke und Debus, 1978).

Der STAXI Ärger State Fragebogen fragt den Zustandsärger ab mit insgesamt 10 Fragen.

Die beiden Meßinstrumente sind jeweils kürzer gehaltene Formen anderer ausführlicherer Tests, mit deren Hilfe besonders sensitiv die momentane Gefühlssituation beurteilt werden kann, um auch feine Veränderungen zu entdecken.

- STAI-G

Jeweils vor und nach den Ableitungen von EEG und AEP erhielten die Probanden den STAI-G Fragebogen (State Trait Angst Inventar). Er existiert in einer X1 und X2 Form, wobei die X1 Form allgemein die Ängstlichkeit - daher nur einmal pro Versuchstag auszufüllen - und die X2 Form den momentanen Gefühlszustand erfaßt (Deutsche Bearbeitung: Laux et al., 1981).

Diese Fragebögen dienten zum einen dazu, die Angespanntheit während der Ableitungen zu kontrollieren, zum anderen als Vergleich der Befindlichkeit bezüglich des erfaßten Merkmals Angst an den verschiedenen Versuchstagen.

Zur Psychodiagnostik wurde das Hogrefe Testsystem verwendet. Dies ist ein System computergestützter Diagnostik, das in seinem Persönlichkeitsdiagnostischem System (PERSYS) die oben näher beschriebenen Tests EWL, STAXI, STAI und FAF enthält (Hänsgen und Merten, 1994). Hierbei bearbeiteten die Versuchspersonen die Tests direkt am Computer bzw. ein Ausdruck der Tests wurde ihnen ausgehändigt, den die Probanden zuhause beantworten konnten, und dessen Ergebnis nachträglich in den Computer eingegeben wurde.

TCI, BDI und I7 lagen als Papier- und Bleistiftverfahren vor.

Genauere Angaben zur Vorgehensweise und den verwendeten Test sind der Arbeit von Sadigorsky (in Vorbereitung) zu entnehmen.

2.5. Verwendete Aminosäure-Mischungen

Für den Tryptophandepletionstest wurden drei verschiedene Aminosäure-Mischungen verwendet. Die Bezeichnung der jeweiligen Mischung richtete sich dabei nach dem Erstautor, welcher die Aminosäure-Mischungen in dieser Zusammensetzung für eine Studie zuerst benutzte:

- Moja (M; nach Moja et al., 1988),
- Young 100 (Y100; nach Young et al., 1985) und
- Young 50 (Y50; nach Young et al., 1989).

Zusätzlich wurde beim Versuchsschema A noch ein Aminosäuregemisch verwendet, dem Tryptophan zugefügt worden war:

- (Y100+; gemäß Young et al., 1985).

Für die genaue Zusammensetzung siehe Tabelle 2.4:

Aminosäure in g	Name der Aminosäure-Mischung			
	MOJA	YOUNG 100	YOUNG 50	YOUNG 100 +
in Pulverform:				
L-Alanin		5.50	2.75	5.50
Glycin		3.20	1.60	3.20
L-Histidin		3.20	1.60	3.20
L-Isoleucin	4.20	8.00	4.00	8.00
L-Leucin	6.60	13.50	6.75	13.50
L-Lysin x HCl	4.80	8.90	4.45	8.90
L-Phenylalanin	6.60	5.70	2.85	5.70
L-Prolin		12.20	6.10	12.20
L-Serin		6.90	3.45	6.90
L-Threonin	3.00	6.50	3.25	6.50
L-Tyrosin		6.90	3.45	6.90
L-Valin	4.80	8.90	4.45	8.90
L-Tryptophan				10.30
in Kapseln (zu je 500 mg)				
L-Arginin		5.00	2.50	5.00
L-Cystein		3.00	1.50	3.00
L-Methionin	6.50	3.00	1.50	3.00
Gesamtmenge in g:	36.50	100.40	50.20	110.70

Tab. 2.4: Genaue Auflistung über die Zusammensetzung der einzelnen verwendeten Aminosäure-Mischungen. Die Benennung erfolgte anhand der Erstautoren der Studie, in welcher die jeweilige Mischung zur Depletion bzw. als Kontrolle verwendet wurde.

Ein Teil der Aminosäuren lag in Pulverform vor, die besonders unangenehm schmeckenden Aminosäuren waren jedoch verkapselt.

Das Pulver wurde von einer am weiteren Versuchsablauf unbeteiligten Person mit Grapefruitsaft (Versuchsschema A), oder in zufälliger Reihenfolge abwechselnd Grapefruit-, Orangen- bzw. Apfelsaft (Versuchsschema B) am Versuchstag eine halbe Stunde vor Verabreichung an die Versuchsperson gemischt, bis ein befriedigendes Auflösen der in Pulverform vorliegenden Aminosäuren erreicht wurde. Es wurden Getränke mit eigenem Aroma und Farbe herangezogen, um den Eigengeschmack und das unvollständige Lösen der Aminosäuren zu überdecken. Die Getränke waren zudem in ihrem Zuckergehalt reduziert (Diätsäfte), um eine zu starke Kohlenhydratzufuhr zu vermeiden (siehe dazu 1.4.2., Der Tryptophandepletionstest). Stets wurde die gleiche

Flüssigkeitsmenge (ca. 500 ml) verwendet, um den Teilnehmern daraus keine Rückschlüsse auf die Zusammensetzung zu ermöglichen. Aus dem gleichen Grund wurde auch die Kapselanzahl konstant gehalten. Wenn nötig, wurden Leerkapseln zugefügt, damit jedesmal eine Menge von 22 (Versuchsschema A) bzw. 13 (Versuchsschema B) Kapseln erreicht wurde. Die Aminosäure-Trinklösungen wurden daraufhin in einem Tongefäß ins Versuchslabor transportiert und dort in einer undurchsichtigen Tasse dem Probanden zum Trinken gegeben. Die Kapseln wurden wegen der eventuellen Gewichtsunterschiede auf einem Löffel direkt der Versuchsperson in den Mund gelegt.

Das Procedere bei der Verabreichung der Aminosäuren wurde stets strikt nach dem oben geschilderten Schema eingehalten, um ein das doppelblinde Versuchsdesign zu wahren.

Versuchsperson (weiblich/männlich)	MOJA	YOUNG 100	YOUNG 50	YOUNG 100 +
VP 01 (w)	•	•	•	•
VP 02 (w)	•		•	
VP 03 (w)	•	•		
VP 04 (w)	•	•	•	•
VP 05 (w)	•	•	•	•
VP 06 (m)	•		•	
VP 08 (w)	•		•	
VP 09 (m)	•		•	
VP 10 (m)	•		•	
VP 11 (m)	•		•	
VP 12 (m)	•		•	
VP 13 (m)	•		•	
VP 14 (w)	•		•	

Bei Versuchsschema B wurde zusätzlich ein Placebotränk mit Leerkapseln benutzt. Um diesen in Geschmack und Aussehen den anderen Tränken ähnlich zu gestalten, wurde anstelle eines Pulvers aus Aminosäuren eine im Handel erhältliche Haferflockenmischung benutzt. Außerdem wurde wegen des Geschmacks etwas Salz hinzugefügt. Die Zubereitung erfolgte ansonsten entsprechend der des Aminosäurepulvers.

Jede Versuchsperson erhielt in zufälliger Reihenfolge dem jeweiligen Versuchsschema entsprechend jeweils alle Aminosäure-Mischungen (Tabelle 2.5; siehe dazu auch 2.3., Versuchsdesign).

2.6. Ableitung der Akustisch Evozierten Potentiale

Zur Aufzeichnung der akustisch evozierten Potentiale wurde das Programm SCAN 3.0. und die Verstärker SYNAMPS von NeuroScan verwendet (NeuroScan Inc. Hernon, USA).

28 Elektroden wurden dazu gemäß der Anleitung von Pastelak-Price (1983) angelegt nach dem 10-20 System (Jasper, 1958):

FP1; FP2; F7; F3; Fz; F4; F8; T3; C3; C4; T4; T5; P3; Pz; P4; T6; O1; O2; A1; A2; FT9; FT10; TP9; TP10; CP5; CP6; FC5; FC6.

Zusätzlich wurden weitere vier Elektroden benutzt zur Erfassung von vertikalen und horizontalen Augenbewegungen (Elektrookulogramm, EOG), der Muskelaktivität (Elektromyogramm, EMG) und der elektrischen Herzaktivität (Elektrokardiogramm, EKG), so daß die Ableitung mit insgesamt 32 Kanälen erfolgte. Die Referenzelektrode war Cz.

Die Verstärkereinstellungen waren wie folgt:

- Hochpaßfilter: Gleichstrom (DC),
- Tiefpaßfilter: 70 Hz,
- Netzfilter: eingeschalten.

Die Digitalisationsrate war auf 500 Hz festgelegt. Vor jeder Ableitung erfolgte stets erneut eine Kalibrierung der Verstärker. Ebenso wurden jedesmal die Impedanzen geprüft, die einen Wert von 5 k Ω nicht überschreiten durften.

Die auditorischen Stimuli wurden von dem Submodul GENTASK des STIM-Programmes von NeuroScan (NeuroScan Inc. Hernon, USA) erzeugt. Es wurden Sinustöne verwendet, die mit einer Frequenz von 1000 Hz und einer Dauer von 30 ms verabreicht wurden. Die Dauer des Tones setzte sich zusammen aus je 10 ms Anstiegs- und Abfallzeit, und 10 ms mit dem zuvor eingestellten Schalldruck.

Die Zeit zwischen den verschiedenen Stimuli (Interstimulusintervall, ISI) war zufällig verteilt und bewegte sich zwischen 1600 und 2100 ms. Es wurden fünf verschiedene Schalldrücke (60, 70, 80, 90 und 100 dB SPL) verwendet, die gleich häufig, aber zufällig verteilt vorkamen. Jeder Schalldruckpegel war insgesamt pro Versuchsdurchlauf mit 140 Tönen vertreten. Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erzielen, wurde hierbei auf ein bereits mehrfach verwendetes Schema zurückgegriffen (z.B. Hegerl et al., 1993 und 1994).

Mit jeder Versuchsperson war vor Beginn der Versuchsreihe ein Hörtest gemacht worden, um ein- oder beidseitige Schalleitungsstörungen oder Innenohrschäden auszuschließen. Bei jedem Probanden lag der leiseste Ton von 60 dB SPL, der bei der akustischen Stimulation verwendet wurde, um mindestens 25 dB SPL über der festgestellten Hörschwelle bei einer Testfrequenz von 1000 Hz. Schwankungen der

Hörschwelle von mehr als 5 dB zwischen dem rechten und dem linken Ohr kamen bei den Teilnehmern nicht vor.

Die Töne wurden der Versuchsperson binaural per Kopfhörer in einem abgedunkelten und ruhigen Ableiterraum dargeboten. Um zu starke Vigilanzschwankungen zu vermeiden, wurde der Proband standardisiert von einer digitalisierten Stimme alle 70 Töne aufgefordert, die Augen zu öffnen und nach 15 Sekunden wieder zu schließen. Während der gesamten Aufzeichnungsperiode war stets ein Versuchsleiter anwesend.

2.7. Klinische Chemie

Morgens vor Beginn des Versuches und stündlich nach Verabreichung des Aminosäure-Gemisches bis zum Ende des Versuchstages wurden dem Probanden 5-10 ml venöses Blut über eine Verweilkanüle und Speichel mit einer Salivette (Fa. Sarstedt) abgewonnen. Die Blutentnahme erfolgte mit einer 10 ml Spritze. Die so gewonnene Probe wurde in eine NH₄-Heparin Monovette (Fa. Sarstedt) umgefüllt. Zur Speichelprobengewinnung wurde eine teilweise mit Zitronensäure zur Anregung der Speichelsekretion präparierte Watterolle, die in der Salivette enthalten war, von dem Probanden in den Mund genommen, bis sie sich ausreichend vollgesogen hatte, und danach wieder in den Plastikmantel der Salivette zurückgegeben. Beides, Blut und Saliva, wurde bis zum Transport in das Labor und der dortigen sofortigen Weiterverarbeitung in einem mit Eis gekühlten Behälter max. vier Stunden aufbewahrt.

Für die Plasmagewinnung wurde die Blutprobe nun bei 3600xg fünf Minuten zentrifugiert.

Ultrafiltriertes Plasma gewann man, indem 0,6 ml Plasma für 20 Minuten bei 5000xg durch eine Membran (Millipore, Ultrafree-MC TTK, 30 000 Dalton) zentrifugiert wurden.

Nach Zentrifugation der Salivette erhielt man eine klare Speichelprobe.

Plasma, ultrafiltriertes Plasma und klare Speichelprobe wurden bis zur weiteren Verarbeitung bei -20° Celsius eingefroren.

Die Bestimmung des Freien und des Gesamten Tryptophans im Plasma erfolgte im Labor nach einer modifizierten HPLC-Methode nach Viell et al., 1988 (siehe auch Kewitz, in Vorbereitung).

2.8. Auswertung der Daten

Akustisch Evozierte Potentiale

Aus den AEP-Ableitungen wurden zwei unterschiedliche Parameter zur Beurteilung der Abhängigkeit der zentralen Antwort von der Reizintensität gewonnen, wobei hierbei

ausschließliches Augenmerk auf die N1/P2- Komponente des Akustisch Evozierten Potentials gelegt wurde (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Ergebnisse): Dies war zum einen die Steigung, die aus der herkömmlichen akustischen Antwortkurve berechnet wurde (bezeichnet als ASF-S; s.u.), und zum anderen die Steigung der Dipole (bezeichnet als TD- bzw. RD-S; s.u.). Zu deren Berechnung mußte erst eine Weiterverarbeitung der Rohdaten erfolgen, in deren Verlauf eine Datenreduktion auf je einen tangentialen vertikalen und einen radialen Dipol pro Hemisphäre für die N1/P2-Komponente stattfand.

Vor Trennung der beiden Weiterverarbeitungswege zur Berechnung der ASF-S bzw. der Steigung der Dipole, die im folgenden näher beschrieben werden sollen, erfolgte zunächst eine Aufteilung der kontinuierlichen 32-Kanal-Aufzeichnung in kleinere Epochen, die 200 ms vor dem akustischen Reiz begannen und 500 ms danach endeten (die einzelnen Verarbeitungsschritte sind abschließend noch einmal stichwortartig in Tab. 2.8 zusammengefaßt).

Im nächsten Schritt wurde die Referenzlinie für den Zeitraum von -200 ms (d.h. 200 ms vor dem Reiz) bis 0 ms (d.h. zum Reizzeitpunkt) korrigiert, d.h. es wurde ein Mittelwert der Amplituden der abgeleiteten Potentiale in diesem Zeitabschnitt errechnet, und dieser errechnete Mittelwert bildete die künftigen Nulllinie dieses Zeitfensters.

Nun erfolgte eine automatische Verwerfung aller Epochen, deren Amplitude zu irgendeinem Zeitpunkt den Wert von $\pm 50 \mu\text{V}$ in einem der Kanäle überschritten hatte. EKG und EMG waren hiervon ausgenommen; sie dienten v.a. während der Ableitung zur sofortigen Artefaktunterbindung „online“ durch den Versuchsleiter.

Jetzt wurde eine Trennung in die fünf unterschiedlichen Intensitätsniveaus (60, 70, 80, 90 und 100 dB) vorgenommen.

Fanden sich hierbei weniger als 30 Epochen pro Level für die darauffolgende Mittelung (Averaging), wurden weniger strenge Artefaktverwerfungskriterien verwendet, wobei die einzelnen Sweeps noch einmal gemäß den individuellen Umständen bei der Aufzeichnung und Ausprägungen der Amplituden im Ruhe-EEG geprüft wurden, um die nötige Mindestanzahl (30) an Epochen zu erhalten.

Intensitätsniveau:	60 dB	70 dB	80 dB	90 dB	100 dB
Anzahl der Epochen (MW \pm SD)	71 \pm 26	67 \pm 27	64 \pm 28	62 \pm 27	51 \pm 27

Tab. 2.6: Übersicht über die Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Epochen, aufgeschlüsselt nach der Reizintensität (Schalldruckpegel, Sound Pressure Level, SPL). Es fällt auf, daß, je höher die Reizintensität lag, also je „lauter“ der dargebotene Ton war, desto mehr Epochen durch Artefakte nicht mehr verwertbar wurden.

Als nächstes folgte für jedes Intensitätsniveau getrennt der Mittelungsprozeß (Averaging).

Nun wurde nur noch die Referenz für alle Kanäle von Cz auf verbundene Mastoide umgerechnet $((A1+A2)/2)$. Diesen Arbeitsschritten folgend erhielt man pro Versuchstag und Versuchsperson für jede Reizintensität eine eigene AEP-Antwortkurve. Die im folgenden Teil beschriebene weitere Datenreduktion erfolgte stets ausgehend von diesen so bearbeiteten Daten.

Die gesamte Verarbeitung der Rohdaten erfolgte mit dem Submodul EDIT des Programmes SCAN 3.0 von NeuroScan (NeuroScan Inc. Hernon, USA).

Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionssteigung (ASF-S)

Vor Erstellung der Funktion, bei der die Amplitude der N1/P2-Komponente gegen die Stimulusintensität aufgetragen wurde, bestimmte man zunächst die Amplitude der N100-Komponente, die als der negativste Gipfel im Zeitraum von +54 bis +138 ms definiert war.

Die Amplitude der P2-Komponente war definiert als der positivste Wert im Zeitraum von

+130 bis +248 ms. Die Werte wurden der gemittelten Potentialsverlaufskurve für die Elektrode Cz entnommen. Die Amplitude wurde jeweils von der Nulllinie aus, also gegenüber der Referenz (verbundene Mastoide), bestimmt.

Vor der Messung der Ausprägung der N1/P2-Komponente war die AEP-Antwortkurve noch digital gefiltert worden. Hierbei war der Tiefpaßfilter auf 30 Hz mit einem Roll-Off von 48 dB/Oktave, und der Hochpaßfilter auf 0,5 Hz mit einem Roll-Off von 24 dB/Oktave gemäß den Angaben von Hegerl (1994) eingestellt.

Als Parameter für die Ausprägung der N1/P2-Komponente diente die Gipfel-zu-Gipfel (Peak-to-Peak) Amplitude in μV , die aus der Gleichung

$$\text{Peak-to-Peak Amplitude}_{N1/P2} = (\text{Amplitude}_{P200} - \text{Amplitude}_{N100})$$

zu berechnen ist.

Im nächsten Schritt wurde ein Diagramm gefertigt. Dabei wurde die Peak-to-Peak Amplitude_{N1/P2} (PPA; Ordinate) gegen die 5 Intensitätsniveaus (Abszisse) aufgetragen (siehe 3.1., Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionen, Abbildungen 3.1 bis 3.13). Diese Funktion bestand demnach aus 5 Wertepaaren.

Die Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionssteigung (ASF-S) erhielt man nun aus dem Mittel der Steigungen der vier Teilabschnittsgeraden gemäß der Gleichung:

$$[(PPA_{70\text{dB}} - PPA_{60\text{dB}}) + (PPA_{80\text{dB}} - PPA_{70\text{dB}}) + (PPA_{90\text{dB}} - PPA_{80\text{dB}}) + (PPA_{100\text{dB}} - PPA_{90\text{dB}})] / 4.$$

Die Einheit der ASF-S war folglich $\mu\text{V}/10\text{dB}$ (zur Berechnung siehe auch Hegerl et al., 1989; Hegerl und Juckel, 1993; Juckel et al., 1997).

Statt die mittlere Steigung zu bestimmen, besteht die alternative Möglichkeit, die ASF-S aus der Steigung der Regressionsgerade, die sich der nach der oben beschriebenen Methode gewonnenen Gerade nähert, zu messen (Least Square Methode; Lukas, 1987; Hegerl und Juckel, 1993; Paige et al., 1994). Da diese Technik wegen der niedrigen Anzahl an Freiheitsgraden der Daten kritisiert wurde (Conolly und Gruzelier, 1982), und sowohl bei Hegerl (1994) als auch in dieser Studie beinahe identische Werte der MASF-S - die ASF-S, welche nach der Methode der mittleren Steigung berechnet worden war - und der LSASF-S - die ASF-S, die nach der Least Square Methode gewonnen worden war - gefunden wurden, wird vornehmlich die MASF-S als eigentlicher Intensitätsabhängigkeitsparameter angegeben. Auf die LSASF-S dagegen wird in den

folgenden Abschnitten nur manchmal parallel im Vergleich dazu eingegangen (siehe 3.1.3., Zusammenhänge der einzelnen Steigungsparameter).

Steigung des tangentialen und radialen Dipols

Zur Berechnung der Dipole, welche die Potentialverteilung des AEPs auf der Schädeloberfläche für die N1/P2-Komponente mit einer geringen Restvarianz erklären sollten (siehe 1.3.2., Dipolmodelle), wurde das Programm BESA benutzt (Scherg und Von Cramon, 1985; Scherg und Picton, 1991). Dabei wurde den Angaben von Hegerl streng gefolgt (Hegerl und Juckel, 1993; Hegerl et al., 1994).

Im ersten Schritt wurde ein „Basis Dipol Modell“ aus den gesamten Kurven aller Probanden an allen Versuchstagen erstellt.

Die zusammengefaßten Daten der 28 verwendeten Elektroden wurden von 350 auf 90 Datenpunkte reduziert. Eine Tiefpaßfilterung mit 20 Hz wurde durchgeführt. Interhemisphärische Symmetrie in der Lokalisation und Orientierung der Dipole wurde als Einschränkung auferlegt, um die Zahl der unabhängigen Parameter bei der Berechnung zu reduzieren.

Pro Hemisphäre war von zwei tangentialen und einem radialen Dipol auszugehen (siehe Abbildung 2.1; Scherg, 1990; Scherg und Picton, 1991). Diese wurden in einem algorithmischen Rechenprozeß (s.o.) für den Zeitraum von +63 bis +117 ms der Potentialverteilung der Gesamt-AEP-Kurve angepaßt (Fitting; siehe auch 1.3.2., Das Dipolmodell).

Der Berechnungszeitraum war deswegen so eng gefaßt, da bei der folgenden Berechnung der Lokalisation und Orientierung die verbleibende Varianz (Residualvarianz, RV) der nicht zu erklärenden Potentiale sowohl für die N100-, als auch für die P200-Welle in dieser Zeitspanne am geringsten waren (RV für N100 (64 - 117 ms): 1,65 %). Die Restvarianz im Zeitraum zwischen den beiden klar zu erkennenden Komponenten war wesentlich höher (siehe Abbildung 2.2).

Um eine Interaktion zwischen zu stark ausgeprägten Dipolen zu vermeiden, wurde das Energie-Kriterium, welches das maximale Amplitudenausmaß festlegt, auf 40% gesetzt. Hierzu wird die totale Quellenaktivität im Berechnungszeitraum minimiert. Dies ist z.B. dann von Nutzen, wenn zwei Quellen mit Dipolen entgegengesetzter Orientierung sich am Schädel auslöschen würden. Zudem wurde das Smoothness-Kriterium mit 10% veranschlagt. Dies bedeutet, daß Lösungen des inversen Problems bevorzugt werden, die eine niedrige lokale Varianz im Berechnungszeitraum aufweisen (siehe 1.3.2., Dipolmodelle).

Mit diesen Einstellungen wurde eine bessere Darstellung der Dipole erreicht und sie wurden für alle weiteren Anpassungsprozesse beibehalten.

In dieses Basis Dipol Modell wurden jetzt die zusammengefaßten Daten einer Versuchsperson (alle Tage, alle Intensitätsniveaus) eingelesen, und nur die Orientierung des vertikalen Dipols der jeweiligen Seite neu angepaßt (gefittet), da die anderen beiden ja in einer Abhängigkeit dazu standen (s.o.) und automatisch mitverändert wurden.

Die durchschnittliche Residualvarianz der Kurven der 13 Versuchspersonen reichte von 2,71 - 6,28 %. Der Mittelwert lag bei $4,1 \pm 1,1$ %.

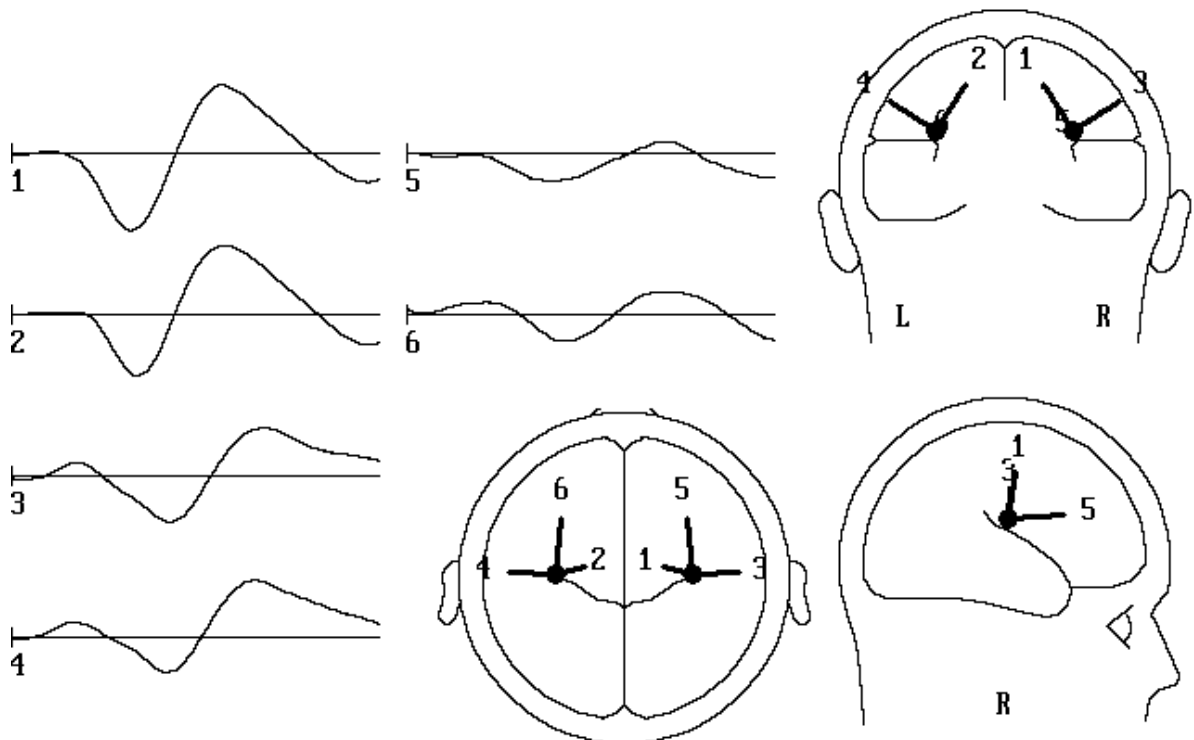


Abb. 2.1: Dargestellt sind die Potentialverläufe der einzelnen Dipole (1-6) in Abhängigkeit von der Zeit (0-300ms). Zudem wird ihre Position im Gehirn gezeigt.
 1 = tangentialer vertikaler Dipol rechts; 2 = tangentialer vertikaler Dipol links; 3 = radialer Dipol rechts; 4 = radialer Dipol links; 5 = tangentialer horizontaler Dipol rechts; 6 = tangentialer horizontaler Dipol links. Die beiden tangential-horizontalen Dipole tragen zur Erklärung des Potentialverlaufs im interessierenden Zeitraum nur unwesentlich bei (siehe Text).
 Abbildung aus BESA©.

Nun wurden die AEP-Potentialverläufe für jede Stimulusintensität in das individuell berechnete Dipolmodell mit den vorher berechneten Koordinaten „hingelegt“, und die N1- bzw. P2-Komponente für den tangentialen vertikalen und radialen Dipol bestimmt.

Für diese Kurven ergab sich eine mittlere Residualvarianz von 9,5 % mit einer Standardabweichung von 6,7 %.

Der tangentiale horizontale Dipol wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt (s.o.). Die zwei Dipole jeder Hemisphäre wurden getrennt errechnet und später zu einem Mittel der beiden Seiten zusammengefasst. Dabei wurde ebenso vorgegangen wie bei der oben beschriebenen Bestimmung der Peak-to-Peak Amplitude.

Die Zeitpunkte der Gipfel (Peaks) für die radialen Dipole lagen, wie auch in der Literatur beschrieben (Hegerl et al., 1994; Juckel et al., 1995) um etwa 30 - 40 ms später als die Gipfel der tangentialen Dipole (siehe auch Tabelle 2.7).

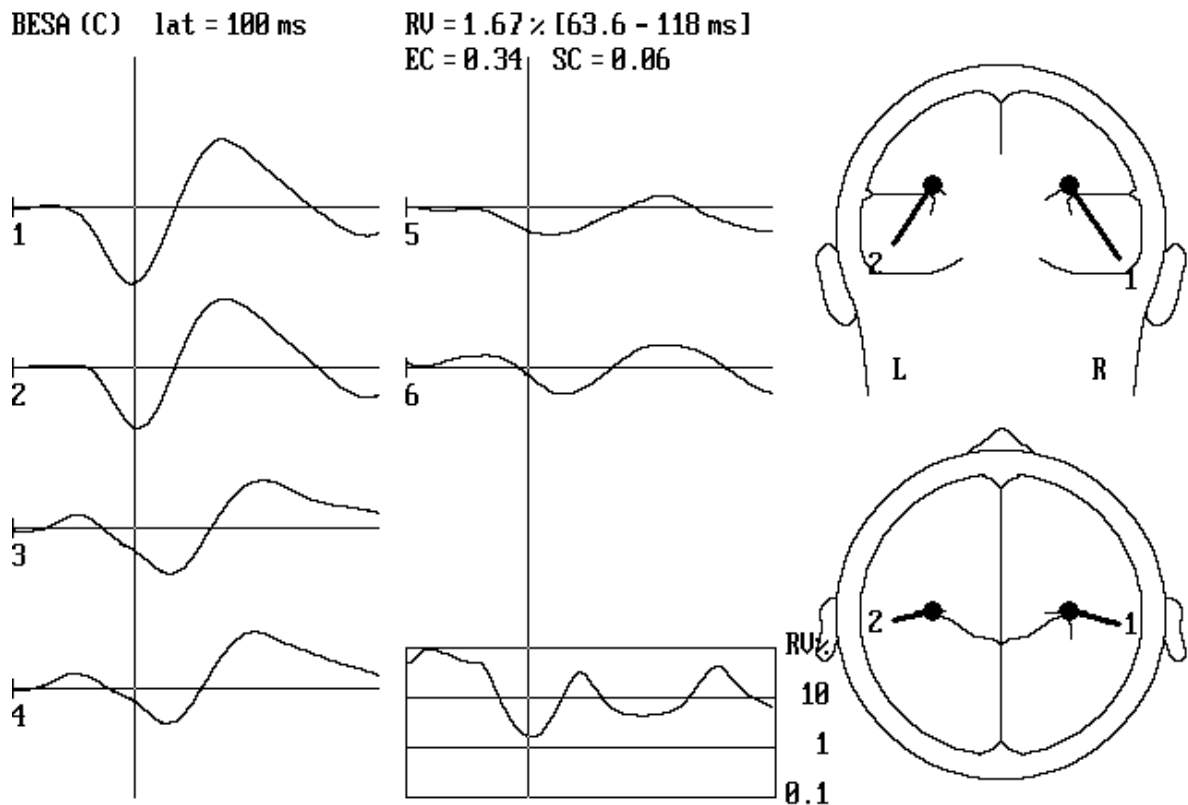


Abb. 2.2: Diese Abbildung zeigt den Beitrag des jeweiligen Dipols zur Erklärung des gemessenen Potentials des AEPs am Zeitpunkt 100ms nach dem Stimulus. Für die beiden tangential-vertikalen Dipole 1 und 2 (Beschriftung entspricht Abb. 2.1) entspricht dieser Zeitpunkt dem Gipfel der Welle N100. Man sieht, daß die beiden tangential-vertikalen Dipole 5 und 6 keinen entscheidenden Beitrag zur Generierung des N1/P2-Komplexes leisten, und der Gipfel (Peak) bei den radialen Dipolen 3 und 4 zu dem der Dipole 1 und 2 um ca. 40ms später auftritt (siehe auch Tab. 2.7). Die Residualvarianz liegt hier und im Zeitbereich der Welle P200 niedriger als in der übrigen Zeit (dargestellt ist Zeitpunkt 0-300ms), was bedeutet, daß dieses Modell die Entstehung der beiden Elemente des AEPs, N100 und P200, gut erklärt (siehe auch 1.3.2., Dipolmodelle). RV = Residualvarianz; EC = Energie-Kriterium; SC = Smoothness-Kriterium; lat. = Latenz, d.h. Zeit nach erfolgtem Stimulus.

	N100				P200			
	Tangentialer Dipol		Radialer Dipol		Tangentialer Dipol		Radialer Dipol	
	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
Zeitspanne	54-128	51-152	64-169	71-169	135-229	118-236	131-253	148-260
Mittelwert	98±13	102±12	130±19	126±21	174±20	177±19	203±21	201±20

Tab. 2.7: Zusammenfassung der Zeitspanne in ms, in der sich der Gipfel der Welle N100 bzw. P200 befand, sowie der Mittelwerte des Zeitpunktes des Gipfels in ms mit Angabe der Standardabweichung.

Da bei dem radialen Dipol die eindeutige Bestimmung einer Komponente nicht immer möglich war, wurde im Zweifelsfall der Peak mit der zugehörigen Amplitude nach Prioritätsstufe bestimmt. War also beim radialen Dipol nicht eindeutig ersichtlich, wo der Peak der Welle N100 oder P200 lag, so wurden folgende Gesichtspunkte zur Auswahl eines Gipfels herangezogen. So wurde der Gipfel herangezogen, der

1. 30-40 ms nach dem Gipfel des gleichseitigen tangentialen horizontalen Dipols lag. Falls dies nicht möglich, dann derjenige, welcher
2. gleichzeitig mit dem Peak der anderen Hemisphäre auftrat. Falls dies nicht möglich, dann derjenige, welcher
3. zum Zeitpunkt des Gipfels bei der Kurve der um 10 dB niedrigeren Reizintensität des gleichen Tages auftrat.

Auf diese Weise konnte stets eine Bestimmung durchgeführt werden

Die Amplitude wurde in μV_{eff} angegeben, die Exzentrizität der Dipolquelle, d.h. die Entfernung des Fußpunktes des Vektors von einem gedachten Kopfmittelpunkt, lag etwa den halben Radius entfernt vom Mittelpunkt bei 0,51, wobei der Schädel einen Kreis mit dem Radius 1 darstellen soll.

Die Intensitätsabhängigkeit der Steigung der Dipole wurde wie oben für die Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion (ASF-S) beschrieben nach der Methode der mittleren Steigung (s.o.) berechnet, und es ergaben sich die Parameter Steigung des tangentialen vertikalen Dipols (TD-S) bzw. radialen Dipols (RD-S) jeweils der rechten (TD-S-r bzw. RD-S-r) und linken Hemisphäre (TD-S-l bzw. RD-S-l), sowie das Mittel aus den Werten beider Seiten (TD-S -ges bzw. RD-S -ges).

Gemeinsame Schritte bei der Rohdatenverarbeitung:	
<ul style="list-style-type: none"> • Epochierung in Teilstücke (-200 - +500 ms) • Korrektur der Referenzlinie(-200 - 0 ms) • Artefaktreduktion (online und nachträglich) • Referenzumrechnung • Averaging für jedes Intensitätsniveau pro VP und VT 	
Getrennte Weiterverarbeitung zur Berechnung der:	
Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionssteigung (ASF-S):	Steigung des tangentialen und radialen Dipols (TD- bzw. RD-S):
<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Peak-to-Peak Amplitude (PPA) N1/P2 	<ul style="list-style-type: none"> • Erstellen des Basis Dipol Modells
<ul style="list-style-type: none"> • Erstellung der Funktion (PPA versus Stimulusintensität) 	<ul style="list-style-type: none"> • Einpassen der Kurven der einzelnen VP
<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Steigung (MASF-S bzw. LSASF-S) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Peak-to-Peak Amplitude (PPA) N1/P2 für den tangentialen und radialen Dipol
	<ul style="list-style-type: none"> • Erstellung der Funktionen (PPA versus Stimulusintensität)
	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Steigung (MASF-S bzw. LSASF-S)

Tab. 2.8: Zusammenfassung der Datenverarbeitung in Stichworten. Nähere Erläuterungen sind dem Text zu entnehmen. VP: Versuchsperson, VT: Versuchstag.

Plasmaspiegel von Gesamtem und Freiem Tryptophan

Zusätzlich zu den Plasmaspiegeln des freien und gebundenen Tryptophans, die jeweils etwa 15-45 Minuten vor der AEP-Ableitung bestimmt worden waren, wurde ein weiterer Parameter errechnet, der eine Aussage über die relative Tryptophandepletion machen sollte:

Dieser Parameter wurde relativer Tryptophangehalt (rTG) benannt.

Er ergab sich aus dem Quotienten des momentanen Spiegels kurz vor der AEP-Messung und des individuellen Mittels der morgendlichen Spiegel einer Versuchsperson, die ja vor der Einnahme des Aminosäure-Gemisches bestimmt worden waren (Ausgangsspiegel):

$$rTG = (\text{Momentaner Gehalt} / \text{Morgendliches Mittel}) \times 100$$

Ein Wert von 100 bedeutete dabei keine Änderung des Tryptophangehaltes im peripheren Blut gegenüber dem mittleren morgendlichen Spiegel, und z.B. ein Wert von 50 eine Abnahme auf die Hälfte des mittleren morgendlichen Spiegels.

Psychologische Daten

Für die genauere Darstellung der Auswertung der psychologischen Test und ihrer Ergebnisse siehe Sadigorsky, in Vorbereitung.

Es wurden folgende Eigenschaften jeweils mit individueller Punktzahl (Rohwerte) und Einordnung in eine Grundgesamtheit (Stanine-Norm bzw. C-Wert) gemessen (siehe auch 2.4, Psychologische Messungen): Schadensvermeidung (Harm Avoidance), Neugierverhalten (Novelty Seeking), Belohnungsabhängigkeit (Reward Dependence), Selbstlenkungsfähigkeit (Self Directedness), Waghalsigkeit, Impulsivität, Eigenschafts-ärger, Ärger-Temperament, Ärger-Reaktion, Ärgerkontrolle, Ärgerunterdrückung, Ärger-nach-außen, Spontane und Reaktive Aggressivität, Erregbarkeit, Selbstaggression, Aggressionshemmung, Offenheit und eine Summe der Aggressivität.

Zur Beurteilung des Zusammenhanges zwischen psychologischen Persönlichkeitsmerkmalen und elektrophysiologischen Parametern wird in der vorliegenden Arbeit auf die Ergebnisse der Arbeit von Sadigorsky zurückgegriffen (Sadigorsky, in Vorbereitung).

2.9. Statistik

Zunächst wurde geprüft, ob die Daten normalverteilt waren. Dazu wurde der Shapiro-Wilk's W Test verwendet. Als Index wurde ein Wert p berechnet. Bei einem $p < 0,05$ wurde eine Normalverteilung der Daten angenommen (parametrische Verteilung der Zielgröße). War p jedoch größer als 0,05, so galt die Verteilung als unbekannt (nichtparametrisch).

Konfirmative statistische Effekte von verschiedenen Faktoren auf die Zielgröße (z.B. Intensitätsabhängigkeit des AEPs) wurden überprüft, indem eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt wurde. Ergaben sich hierbei signifikante Auswirkungen eines Faktors ($p < 0,05$), so wurde zur genaueren Beschreibung dieses Einflusses ein weiterer statistischer Test angewandt.

Hierfür wurden Gruppen gebildet, die sich hinsichtlich dieses Faktors unterschieden. Waren die Daten der Gruppen (Stichproben) normalverteilt, wurde zur Erfassung der statistischen Gruppenunterschiede hinsichtlich der Zielgröße der Student-t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Hierbei erhält man ebenso einen Wert p , wobei $p < 0,10$ einen Trend kennzeichnet, $p < 0,05$ für einen signifikanten und $p < 0,01$ für einen hochsignifikanten Unterschied steht.

War die Verteilung der Daten unbekannt (nichtparametrisch), die beiden Gruppen dabei verbunden bzw. paarig, so wurde zur Berechnung der Signifikanz der Wilcoxon Test für Paardifferenzen hinzugezogen. Bei nicht normalverteilten Daten und unverbundenen Stichproben hingegen wurde der Mann-Whitney U Test verwendet, um eine Aussage über einen Gruppenunterschied treffen zu können.

Ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier Größen bestand, wurde bei beiden Tests ebenso mit der Wahrscheinlichkeit p bestimmt wie auch beim Student-t-Test.

Um eine Aussage über den Zusammenhang zweier normalverteilter Größen treffen zu könne, wurde der Pearson-Bravaische Maßkorrelationskoeffizient r herangezogen.

Zur Beurteilung von als nicht normalverteilt klassifizierten Daten diente der Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten r_s . R_s verhält sich genauso wie der Pearsonsche Maßkorrelationskoeffizient r (Clauß und Ebner, 1977; Weber, 1986; Harms, 1992).

3. Ergebnisse

Der Darstellung der gewonnenen Daten ist vorzuschicken, daß die Versuchsperson 7, die wegen Krankheit nur an einem Versuchstag teilnehmen konnte, bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Ebenso wurden die Daten, die nach Verabreichung des Trankes Young 100 plus Tryptophan (Y 100 +) gewonnen worden, waren wegen der unklaren Interpretation einer hochdosierten Tryptophangabe und der geringen Fallzahl (n=3; siehe 2.5., Verwendete Aminosäure-Mischungen) nicht zur weiteren Verarbeitung herangezogen.

3.1. Die Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionen

3.1.1. Graphische Darstellung

Die Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionen (ASF), die aus den Amplituden der AEP-Kurven der Elektrode Cz gegen verbundene Mastoide und des gesamten tangentialen vertikalen Dipols gewonnen wurden (MASF und TD-ges, siehe 2.8., Auswertung der Daten), sind mit den zugehörigen Steigungen den Abbildungen 3.1 bis 3.13 zu entnehmen.

Dabei sind die Amplituden gegen den steigenden Schalldruck aufgetragen. Eine positive Steigung entspricht daher einer starken Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente (Augmenting), eine negative Steigung bedeutet eine schwache Intensitätsabhängigkeit (Reducing).

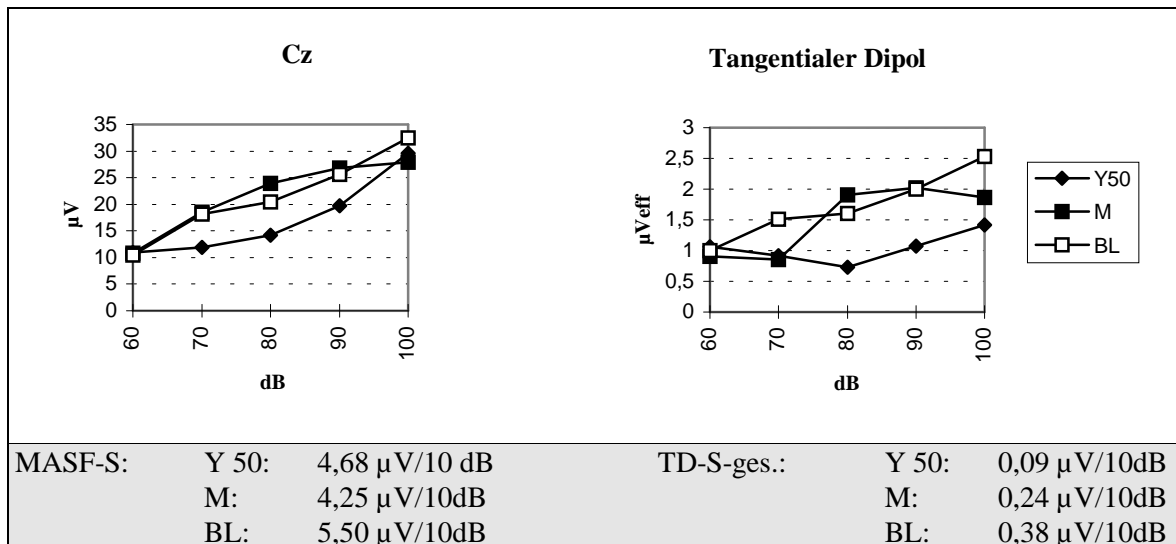


Abb. 3.1.: ASFunktionen der Versuchsperson 01 (32 J., w). Zusätzlich Angabe der berechneten Steigungen. Die verschiedenen Aminosäure-Mischungen sind folgendermaßen abgekürzt: Y 50 = Young 50, Y 100 = Young 100, M = Moja, BL = Baseline, d.h. AEP-Messung ohne Gabe einer Aminosäure-Mischung. Dies gilt für die Abbildungen 3.1. bis 3.13.. Siehe dazu auch Kapitel 2.3., 2.5. und 2.6..

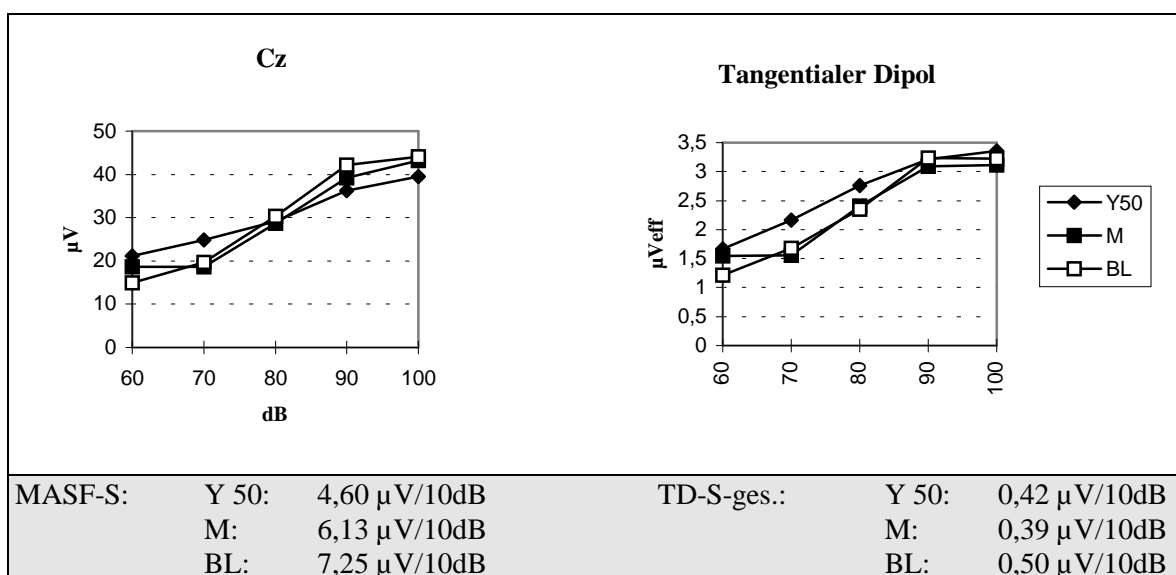
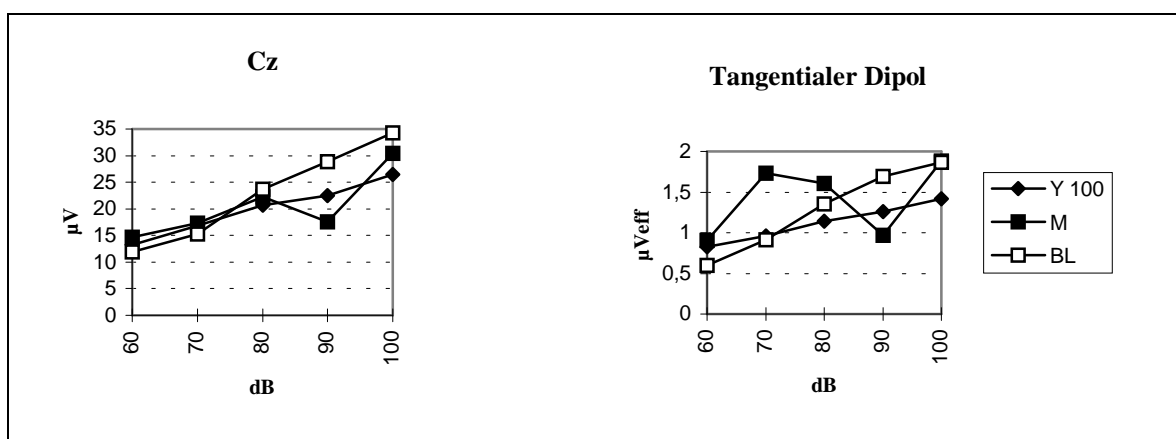


Abb. 3.2: ASFunktionen der Versuchsperson 02 (24 J., w). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.



MASF-S:	Y 100:	3,30 $\mu\text{V}/10\text{dB}$	TD-S-ges.:	Y 100:	0,15 $\mu\text{V}/10\text{dB}$
	M:	3,94 $\mu\text{V}/10\text{dB}$		M:	0,25 $\mu\text{V}/10\text{dB}$
	BL:	5,59 $\mu\text{V}/10\text{dB}$		BL:	0,32 $\mu\text{V}/10\text{dB}$

Abb. 3.3: ASFunktionen der Versuchsperson 03 (27 J., w). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

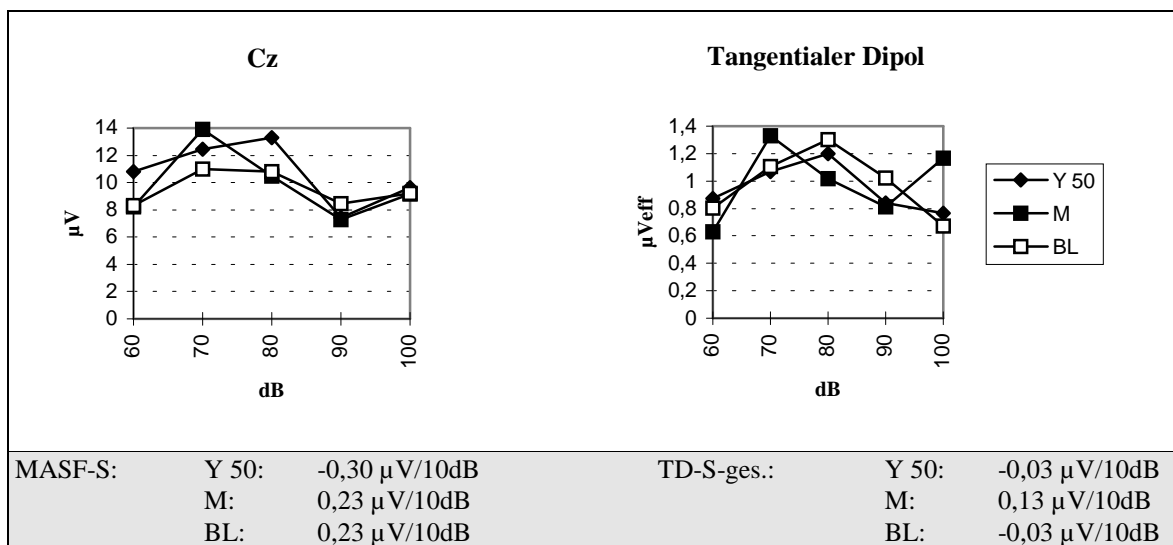


Abb. 3.4: ASFunktionen der Versuchsperson 04 (25 J., w). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

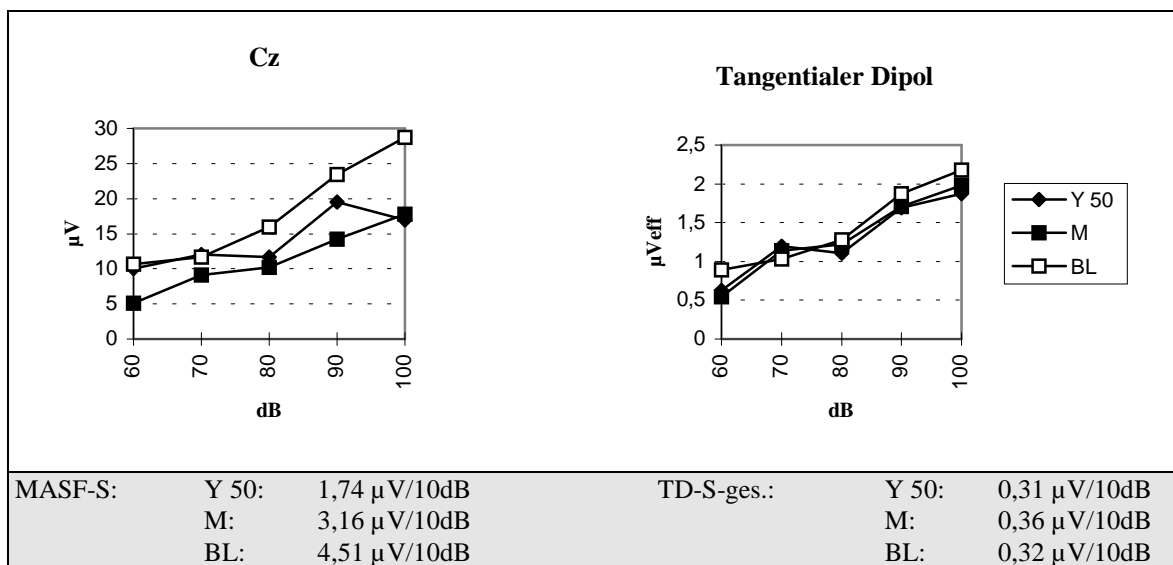


Abb. 3.5: ASFunktionen der Versuchsperson 05 (24 J., w). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

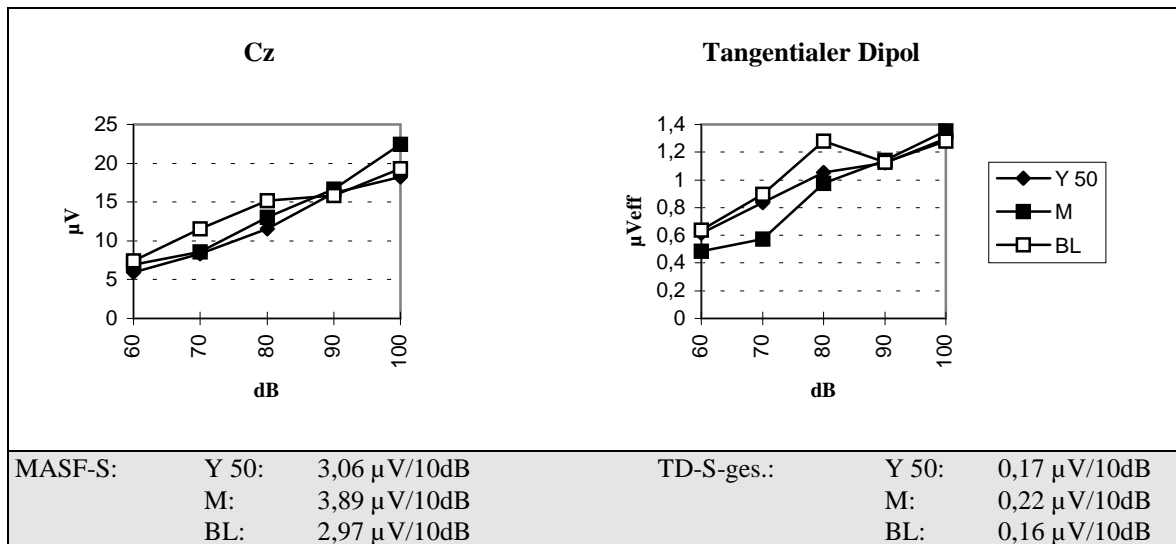


Abb. 3.6: ASFunktionen der Versuchsperson 06 (25 J., m). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

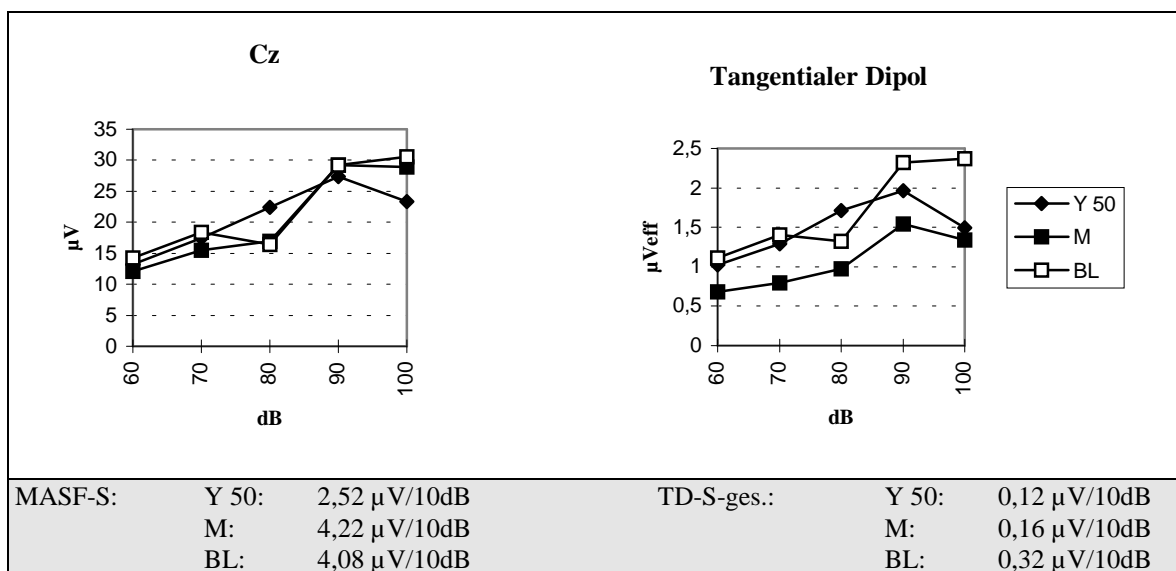


Abb. 3.7: ASFunktionen der Versuchsperson 08 (30 J., w). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

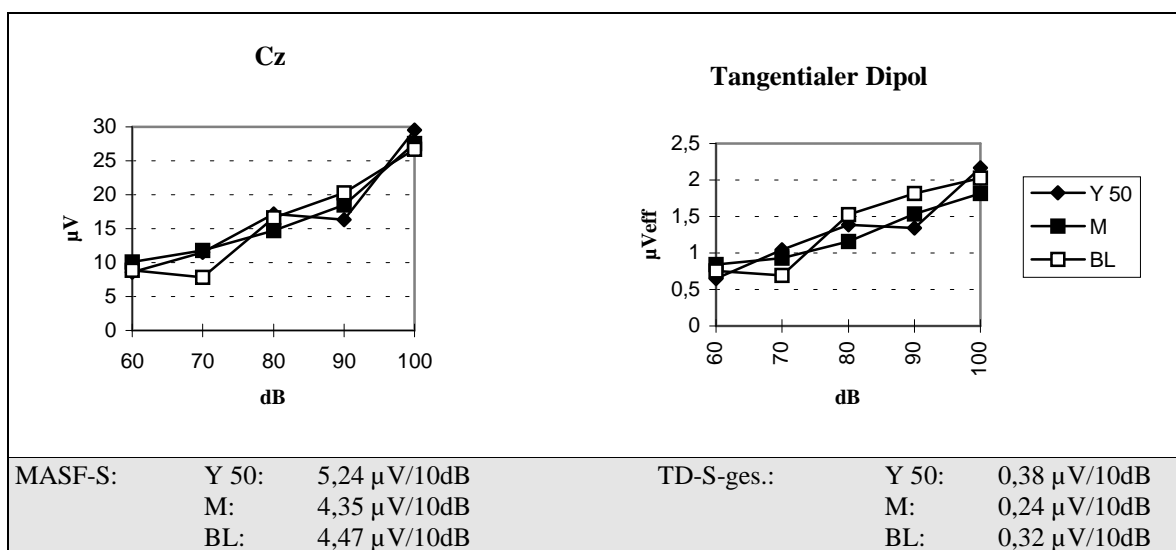


Abb. 3.8: ASFunktionen der Versuchsperson 09 (25 J., m). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

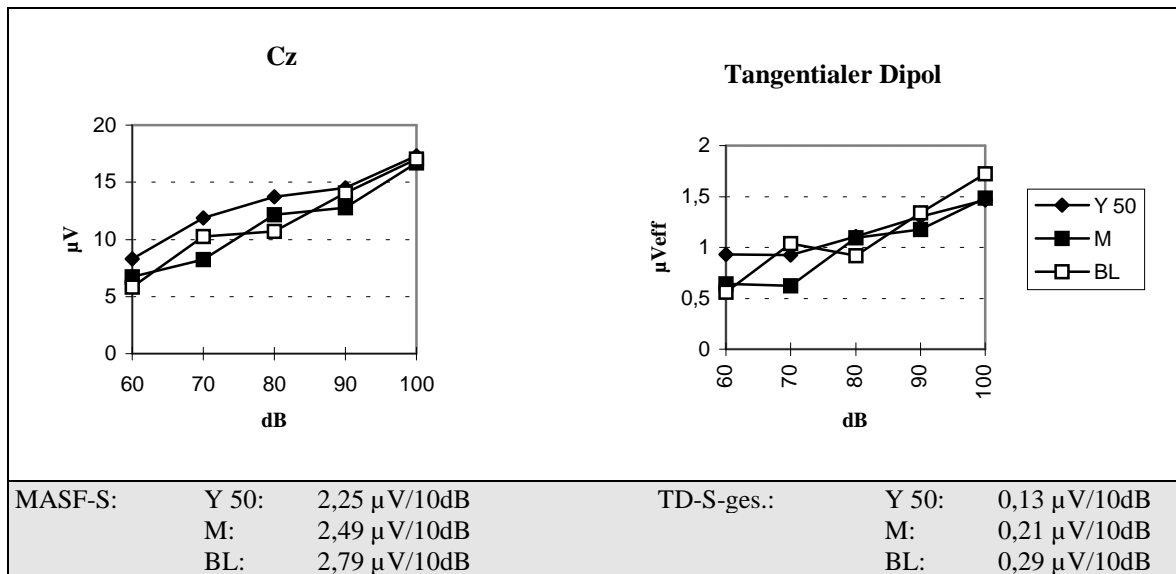


Abb. 3.9: ASFunktionen der Versuchsperson 10 (31 J., m). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

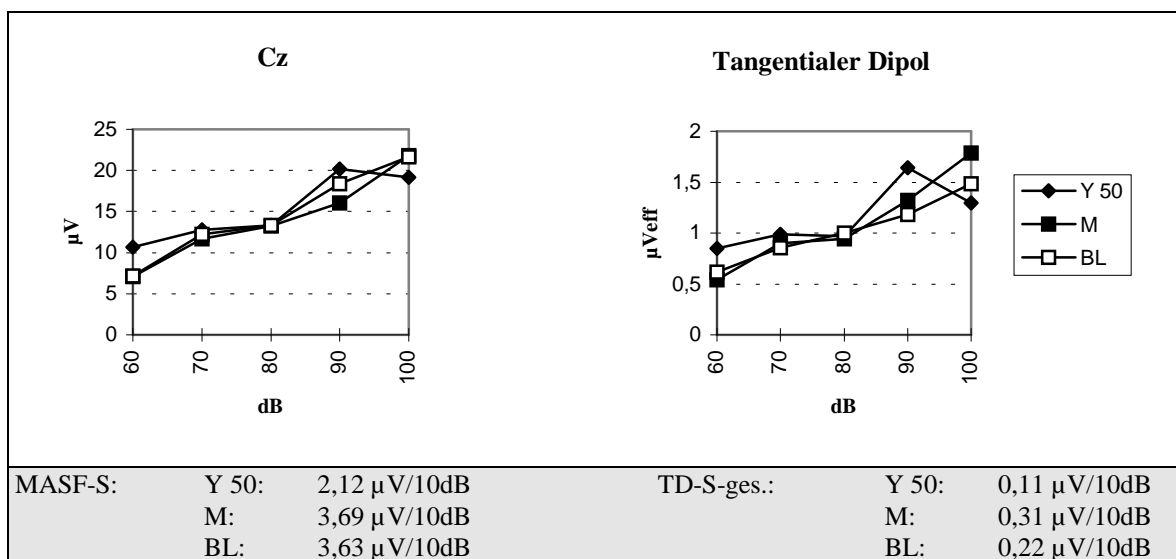


Abb. 3.10: ASFunktionen der Versuchsperson 11 (25 J., m). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

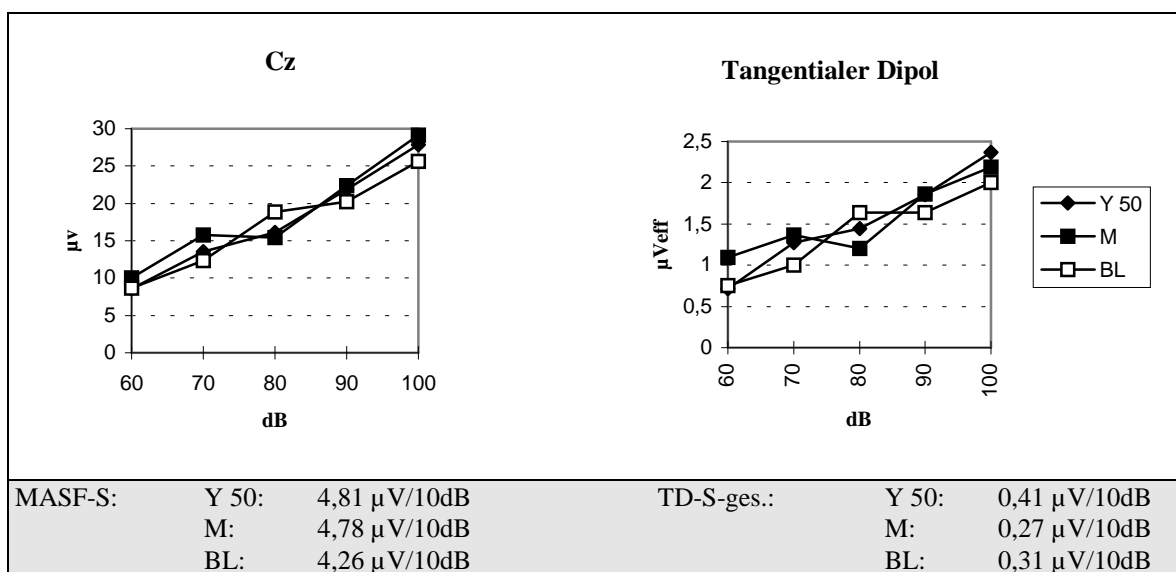


Abb. 3.11: ASFunktionen der Versuchsperson 12 (25 J., m). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

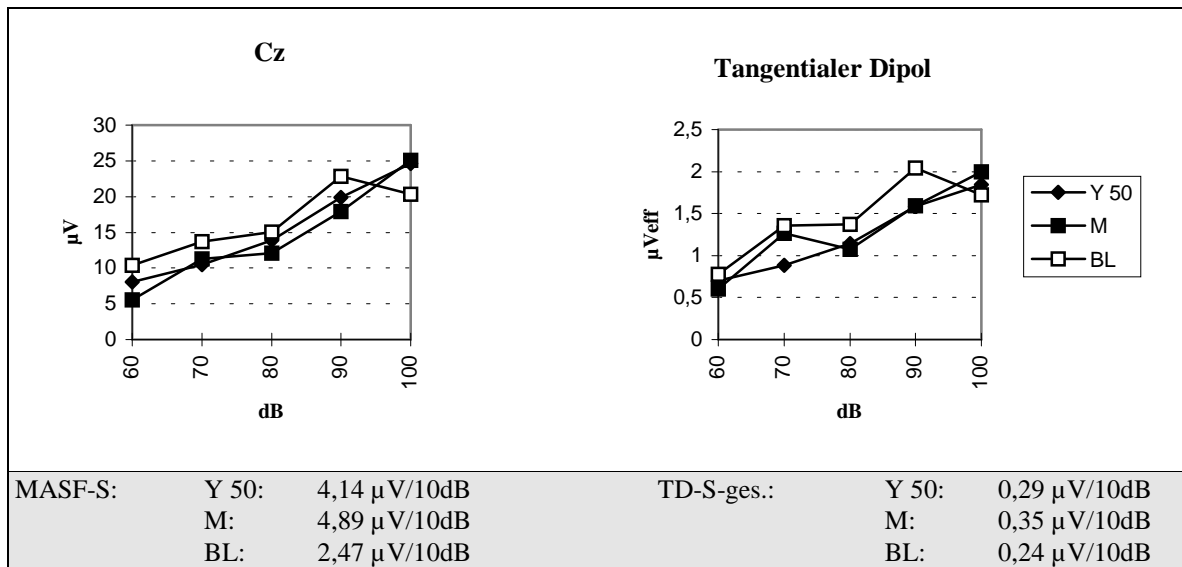


Abb. 3.12: ASFunktionen der Versuchsperson 13 (27 J., m). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

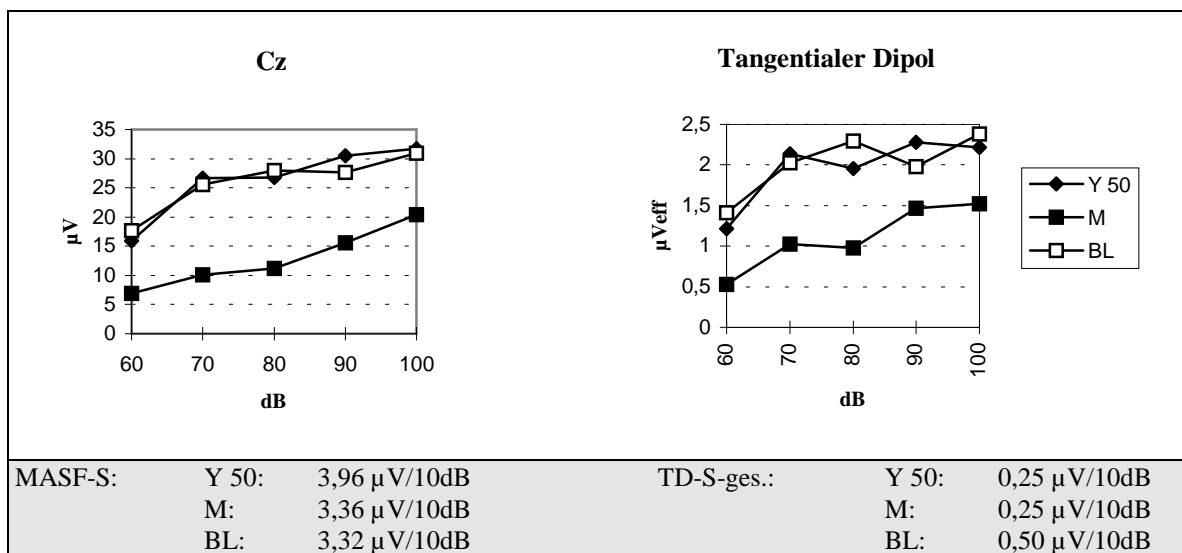
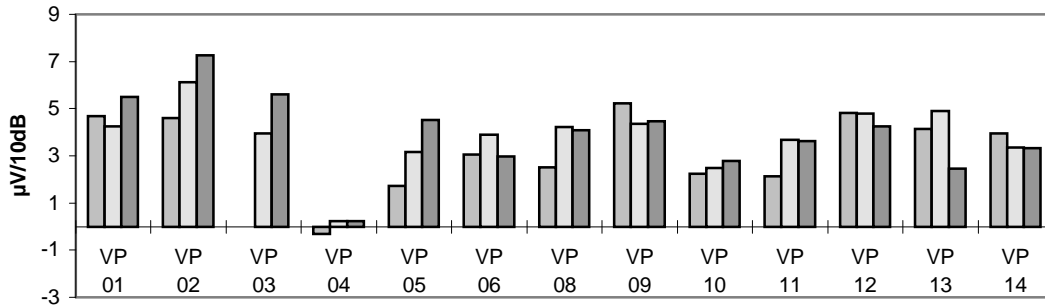


Abb. 3.13: ASFunktionen der Versuchsperson 14 (29 J., w). Für Abkürzungen siehe Abb. 3.1.

In der folgenden Abbildung werden die Steigungen der Amplitude an Cz, des gesamten tangentialen und des gesamten radialen Dipols der einzelnen Studienteilnehmer an den verschiedenen Versuchstagen im Vergleich zueinander dargestellt. Zusätzlich werden die Mittelwerte aller drei Steigungsparameter bei den unterschiedlichen Tränken in einem Box- und Whisker-Diagramm miteinander verglichen (Abb. 3.14a-d):

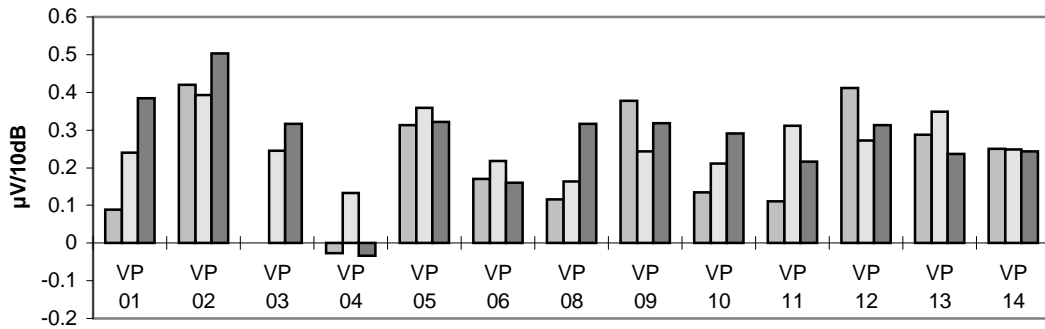
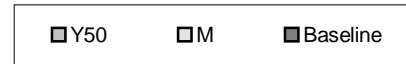
a)

Steigungen an der Elektrode Cz



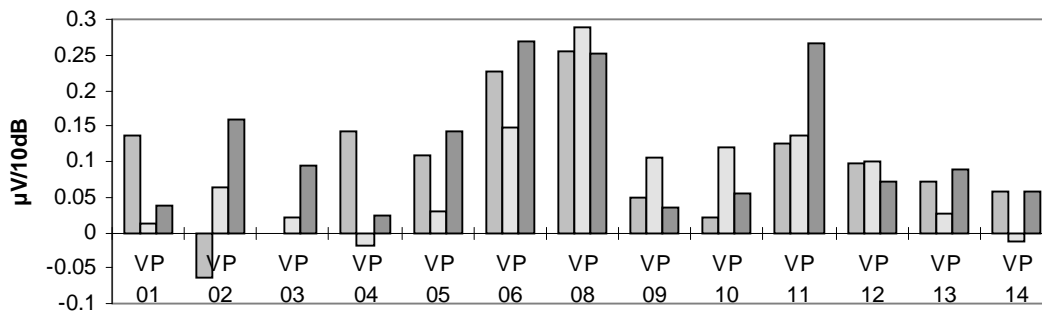
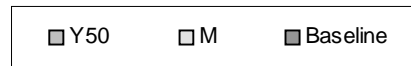
b)

Steigung des tangentialen Dipols



c)

Steigungen des radialen Dipols



d)

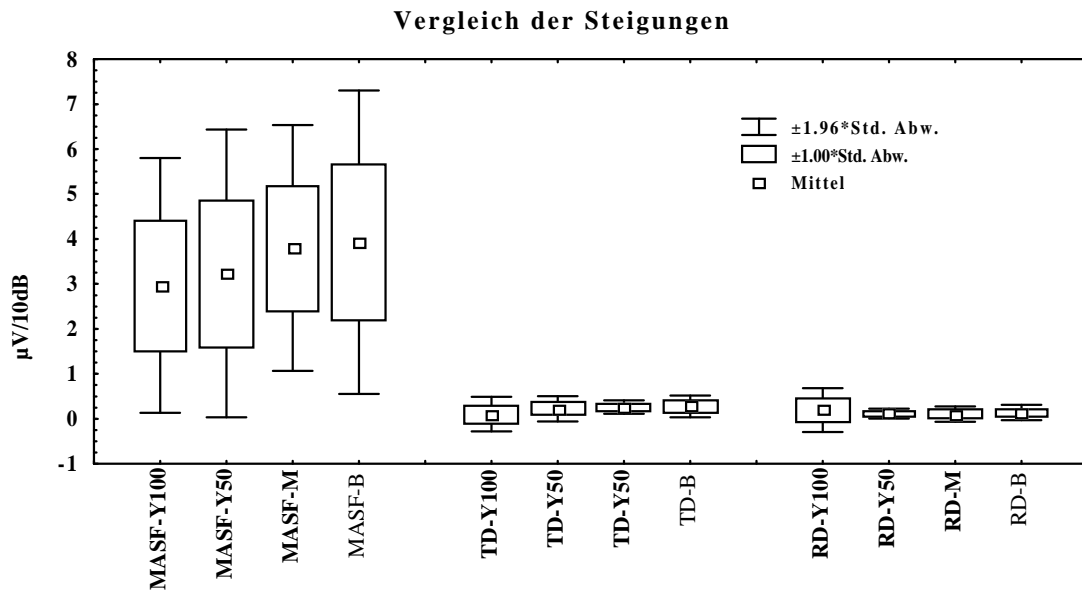


Abb. 3.14 a-d: Steigungen der ASFunktion an Cz (MASF-S), dem tangentialen vertikalen Gesamtdipol (TD-S-ges) und dem radialen Gesamtdipol (RD-S-ges) mit Zuordnung zu den Aminosäure-Mischungen Young 100 (Y100), Young 50 (Y50) Moja (M) und dem Placebotrank mit Leerkapseln (Baseline). Die Aminosäure-Mischung Y100 wurde bei nur kleiner Fallzahl (n=4) wegen der Übersichtlichkeit in den Abbildungen a) bis c) weggelassen.

3.1.2. Einfluß von Alter und Geschlecht

Eine Varianzanalyse (ANOVA; siehe 2.9., Statistik) ergab keinen Einfluß des Faktors Geschlecht auf die Steigungsparameter. Weder die Intensitätsabhängigkeit der AEPs an der Elektrode Cz noch die der Dipole unterschieden sich signifikant zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmern.

Auch das Alter der Probanden zeigte bei der statistischen Untersuchung keine signifikante Korrelation mit der Zielgröße Intensitätsabhängigkeit.

Somit sind Alters- und Geschlechtseffekte auf die Intensitätsabhängigkeit des AEPs innerhalb der untersuchten Altersspanne auszuschließen.

3.1.3. Zusammenhänge der einzelnen Steigungsparameter

Bei den Parametern, mit deren Hilfe sich eine Aussage über die Intensitätsabhängigkeit der Akustisch Evozierten Potentiale treffen läßt (s. 2.8., Auswertung der Daten), zeigten die Steigungen der tangentialen, vertikalen Dipole beider Seiten (TD-S-l und -r), sowie der Mittelwert beider Seiten (TD-S-ges) einen hochsignifikanten positiv linearen Zusammenhang mit den Steigungen, die aus dem Amplituden-

Stimulusintensitätsgraphen der Elektrode Cz gewonnenen worden waren (LSASF- und MASF-S).

Die Steigungen der radialen Dipole zeigten keine Korrelation mit der ASF-S. Nur die Steigung des linken radialen Dipols (RD-S-l) zeigt einen Trend, der auf einen positiv linearen Zusammenhang mit der nach der Least Square Methode berechneten ASF-S hinweist (LSASF-S; Tab. 3.1 und Abb. 3.15).

Steigungsparameter:	Tangentialer Dipol						Radialer Dipol					
	gesamt		rechts		links		gesamt		rechts		links	
MASF-S	0.71	<0.01	0.65	<0.01	0.63	<0.01	0.05	n.s.	-0.05	n.s.	0.19	n.s.
LASF-S	0.67	<0.01	0.61	<0.01	0.58	<0.01	0.16	n.s.	0.05	n.s.	0.27	<0.1

Tab. 3.1: Korrelation der einzelnen verschiedenen Steigungsparameter zueinander (n=42). Angegeben ist jeweils zunächst der Spearmanser Rangkorrelationskoeffizient r, und danach der p-Wert p; n.s. bedeutet nicht signifikant, d.h. ein $p > 0,1$.

Bei den Steigungen der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion der Werte an der Elektrode Cz korrelierten die nach der Least Square Methode berechneten Steigungen (LSASF-S) hochsignifikant mit den Steigungen, die aus den mittleren Steigungen der Einzelgeraden der ASF (MASF-S) berechnet worden waren (Spearman $r = 0,96$; $p < 0,01$; siehe auch Abb. 3.15). Deswegen wird - wie auch schon in Kapitel 2.8., Auswertung der Daten beschrieben - aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Differenzierung der beiden Werte in der weiteren Darstellung der Ergebnisse verzichtet und nur noch von der Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion (ASF-S) der Werte an der Elektrode Cz gesprochen. Dies geschieht übereinstimmend mit anderen vergleichbaren Studien.

Zusammenhang der Steigungen

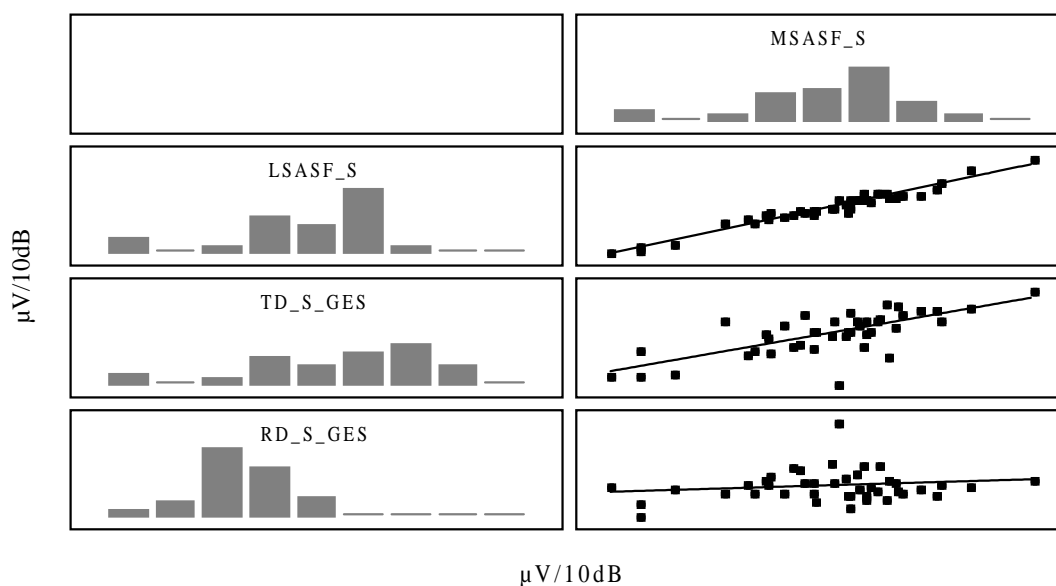


Abb. 3.15: Graphische Darstellung der Zusammenhänge der Steigung MASF-S mit LSASF-S,

TD-S- ges und RD-S-ges. Zusätzlich ist die Verteilung der Werte der einzelnen Steigungen als Blockdiagramm angegeben. Einheit: $\mu\text{V}/10\text{dB}$. Nähere Erläuterung siehe Text.

Bei der Intensitätsabhängigkeit der Dipole ergab sich bei der statistischen Auswertung für die einander entsprechenden tangentialen und radialen Dipole (z.B. Steigung rechter tangentialer und rechter radialer Dipol) kein signifikanter Zusammenhang.

Allenfalls für den rechten radialen und tangentialen Dipol ist ein Trend zu erkennen, der auf einen negativ linearen Zusammenhang hindeutet (Tab. 3.2).

MASF und LSASF	0,96	<0,01
Dipole (tangential und radial):		
Rechte Hemisphäre:	-0.28	<0.1
Linke Hemisphäre:	-0.12	n.s.
Gesamt:	-0.21	n.s.

Tab. 3.2: Zusammenhang zwischen den einander entsprechenden Steigungen an der Elektrode Cz und den Dipolen.
n=42.

3.2. Die Intensitätsabhängigkeit der AEPs und der Tryptophandepletionstest

3.2.1. Intensitätsabhängigkeit und peripherer Tryptophanspiegel bei Placebo und Depletion

Alle drei Aminosäure-Mischungen, die eine periphere Tryptophandepletion bewirken sollten (M, Y 50, Y 100), erreichten eine eindeutige Erniedrigung des peripheren Tryptophangehaltes sowohl des freien als auch des gebundenen Tryptophans zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Messungen. Eine ANOVA zeigte einen deutlichen Einfluß des Faktors Trank auf den Tryptophanplasmaspiegel auf ($F=10,98$, $p<0,01$; siehe auch Abb. 3.16), und die deskriptive Untersuchung mittels des Mann-Whitney U Tests zeigte jeweils eine hochsignifikante Erniedrigung der Plasmaspiegel von Tryptophan nach Gabe der Depletionstränke Moja, Young 50 und 100 gegenüber der Kontrollmessung (vergleiche hierzu die Arbeit von Kewitz; in Vorbereitung).

Im Mittel wurde eine Tryptophanreduktion durch die Depletion um ca. 70% gegenüber der Baseline zum Meßzeitpunkt beobachtet.

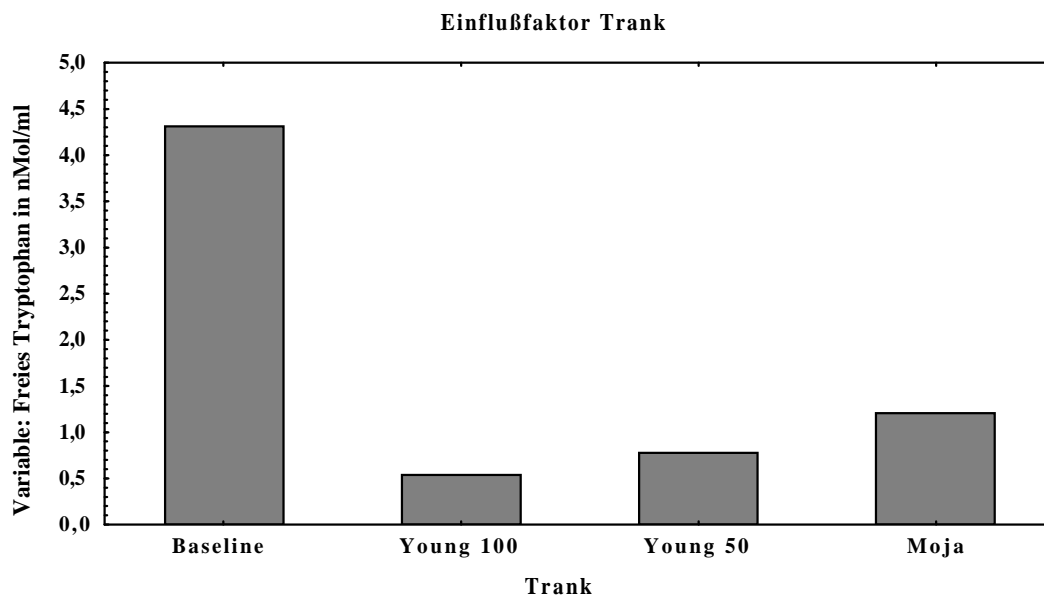


Abb. 3.16: Einfluß der Depletion auf den Plasmaspiegel von Tryptophan aufgezeigt am Beispiel des freien Tryptophans. Der Plasmaspiegel des gebundenen Tryptophans verhielt sich annähernd identisch.

Signifikante Effekte auf die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Amplitude konnten nur für den Faktor Dipol (tangential oder radial) nachgewiesen werden, wobei andere Effekte nicht nachweisbar waren. So hatte auch der Faktor Trank keinen signifikanten Einfluß auf das Ergebnis der Untersuchung.

Ein Trend zeigte sich die für Interaktion zwischen der Hemisphäre und der verabreichten Aminosäure-Mischung (s. Tab. 3.3), d.h. das sich nach Gabe der verschiedenen Tränke bei den Intensitätsabhängigkeiten der beiden Hemisphären Unterschiede andeuteten. Der tangentielle und der radiale Dipol der rechten Hemisphäre trugen wohl zu diesem Trend wesentlich bei. Dies spiegelt sich in der deskriptiven statistischen Untersuchung wieder durch die Tatsache, daß eine signifikant niedrigere Steigung des rechten tangentialen Dipols nach Gabe der Aminosäure-Mischung Moja gegenüber dem Placebotag vorlag ($Z=2,06$; $p<0,05$; Wilcoxon Test), ebenso wie tendentiell eine Abnahme der Steigung des radialen Dipols rechts ($Z=1,85$; $p=0,06$). Links dagegen zeigte sich dieser Effekt nicht (tangentialer Dipol: $Z=0,23$; $p>0,10$, radialer Dipol: $Z=0,87$; $p>0,10$).

Faktor	F-Wert	p-Wert
Dipol (tangential, radial)	14,67	0,003
Hemisphäre (rechts, links)	1,91	0,194
Trank (Moja, Young 50, Placebo)	2,49	0,106
IA: Dipol x Hemisphäre	0,45	0,514
IA: Dipol x Trank	0,57	0,571
IA: Hemisphäre x Trank	2,57	0,099
IA: Dipol x Hemisphäre x Trank	0,51	0,610

Tab. 3.3: ANOVA für die Effekte der Tryptophandepletion auf die Intensitätsabhängigkeit des AEPs. IA bedeutet dabei Inter-

aktion zwischen den Faktoren.

Für Intensitätsabhängigkeit der Amplitude an der Elektrode Cz (MASF-S bzw. LSASF-S) ergab sich kein signifikanter Unterschied an den Tagen einer Depletion zu den Kontrolltagen.

3.2.2. Zusammenhang zwischen Intensitätsabhängigkeit und Plasmatriptophan

Zwischen dem relativen Tryptophangehalt sowohl des freien, als auch des gebundenen Tryptophans und der Steigung des rechten tangentialen Dipols bzw. der Gesamtsteigung des tangentialen Dipols (TD-S-r und TD-S-ges) ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang: Je geringer die Tryptophandepletion ausgeprägt war, desto stärker war die Steigung.

Auch bei hohen peripheren Tryptophanspiegeln ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit stärker ausgeprägter Intensitätsabhängigkeit des rechten und des gesamten tangential Dipols (Abb. 3.17).

Diese positiven Korrelationen zeigten sich nur bei den Steigungen des tangentialen Dipols der rechten Hemisphäre, bzw. dem Mittel der Werte aus beiden Hemisphären. Für den tangentialen Dipol der linken Seite ergab sich zusätzlich ein Trend zu hohen Steigungswerten bei hohen Spiegeln von freiem und gesamten Tryptophan. Im besonderen die Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols der rechten Hemisphäre bewirkte also die positiv lineare Korrelation zwischen Steigung und Tryptophangehalt (siehe Tab. 3.4).

Tryptophan:	Steigung des tangentialen Dipols:					
	rechts		links		gesamt	
Relativer Gehalt (frei)	0,46	p<0,05	0,23	p>0,10	0,35	p<0,05
Relativer Gehalt (gebunden)	0,42	p<0,05	0,21	p>0,10	0,32	p<0,05
Plasmaspiegel (frei)	0,43	p<0,05	0,28	p<0,10	0,35	p<0,05
Plasmaspiegel (gebunden)	0,35	p<0,05	0,27	p<0,10	0,30	p<0,05

Tab. 3.4: Korrelationen der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols mit dem peripheren Gehalt an Tryptophan zum Ableitezeitpunkt mit Angabe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r und dem p-Wert (n=42).

Alle anderen Steigungsparameter, also weder die Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionen (ASF-S) noch die Steigungen des radialen Dipols zeigten eine signifikante Korrelation mit Plasmaspiegeln, die den peripheren Tryptophangehalt beurteilen.

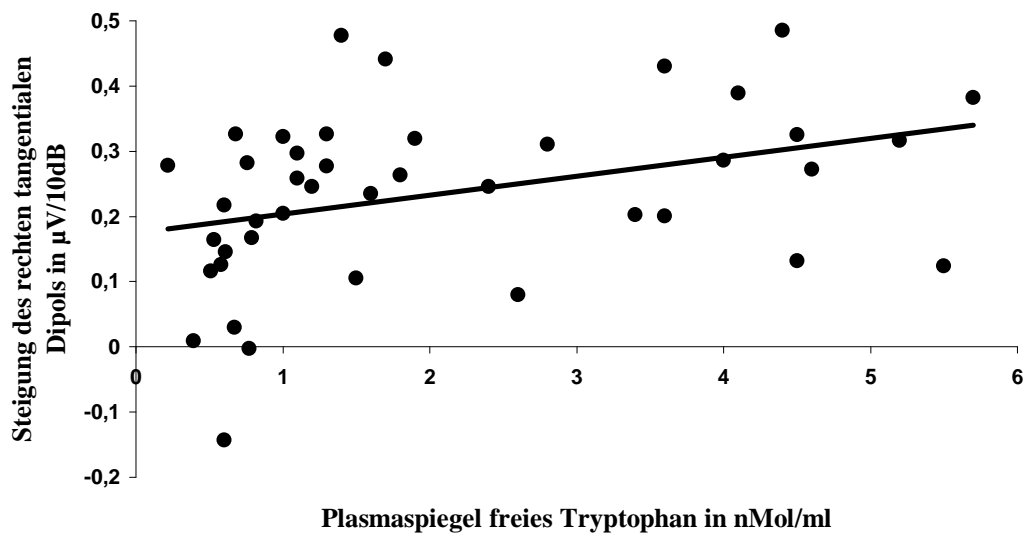


Abb. 3.17: Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel an freien Tryptophan zum Ableitezeitpunkt und der Intensitätsabhängigkeit des rechten tangentialen Dipols (TD-S-ges): bei steigendem peripheren Tryptophan nimmt die Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols zu (Spearman Rangkorrelationskoeffizient $r=0,46$; $p<0,01$; $n=42$).

3.3. Die Intensitätsabhängigkeit der AEPs und psychologische Merkmale

In diesem Abschnitt werden die einzelnen Ergebnisse detailliert aufgeführt. Ein einheitliches Gesamtbild, das eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse darstellt, wird später in Kapitel 4.3.2., Diskussion der Ergebnisse erstellt.

3.3.1. Zusammenhänge der erfaßten Eigenschaften mit der Intensitätsabhängigkeit

- TCI

Zwischen den Eigenschaften Schadensvermeidung, Neugierverhalten, Beharrungsvermögen, Selbstlenkungsfähigkeit, Kooperativität und Selbsttranszendenz, die mit dem Temperament und Charakter Inventar gemessen wurden, und der Stimulusintensitätsabhängigkeit des AEPs konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Das galt auch für die Subskalen „Angst vor dem Ungewissen“ und „explorative Erregbarkeit“ (zugeordnet bei Schadensvermeidung bzw. Neugierverhalten). Diese beiden Subskalen dienten später zur Einteilung der Teilnehmer in zwei Gruppen, die sich im Merkmal "sensation seeking" (Erregungssuche) unterschieden (siehe 3.3.2.2., High und Low Sensation Seekers).

Nur die Belohnungsabhängigkeit korrelierte positiv mit der Steigung des tangentialen Gesamtdipols ($r=0.56$; $p<0.05$; $n=13$).

- I7

Bei den mit dem Impulsivitätsdiagnostikinstrument I7 untersuchten Eigenschaften konnte eine signifikant geringere Intensitätsabhängigkeit des linken radialen Dipols und des radialen Gesamtdipols (RD-S-l und RD-S-ges) bei gleichzeitig starker Ausprägung der Eigenschaft Impulsivität festgestellt werden. Ebenso zeigte sich ein Trend beim Zusammenhang der Steigung des rechten radialen Dipols (RD-S-r) mit Impulsivität, der in die gleiche Richtung wies. Große Waghalsigkeit war zudem mit geringer Steigung des tangentialen Dipols verbunden (Tab. 3.5).

Eigenschaft : Dipol	Radialer Dipol						Tangentialer Dipol	
	rechts		links		gesamt		gesamt	
Impulsivität	-0,50	p<0,1	-0,58	p<0,05	-0,66	p<0,05	-0,08	p>0,1
Waghalsigkeit	0,16	p>0,1	0,26	p>0,1	0,03	p>0,1	-0,57	p<0,05

Tab. 3.5: Die Eigenschaften Impulsivität und Waghalsigkeit korrelieren signifikant mit der Intensitätsabhängigkeit des radialen und tangentialen Dipols. Angabe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r und des p-Wertes ($n=13$).

- STAXI

Zwischen den Eigenschaften, die dem Ärger und dem Ärgerausdruck zuzuschreiben sind, und der Intensitätsabhängigkeit des AEPs bestanden ebenso Zusammenhänge. Ausgeprägtes Ärger-Temperament und starker Ärger-nach-außen (Anger-Out) traten zusammen mit einer niedrigen Steigung des radialen Dipols auf. Ausgeprägte Ärgerkontrolle und starker Ärger-nach-innen (Anger-In) gingen hingegen einher mit einer starken Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols (RD-S-r, -l und -ges; Tab. 3.6).

Weiterhin bestand ein signifikanter negativ linearer Zusammenhang zwischen der Intensitätsabhängigkeit der Amplitude an der Elektrode Cz (ASF-Steigung) und dem Ärger-nach-außen, d.h. geringe Intensitätsabhängigkeit des evozierten akustischen Potentials bedeutete stark vorhandenen Ärger-nach-außen (Tab. 3.6).

Für den tangentialen Dipol ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht nachweisen.

Ärger: Intensitätsabhängigkeit	Radialer Dipol						Cz (ASF-S)	
	rechts		links		gesamt			
Ärger-Temperament	-0,66	p<0,05	-0,69	p<0,05	-0,77	p<0,01	-0,39	p>0,1
Ärger-nach-außen	-0,50	p<0,1	-0,56	p<0,1	-0,61	p<0,05	-0,68	p<0,05
Ärger-nach-innen	0,45	p>0,1	0,39	p>0,1	0,62	p<0,05	-0,16	p>0,1
Ärgerkontrolle	0,52	p<0,1	0,42	p>0,1	0,53	p<0,1	0,47	p>0,1

Tab. 3.6: Zusammenhänge zwischen Ausprägungen der Eigenschaft „Ärger“ und der Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols und der Amplitude der Elektrode Cz. Angabe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r und des p-Wertes (n=12). Zu den Umrechnungen der Ergebnisrohwerte des STAXI in eine Stanine- oder C-Norm siehe Schenkmezger et al., 1992.

- FAF

Einige Aggressivitätsfaktoren korrelierten mit der Intensitätsabhängigkeit des AEPs. Zwischen hoher Selbstaggression sowie starker aggressiver Hemmung und niedriger Steigung des gesamten tangentialen Dipols (TD-S-ges) bestand ein signifikanter Zusammenhang, für die linke Hemisphäre (TD-S-l) ließ sich ein gleichgerichteter Trend nachweisen.

Eine niedrige Steigung der radialen Dipole (RD-S) ging mit einer starken Ausprägung des Merkmals Erregbarkeit und einem hohen Summscore für Aggression einher (Tab.3.7b).

Eine negative Korrelation ergab sich für die Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion (ASF-S) und dem Aggressionssummscore: Eine niedrige Steigung bedeutete eine hohe Punktzahl.

Ein Trend bei niedriger Intensitätsabhängigkeit der Amplitude der Elektrode Cz zu stärker vorhandener Spontanaggressivität, Erregbarkeit, Selbstaggression und aggressiver Hemmung konnte zudem festgestellt werden (ASF-S; Tab. 3.7a).

Tab. 3.7a und b: Zusammenhänge zwischen aggressiven Eigenschaften und der Intensitätsabhängigkeit des AEPs mit Angabe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r und des p-Wertes (n=12).

Tabelle 7a:

Aggression: Steigung der ASF	Cz (ASF-S)	
Spontane Aggressivität	-0,51	p<0,1
Erregbarkeit	-0,53	p<0,1
Aggressivität (Summe)	-0,58	p<0,05
Aggressionshemmung	-0,52	p<0,1
Selbstaggression	-0,51	p<0,1

Aggression: Dipole	Radialer Dipol						Tangentialer Dipol					
	rechts		links		gesamt		rechts		links		gesamt	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Erregbarkeit	-0,67	<0,05	-0,64	<0,05	-0,73	<0,05	-0,27	>0,1	-0,24	>0,1	-0,37	>0,1
Aggressivität (Summe)	-0,54	<0,1	-0,50	<0,1	-0,56	<0,1	-0,30	>0,1	-0,12	>0,1	-0,39	>0,1
Aggressionshemmung	-0,05	>0,1	-0,15	>0,1	-0,15	>0,1	-0,37	>0,1	-0,54	<0,1	-0,59	<0,05
Selbstaggression	-0,44	>0,1	-0,28	>0,1	-0,39	>0,1	-0,29	>0,1	-0,62	<0,05	-0,39	>0,1

Die Eigenschaften Offenheit und reaktive Aggressivität zeigten dagegen keine Korrelation mit den Steigungsindices.

3.3.2. Gruppenunterschiede

3.3.2.1. Hoch und niedrig aggressive Versuchspersonen

Die Versuchspersonen wurden hierbei anhand ihrer Testergebnisse bei den Traitmessungen einer hoch und einer niedrig aggressiven Gruppe zugeteilt (siehe dazu auch 2.3., Psychologische Messungen). Diese Einteilung erfolgte getrennt nach zwei verschiedenen Kriterien. Ergab sich keine Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen, so wurden die Daten dieser Versuchsperson bei den weiteren Berechnungen auf Basis dieser Einteilung nicht weiter berücksichtigt.

- Kriterium 1: Alle Probanden, die bei einem der drei Subscores Eigenschaftsärger (STAXI), Abreagieren nach außen (STAXI) und Aggressionssummenscore (FAF) mehr als eine Standardabweichung über dem Durchschnitt der Normalpopulation lagen, wurden der Gruppe der Hoch Aggressiven zugeteilt. Lag der Studienteilnehmer hingegen mehr als eine Standardabweichung unter dem Normdurchschnitt, wurde er als niedrig aggressiv eingestuft. Grundlegend hierfür waren die Angaben von Schenkmezger et al., 1992.

Es ergab sich folgende Einteilung:

Hoch aggressiv: VP 02, 04, 10, 12, 14

Niedrig aggressiv: VP 03, 05, 06, 08, 13

- Kriterium 2: Statt des Durchschnitts der Normalpopulation und deren Standardabweichung wurde hierfür innerhalb des Studienkollektives ein eigener Mittelwert mit der dazugehörigen Standardabweichung gebildet. Bei der Zuteilung zu den Hoch bzw. Niedrig Aggressiven orientierte man sich nun an diesen Werten, ansonsten aber wurde genauso wie bei Kriterium 1 verfahren. Dies ergab folgende Gruppen:

Hoch aggressiv: VP 04, 10, 14

Niedrig aggressiv: VP 03, 08

Die Einteilungen in eine der beiden Gruppierungen überschneiden sich, denn die nach Kriterium 2 einer Gruppe Zugeteilten sind nur als Teilmenge der Einteilung gemäß Kriterium 1 aufzufassen. Während Kriterium 2 als strenger zu bewerten ist und damit differenzierter eine Unterscheidung bezüglich der Merkmalsausprägung zu treffen vermag, besteht gleichzeitig der Nachteil einer sehr kleinen Stichprobe. Deswegen wurde auf beide Einteilungen zurückgegriffen und eine gewisse Unübersichtlichkeit in Kauf genommen.

Wichtig ist auch zu bemerken, daß keine der teilnehmenden Versuchspersonen als pathologisch aggressiv einzustufen ist und es sich nur um normale Unterschiede in der Ausprägung des Merkmales Aggressivität handelt.

Zur Beurteilung, ob die Intensitätsabhängigkeit des AEPs bei den einzelnen Gruppen unterschiedlich ausgeprägt war, wurden nur die Steigungswerte benutzt, die bei der Aufzeichnung des AEPs am Placebotag gewonnen worden waren (Baselinemessungen).

Die Varianzanalyse (ANOVA) der Faktoren Dipol und Hemisphäre bei der Gruppenzugehörigkeit konnte einen signifikanten Einfluß des Faktors Dipol zeigen ($F=15,97$, $p<0,01$), die Hemisphäre ließ sich jedoch nicht als Einflußfaktor nachweisen.

Es konnte festgestellt werden, daß die Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols in der niedrig aggressiven Gruppe signifikant stärker ausgeprägt war als in der hoch aggressiven Gruppe, wenn Kriterium 1 zur Einteilung angewendet wurde ($Z=2,19$; $p<0,05$; siehe dazu Abb. 3.18).

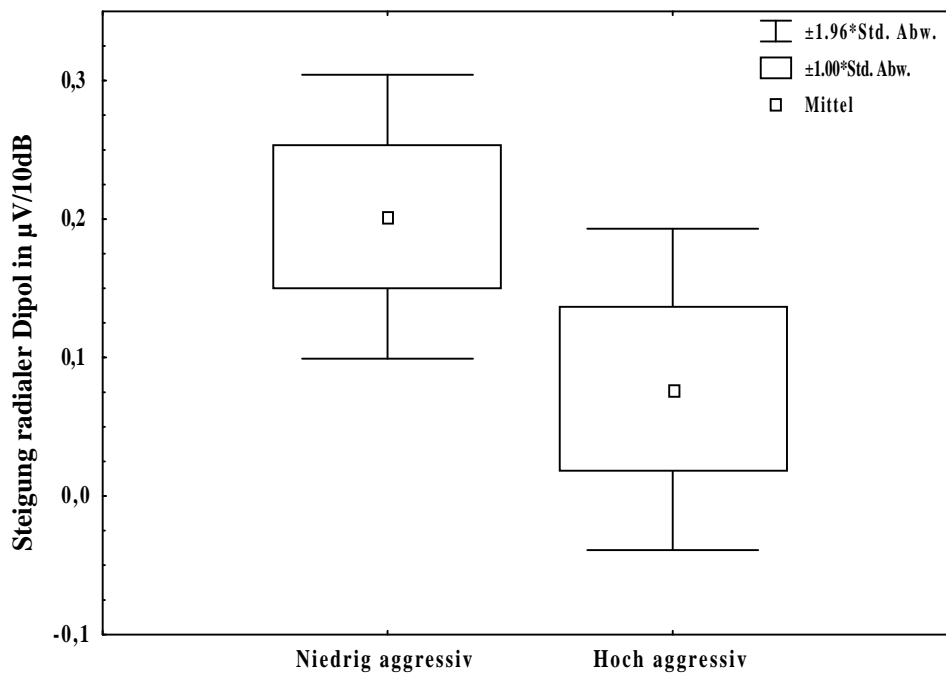


Abb. 3.18: Die Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols ist bei den niedrig aggressiven Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den hoch aggressiven, hier dargestellt als Box- und Whisker-Diagramm am Beispiel des radialen Gesamtdipols. ($Z=2,19$; $p<0,05$; Mann-Whitney U Test).

Bei der Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Gruppen gemäß Kriterium 2 konnte sowohl für die Steigungen der ASF der Amplitude an Cz, des tangentialen und des radialen Dipols ein Trend nachgewiesen werden, der das gleiche Muster wie oben zeigte (ASF-S: $Z=1,96$; $p<0,1$; TD-S-ges: $Z=1,96$; $p<0,1$; RD-S-ges: $Z=1,96$; $p<0,1$).

Wiederholte man innerhalb der einzelnen Gruppierungen, die nach Kriterium 1 zusammengestellt worden waren, die Korrelation zwischen peripheren Tryptophanparametern und Steigungen an allen Versuchstagen, so ergab sich in der hoch aggressiven Gruppe keine Korrelation nach Spearman.

In der Gruppe der Niedrig Aggressiven fand sich ein Trend, wobei eine hohe Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols mit einem hohen Gesamtryptophanplasmaspiegel einher ging ($r=0,44$; $p<0,1$; $n=16$).

Führte man dieselbe Berechnung für die nach Kriterium 2 getroffenen Gruppierung durch (siehe oben), so fand man bei den Hoch Aggressiven eine positive Korrelation zwischen der Steigung des rechten tangentialen Dipol und dem relativen Tryptophangehalt an freiem Tryptophan (Tab. 3.8).

Bei den Niedrig Aggressiven korrelierten der relative Tryptophangehalt mit der Steigung des tangentialen Gesamtdipols und das momentane freie Tryptophan mit der Steigung des rechten tangentialen Dipols signifikant positiv, ein Trend in die gleiche Richtung zeigte sich zwischen dem relativen Gehalt an Tryptophan und der Steigung des rechten tangentialen Dipols (Tab. 3.8).

Das gleiche Bild ergab sich für das momentane Gesamttryptophan und den linken radialen Dipol sowie die ASF-Steigung an der Elektrode Cz (RD-S-r: $r=0,77$; $p<0,1$; ASF-S: $r=0,77$; $p<0,1$).

Korrelationen innerhalb der Gruppierungen nach Kriterium 2		Tangentialer Dipol					
		rechts		links		gesamt	
		r	p	r	p	r	p
Hoch aggressive Probanden	Relativer Tryptophan-gehalt (FT)	0,67	<0,05	0,14	>0,1	0,05	>0,1
	Freies Tryptophan (FT)	0,51	>0,1	0,16	>0,1	0,07	>0,1
Niedrig aggressive Probanden	Relativer Tryptophan-gehalt (FT)	0,77	<0,1	0,41	>0,1	0,83	<0,05
	Freies Tryptophan (FT)	0,89	<0,05	0,55	>0,1	0,60	>0,1

Tab. 3.8: Korrelationen zwischen Tryptophan und der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols innerhalb der nach Kriterium 2 vorgenommenen Gruppen, wobei $n=10$ für Hoch Aggressive und $n=6$ bei den niedrig aggressiven. Angabe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r und des p -Wertes.

Um eine bessere Beurteilung der Änderung der Intensitätsabhängigkeit in Bezug auf die Änderung des Tryptophangehaltes zu erreichen, wurden neue Indizes geschaffen: Die Differenz der Steigung der ASF am Kontrolltag und am dem Tag, an dem die Aminosäure-Mischung Moja bzw. Young 50 verabreicht worden war (Depletionstag), wurde durch die Differenz der jeweiligen zugehörigen Tryptophanplasmaspiegel des freien Tryptophans dividiert. Da dieser Index die durch die Depletion bedingte Änderung der Steigung erfaßt, wird er künftig als depletionsabhängige Steigungsänderung (DSÄ) bezeichnet (für den Tryptophanplasmaspiegel des gesamten Tryptophans wurde genauso verfahren). Die Gleichung lautet:

$$DSÄ-M \text{ bzw. } -Y50 = \frac{(\text{Steigung Placebo} \text{ minus } \text{Steigung Moja bzw. Young 50})}{(\text{Tryptophanspiegel Placebo} \text{ minus } \text{Tryptophanspiegel Moja bzw. Young 50})}$$

$$(S\text{-Placebo}) - (S\text{-Depletion})$$

oder kurz: $DSÄ =$

$$(Trp\text{-Placebo}) - (Trp\text{-Depletion})$$

Einheit: $[(\mu V_{eff} \times ml) \div (10 \text{ dB} \times nMol)]$

Ist der so erhaltene Wert positiv, so bewirkte die Depletion durch die jeweilige Aminosäure-Mischung eine Abnahme der Steigung. Bei Zunahme der Steigung nach

Depletion erhält man einen negativen Wert. Je größer der Betrag des Wertes ist, um so stärker ausgeprägt ist die Steigungsänderung pro nMol Reduktion des Tryptophanplasma spiegels. Bei einem kleineren Wert ist die Änderung der Steigung bei Depletion dagegen nicht so ausgeprägt.

Für diese Indizes zeigte sich wie schon für die Steigungen der gleiche Trend: In der niedrig aggressiven Gruppe herrscht eine höhere DSÄ des radialen Dipols für den Trank Moja vor als in der Gruppe der Hoch Aggressiven bei Einteilung gemäß Kriterium 1 ($Z=1,77$; $p<0,1$). Dies setzte sich in der nach Kriterium 2 getroffenen Gruppenzuteilung für die Steigung der Amplitude an Cz und den tangentialen Dipol für die DSÄ bei Moja und Young 50 fort (ASF-S: $Z=1,77$; $p<0,1$; TD-S-ges: $Z=1,77$; $p<0,1$).

3.3.2.2. High und Low Sensation Seekers

Als High Sensation Seekers werden Personen bezeichnet, bei denen das Verlangen, neuartige Empfindungen und Erregung auch bei hohem Risiko zu suchen, stark ausgeprägt ist. Das Gegenteil hiervon sind die Low Sensation Seekers (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen).

Um eine Einteilung der teilnehmenden Versuchspersonen treffen zu können, wurden die Eigenschaften explorative Erregbarkeit und Angst vor dem Ungewissen verwendet. Beides sind Subskalen des Temperament und Charakter Inventars (siehe 2.4., Psychologische Messungen). Die beiden Persönlichkeitsmerkmale wurden deswegen ausgewählt, da gemäß Cloninger nach Kreuzvalidierung für diese beiden Eigenschaften signifikante Übereinstimmungen bestehen mit den Skalen der Sensation Seeking Scale, nach welcher ansonsten eine Beurteilung dieser Merkmalsausprägung erfolgt (Cloninger et al., 1994).

Um als High Sensation Seeker klassifiziert zu werden, mußte die Versuchsperson eine hohe explorative Erregbarkeit und eine geringe Angst vor dem Ungewissen besitzen. Low Sensation Seekers waren gekennzeichnet durch eine niedrige explorative Neugier bei gleichzeitig hoher Angst vor dem Ungewissen. Mindestens eine Eigenschaft mußte aber stark ausgeprägt sein (d.h. ≤ 33 . bzw. ≥ 67 . Perzentile der normalverteilten Skala). Die so getroffene Einteilung lautet:

High Sensation Seeker: VP 06, 08, 10, 12, 14

Low Sensation Seeker: VP 01, 05, 11

Eine ANOVA ergab keinen Einfluß der Faktoren Dipol und Hemisphäre auf die Ausprägung des Merkmales „sensation seeking“. Die deskriptive statistische Untersuchung (Mann-Whitney U Test) zeigte für die Intensitätsabhängigkeiten der Amplitude von Cz ebensowenig einen Unterschied zwischen den Gruppierungen.

Auch eine separate Untergliederung in Studienteilnehmer mit hoher und niedriger explorativer Neugier, bzw. starker oder geringer Angst vor dem Ungewissen offenbarte keine Unterschiede in den Steigungen.

3.3.2.3. Versuchspersonen mit starker oder schwacher Intensitätsabhängigkeit

Um diese Gruppeneinteilung treffen zu können, wurden der Mittelwert und der Median des jeweiligen Steigungsparameters errechnet, sowie die jeweils zugehörige Standardabweichung, die obere und die untere Quartile (Tab. 3.9).

Einfache Statistik der Steigungen (in $\mu\text{V}/10\text{dB}$)		Mittel	Median	Min. Wert	Max. Wert	Untere Quartile	Obere Quartile	Std. Abw.
Amplitude von Cz	Least Square Methode	3.98	4.20	-0.07	8.06	2.80	4.80	1.94
	Mittlere Steigung	3.93	4.07	0.23	7.26	2.79	4.49	1.72
Tangentiale r Dipol								
	gesamt	0.28	0.31	-0.03	0.50	0.22	0.32	0.12
	rechts	0.30	0.31	0.12	0.49	0.20	0.35	0.11
	links	0.26	0.25	-0.08	0.52	0.20	0.29	0.14
Radialer Dipol								
	gesamt	0.14	0.13	0.00	0.27	0.06	0.19	0.09
	rechts	0.12	0.09	0.02	0.27	0.04	0.15	0.09
	links	0.14	0.15	-0.02	0.28	0.08	0.17	0.08

Tab. 3.9: Einfache Statistik der verschiedenen Steigungsparameter. Die Ergebnisse wurden zur Einteilung der Probanden in eine Gruppe mit konstitutionell hoher oder niedriger Intensitätsabhängigkeit herangezogen. Es wurden nur die Daten berücksichtigt, die am Kontrolltag erhoben worden waren (Baseline; n = 13).

Zwei verschiedene Einteilungen wurden getroffen jeweils nach der Intensitätsabhängigkeit a) der Amplitude Cz und des tangentialen Dipols (ASF-S bzw. TD-S) und b) des radialen Dipols. Die getrennte Untersuchung wurde deswegen vorgenommen, da sich die ASF-S und die TD-S in ihrem Verhalten sehr ähneln, die Steigung des radialen Dipols aber in ihrer Entstehung und ihrem Verhalten eine gewisse Eigenständigkeit besitzt (siehe dazu auch 1.3.2., Dipolmodelle und 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen).

Zudem korrelieren die ASF-S (MASF-S und LSASF-S) und die Steigungen des tangentialen Dipols (TD-S-r, -l, -ges) hochsignifikant miteinander (z.B. MASF-S und TD-S-ges: $r=0,71$; $p<0,01$ bei $n=42$). Dieser Zusammenhang ist nicht zwischen der Steigung der Amplitude von Cz und des radialen Dipols zu beobachten (z.B. MASF-S und RD-S-ges: $r=0,05$; $p>0,1$ bei $n=42$). Auch die Steigungen des tangentialen und radialen Dipols zeigen untereinander keinen Zusammenhang, so daß die getrennte Aufgliederung als vernünftig erscheint (s. 3.1.3., Zusammenhänge der einzelnen Steigungsparameter).

- Hohe/Niedrige Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Amplitude an Cz bzw. des tangentialen Dipols:

Die Einteilung wurde danach vorgenommen, ob die Steigung bei mindestens einem der Parameter LSASF, MASF, TD-r, -l oder -ges über der oberen oder unter der unteren Quartile lag. Je nach dem wurde die Person der Gruppe mit einer hohen bzw. niedrigen Intensitätsabhängigkeit zugeteilt. Folgende Verteilung ergab sich daraus:

Hohe Intensitätsabhängigkeit: VP 01, 02, 03, 05, 08, 09, 12

Niedrige Intensitätsabhängigkeit: VP 04, 06, 10, 11, 13

Suchte man nach Unterschieden zwischen den Gruppen bei den Tryptophanplasmaspiegeln am Kontrolltag, so ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Ebenso wenig ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den Eigenschaften, die in den Traitmessungen erfaßt worden waren.

- Hohe/Niedrige Steigung des radialen Dipols:

Diese Gruppenzuteilung erfolgte anhand der Steigung der radialen Dipole nach den gleichen Maßstäben wie oben. Die Zugehörigkeit waren folgendermaßen:

Hohe Intensitätsabhängigkeit: VP 02, 05, 06, 08, 11, 13

Niedrige Intensitätsabhängigkeit: VP 04, 12

Bei der genauen deskriptiven statistischen Untersuchung ergab sich, daß tendentiell ein niedrigerer Plasmaspiegel an gebundenem Tryptophan bei den Probanden mit einer hohen Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols vorlag ($Z=1,67$; $p<0,1$).

Auch die Untersuchung der erfaßten Eigenschaften zeigte teilweise signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Eigenschaften Ärger-Temperament und Erregbarkeit waren hier stärker ausgeprägt in der Gruppe der Versuchspersonen mit einer niedrigen Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols. Zudem deutete sich ein Trend dahingehend an, daß der Aggressionssummenscore bei den Studienteilnehmern mit einer niedrigen Steigung des radialen Dipols niedriger lag. Ebenso waren hier die Eigenschaften Novelty Seeking, Impulsivität, Eigenschaftsärger weniger vorherrschend als bei den Teilnehmern mit hoher Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols (Tab. 3.10). Bei der Interpretation ist jedoch die geringe Gruppengröße zu bedenken.

	Niedrige Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols	Hohe Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols	Z	p
Novelty Seeking	↓	↑	1,67	<0,1
Impulsivität	↓	↑	1,67	<0,1
Eigenschaftsärger	↓	↑	1,67	<0,1
Ärger-Temperament	↓	↑	2,00	<0,05
Erregbarkeit	↓	↑	2,00	<0,05
Aggressivität (Summenscore)	↓	↑	1,83	<0,1

Tab. 3.10: Unterschiedliche Ausprägung verschiedener Eigenschaften bei Probanden mit niedriger bzw. hoher Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols (Mann-Whitney U Test). ↑ bedeutet dabei eine starke Ausprägung dieser Eigenschaft, ↓ dagegen eine geringe Ausprägung.

3.3.3. Gruppenüberlappungen

Vergleicht man nun die Gruppeneinteilungen, die in den vorangegangenen Abschnitten nach Eigenschaften bzw. den Steigungen getroffen wurden, so ergab sich, daß eine hohe Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols mit niedriger Aggressivität gekoppelt bei den Probanden 04 und 10 vorlagen. Bei den Versuchspersonen 03 und 08 war eine niedrige Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols verknüpft mit hoher Aggressivität (Tab. 3.11).

Ansonsten war kein Teilnehmer gleichzeitig in zwei unterschiedlichen Gruppierungen zu finden, d.h. es gab keine weiteren Überschneidungen bei den Gruppen, die sich im Merkmal Erregungssuche ("sensation seeking") bzw. der Intensitätsabhängigkeit des AEPs unterschieden.

	Hohe Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols:	Niedrige Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols:
Aggressivität: Hoch		VP 04, VP 10
Niedrig	VP 03, VP 08	

Tab. 3.11: Überschneidungen bei Zugehörigen verschiedener Gruppen.

3.3.4. Zusammenhänge zwischen der depletionsabhängigen Steigungsänderung (DSÄ) und den erfaßten Eigenschaften

- TCI

Die Eigenschaft Schadensvermeidung war signifikant, teilweise sogar hochsignifikant mit einer hohen DSÄ bei den Tränken Moja und Young 50 für den tangentialen Dipol und die Amplitude der Elektrode Cz verbunden. Auch die ausgeprägte Suche nach Neuem korrelierte mit einer niedrigen DSÄ dieser beiden Steigungsparameter nach Depletion mit der Aminosäure-Mischung Young 50, und ein gleicher Trend bestand beim radialen Dipol nach Gabe von Moja (Tab. 3.12).

Die anderen mit dem TCI abgefragten Eigenschaften, wie Belohnungsabhängigkeit, Beharrungsvermögen, Selbstlenkungsfähigkeit, Kooperativität und Selbsttranszendenz, zeigten keinen Zusammenhang zu einer depletionsabhängigen Steigungsänderung (DSÄ).

- I7

Impulsivität zeigte ebenso einen signifikanten Zusammenhang mit niedriger DSÄ der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion von Cz nach Gabe des Trankes Young 50, wie ein Trend Waghalsigkeit mit geringer DSÄ unter gleichen Bedingungen verband (Tab. 3.12).

- STAXI

Für die Eigenschaften des Ärger- und Ärgerausdrucktests ließ sich nur ein Trend zu niedriger DSÄ des radialen Dipols beim Trank Young 50 bei gleichzeitig hoher Ärgerunterdrückung (Anger-In) finden (Tab. 3.12).

- FAF

Eine Korrelation der DSÄ zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen war nicht festzustellen.

DSÄ: Eigenschaften	Tangentialer Dipol				Radialer Dipol				Amplitude Cz			
	Moja		Young50		Moja		Young50		Moja		Young50	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Schadens- vermeidung	0,20	>0,1	0,70	<0,01	0,36	>0,1	0,10	>0,1	0,66	<0,05	0,68	<0,05
Suche nach Neuem	0,06	>0,1	-0,51	<0,05	-0,65	<0,05	-0,38	>0,1	-0,45	>0,1	-0,48	>0,1
Impulsivität	0,02	>0,1	-0,28	>0,1	-0,23	>0,1	-0,21	>0,1	-0,30	>0,1	-0,56	<0,05
Waghalsigkeit	-0,42	>0,1	-0,45	<0,1	-0,16	>0,1	-0,10	>0,1	-0,45	>0,1	-0,45	>0,1
Ärger-nach -innen	-0,23	>0,1	0,16	>0,1	0,55	<0,1	0,31	>0,1	-0,18	>0,1	-0,05	>0,1

Tab. 3.12: Korrelationen zwischen der depletionsabhängigen Steigungsänderung und verschiedenen mittels Traitmessungen erhobenen psychologischen Merkmalen. Angabe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten r und des p-Wertes (n=13 bei Moja; n=12 bei Young 50). Zur Interpretation des Wertes siehe 3.3.2.1., Hoch und niedrig aggressive Versuchspersonen.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

4.1.1. Der Tryptophandepletionstest - reduziert er wirklich die serotonerge Neurotransmission?

In Tierversuchen an Ratten konnte nachgewiesen werden, daß sich mit Hilfe eines Tryptophandepletionstests eine Reduktion von Serotonin im Gehirn erreichen läßt (Biggio et al., 1984; Gessa et al., 1974 und 1975). Auch beim Primaten (Affe) ließ sich mit einer peripheren Tryptophandepletion eine Reduktion von Tryptophan und dem Hauptabbauprodukt von Serotonin, 5-HIAA, im Liquor erreichen (Young et al., 1989; siehe dazu 1.4.2., Der Tryptophandepletionstest).

Nun ist aber aus einer Absenkung des Serotoningehaltes im ZNS nicht zwingend zu folgern, daß auch eine Verminderung der Neurotransmission im zentralen serotoninergen System eintritt. Wäre dies der Fall, so müßte nach einer Depletion neben der Reduktion des intrazerebralen Serotoninspiegels ebenso eine funktionelle Veränderung in Mechanismen zu beobachten sein, welche durch das serotoninerge System moduliert werden. Die zu dieser Fragestellung - funktionelle Änderungen nach Tryptophandepletion - verfügbare Literatur wird im folgenden Abschnitt aufgearbeitet.

Bei Versuchen mit Ratten konnte man feststellen, daß eine diätetische Reduktion von Tryptophan über einen längeren Zeitraum aggressives Verhalten induzierte. So zeigten Gibbons und Mitarbeiter (1979), daß nach einer 4-6-tägigen tryptophanfreien Diät Ratten Mäuse töteten, obwohl sie dies vorher nicht taten (Non-Killer Rats), und die Latenz für dieses Verhalten bei Ratten, die vorher schon Mäuse getötet hatten (Killer-Rats), kürzer wurde. Diese Zunahme aggressiven Verhaltens war von einer 26%-igen Abnahme des Gehaltes an Serotonin im Gehirn begleitet. Nach Zugabe von Tryptophan zur Nahrung verschwand dieses Verhalten.

Auch Vergnes und Kempf (1981) verglichen das Mäusetöten (Murizid) zwischen einer Gruppe von Ratten, die 5 Wochen lang eine tryptophanarmen Diät erhielten, und Ratten, welche Standardnahrung bekamen. 60-70% der Ratten in der Diätgruppe töteten Mäuse im Gegensatz zu nur 20% bei den normal ernährten Ratten. Dieses aggressivere Verhalten war kombiniert mit einer bis zu 75%-igen Reduktion des Serotoningehaltes im ZNS, wobei der Gehalt an den beiden anderen untersuchten Neurotransmission - Noradrenalin und Dopamin - unverändert geblieben war.

Die diätetische Reduktion des Serotoningehaltes im Rattenhirn ist demnach mit einer Zunahme aggressiven Verhaltens bei diesen Tieren verbunden. Die Verminderung des intrazerebralen Serotoninspiegels wurde hierbei mittels einer länger andauernden Diät erzielt.

Aber auch bei der rapiden Verringerung der Verfügbarkeit des Vorläufers Tryptophan beim Menschen durch den Tryptophandepletionstest (TDT) konnten Veränderungen im Verhalten bei gesunden und psychisch kranken Personen nachgewiesen werden:

Zumeist wurde eine Änderung der Befindlichkeit bei gesunden Studienteilnehmern ins Negative beschrieben. So beobachteten Young und Mitarbeiter (1985) eine signifikante Stimmungsverschlechterung bei jungen, gesunden Männern nach einem TDT, die nicht von kognitiven oder umgebungsbedingten Einflüssen hervorgerufen wurde, wie Smith und Mitarbeiter (1987) in einer Nachfolgestudie bestätigten.

Benkelfat (1994) jedoch konnte diesen Effekt nur bei jungen, gesunden Männern, die eine positive Familienanamnese für affektive Störungen aufwiesen, zeigen, nicht aber bei den anderen männlichen Probanden. Gar keine Änderung der Stimmung durch eine Monoamindepletion fanden hingegen Salomon und Mitarbeiter (1997). Weder nach einer Tryptophandepletion, noch nach einer pharmakologischen Katecholaminreduktion mit alpha-Methyl-para-Tyrosin (AMPT) konnte eine Befindlichkeitsänderung bei 8 gesunden Probanden gemessen oder beobachtet werden.

Häufig wird auch über ein gesteigert aggressives Verhalten berichtet. Pihl und Mitarbeiter (1995) stellten fest, daß bei einer Gruppe von gesunden Männern diejenigen, welche einer Tryptophandepletion ausgesetzt wurden, bereit waren, einem (nicht existentem) Partner Elektroschocks mit höherer Stromstärke zu verabreichen als die Teilnehmer der Kontrollgruppe. Dies wurde als Zunahme der Aggressivität durch die Depletion interpretiert. Auch Cleare und Bond (1995) beobachteten bei einem Probandenkollektiv von gesunden Männern, die nach vorheriger Testung als höher aggressiv als die Norm eingestuft worden waren, eine deutliche Zunahme von aggressivem, ärgerlichem, feindlichem und streitbarem Verhalten nach Tryptophandepletion. Das gleiche gelang Moeller und Mitarbeitern (1996) bei 10 männlichen, gesunden Studienteilnehmern. Sie fanden eine Steigerung der aggressiven Haltung bei den Versuchspersonen circa 5 Stunden nach Verabreichung einer Depletionsmischung.

Einige andere Funktionen scheinen ebenso eine Beeinflussung durch eine Erniedrigung des Plasmatriptophans zu erfahren. Eine Zunahme der Nervosität bei einer Studie mit elf gesunden (10 männlich, 1 weiblich) Probanden verzeichneten Goddard und Mitarbeiter (1995). Dabei verstärkte sich das Gefühl von Nervosität nach Depletion vor allem dann, wenn zusätzlich ein adrenerger alpha-2-Antagonist (Yohimbin) gegeben wurde, was eine mögliche funktionelle Interaktion von Noradrenalin und Serotonin bei der Regulation von Angst und der Reaktion auf Furcht nahelegt. Kognitive Funktionen, wie Lernen und Gedächtnis, ließen sich in einer Studie von Park und Mitarbeitern (1994) durch eine Gabe einer Depletionsmischung manipulieren: nach einer Tryptophandepletion trat eine Behinderung dieser kognitiven Leistungen auf. Ferner konnte als biochemischer Parameter für eine reduzierte serotonerge Transmission durch Verringerung der Tryptophanverfügbarkeit die Abnahme der nächtlichen Melatoninsekretion erreicht werden (Zimmermann et al., 1993; Zusammenstellung in Tab. 4.1).

Aber nicht nur bei gesunden Versuchspersonen, auch bei Patienten, die an psychischen Störungen litten, welche mit einer pathologischen Serotoninfunktion in Verbindung gebracht werden, wurden Befindlichkeitsveränderungen nach Senkung des peripheren

Tryptophangehaltes beobachtet. Zusammenfassend berichten Neumeister und Mitarbeiter (1997a), daß nach der Depletion bei depressiven Patienten häufig, jedoch nicht immer, eine Stimmungsverschlechterung eintrat. Patienten in der Remission erlitten meist dann einen Rückfall, wenn die vorübergehende Heilung mit einer Therapie erzielt worden war, die das serotonerge System beeinflußt. Auch Smith und Mitarbeiter (1997) erzeugten einen depressiven Rückfall bei momentan beschwerdefreien Patienten mit einer Tryptophandepletion. Delgado fand sogar eine negative Korrelation zwischen dem Punktwert der Skala, welche die Stärke der depressiven Symptomatik beurteilt, und dem Plasmaspiegel von freiem Tryptophan nach einer Depletion (Delgado et al., 1990).

Bei Impulskontrollgestörten war eine Zunahme aggressiven Verhaltens nur bei zusätzlichem Alkoholgenuß zu beobachten (Anm.: Ethanol aktiviert die 5-Tryptophan-Hydroxylase und stimuliert damit die Umsetzung von Trp zu 5-HTP (Rolf, 1987)).

Studie	Probanden	Fallzahl	Studiendesign	Ergebnisse
Young et al. '85	junge, gesunde Männer (18-25)	n=36	Parallel, doppelblind;	Stimmungsverschlechterung
Smith et al., '87	junge, gesunde Männer (18-25)	n=80	Parallel, doppelblind	Stimmungsverschlechterung, Umgebungsfaktoren beeinflussen Effekt nicht
Abbott et al., '92	gesunde Erwachsene	n=60	Parallel, doppelblind;	keine Befindlichkeitsverschlechterung
Benkelfat et al., '94	junge, gesunde Männer (18-30)	n=20	Cross-over, doppelblind	nur Befindlichkeitsverschlechterung bei pos. Familienanamnese für affektive Störungen
Park et al., '94	gesunde Erwachsene	n=12	Cross-over, doppelblind	Lern- und Gedächtnisbehinderung
Pihl et al., '95	gesunde Männer	n=40	Parallel, doppelblind	Aggressivitätszunahme
Cleare und Bond, '95	gesunde Männer	n=48	Parallel, doppelblind	Aggressivitätszunahme nur in der hochaggressiven Gruppe
Goddard et al., '95	gesunde Probanden (10m, 1w)	n=11	Cross-over, doppelblind	Zunahme von Nervosität bei 3 von 11 gegenüber 0 von 11 am Kontrolltag
Moeller et al., '96	gesunde Probanden	n=10	Cross-over, doppelblind	Zunahme von aggressivem Verhalten
Salomon et al., '97	gesunde Probanden	n=8	Cross-over, doppelblind	Keine Zunahme der Aggressivität

Tab. 4.1: Als Folge einer Tryptophandepletion beobachtete Verhaltensänderung bei gesunden Studienteilnehmern. Die Ergebnisse deuten v.a. auf eine Zunahme von aggressivem Verhalten und eine Verschlechterung der Stimmung nach Änderung der serotonergen Aktivität hin. Die Depletion wurde mit der Aminosäure-Mischung Young 100 erzielt (nach Young et al., 1985; siehe auch 2.5. Verwendete Aminosäure-Mischungen). Kontrolle war jeweils eine balancierte Aminosäure-Mischung, die Tryptophan enthielt.

Die negativen Ergebnisse bei manchen Studien mit depressiven Patienten könnten unter anderem daher rühren, daß die Befindlichkeitsverschlechterung erst 24-48 Stunden nach Gabe der Aminosäure-Mischung erfolgen kann, die psychologischen Tests aber meist am gleichen Tag wie die Verabreichung des Depletionstrankes erfolgten (Delgado et al., 1994).

Auch könnte das serotoninerge System bereits so maximal dysfunktional sein, daß eine weitere Manipulation an diesem System die Effekte, welche auf einem Mangel an diesem Neurotransmitter beruhen, nicht weiter verstärken kann (Salomon et al., 1993). Weitgehende Übereinstimmung herrscht jedoch in der Hinsicht, daß das Krankheitsbild Depression mit einem pathologischen Funktionszustand des serotoninergen Systems verbunden ist. Als ein Grund hierfür wird die verminderte Verfügbarkeit von Tryptophan diskutiert, da ein erniedrigter Spiegel von Plasmatryptophan bei depressiven Patienten gegenüber einem Normalkollektiv gefunden wurden. Einige Autoren vermuten als möglichen Mechanismus eine erhöhte periphere Clearance des Tryptophans durch eine verstärkte Aktivität der Leberpyrrolase (Maes und Meltzer, 1995; Cowen, 1996; Marsden, 1996).

Die aufgeführten Beispiele legen die Vermutung nahe, daß eine erniedrigte Verfügbarkeit des Präkursors Tryptophan sehr wohl zu einer verminderten Aktivität des zentralen serotoninergen Systems führen kann.

Allerdings sind die Ergebnisse nicht einheitlich, und es bedarf zur endgültigen Klärung, unter welchen Umständen eine funktionelle Änderung der Neurotransmission erreicht wird, weiterer Untersuchungen (siehe auch 4.2.2., Diskussion der Ergebnisse).

4.1.2. Die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente - ein Spiegel des zentralen serotoninergen Systems?

Einen der ersten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Intensitätsabhängigkeit sensorisch evozierter Potentiale und dem serotoninergen System erbrachten von Knorrning und Perris für das visuell evozierte Potential (VEP). Sie zeigten, daß eine ausgeprägte Intensitätsabhängigkeit (=Augmenting) mit einem niedrigen Spiegel von 5-HIAA im Liquor verbunden war. Zusätzlich waren bei den „Augmentern“ aber auch niedrige Liquorspiegel von Endorphinen und Homovanillinsäure, dem Hauptmetaboliten von Noradrenalin, zu finden, ebenso wie eine erniedrigte Aktivität des Enzyms Dopamin-beta-Hydroxylase im Serum. Dies deutet auf eine zusätzliche Beteiligung anderer Stoffe (z.B. die Monoamine Dopamin und Noradrenalin) bei der unterschiedlichen Verarbeitung eingehender sensorischer Reize hin. Ein Zusammenhang zwischen der Reaktion auf unterschiedlich starke Reize und Tryptophan im Liquor cerebrospinalis konnte aber nicht gefunden werden (von Knorrning und Perris, 1981).

In einer Übersicht beschreibt Zuckerman (1990) Studien, die bestätigen, daß Patientenkollektive mit einem verminderten MAO-Spiegel (MAO = Monoamin-Oxydase, ein Enzym, welches Monoamine abbaut; siehe auch 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin)

in den Thrombozyten gewöhnlich zu der Gruppe gehören, die auf ansteigende Reizstärke im VEP mit einem Amplitudenzuwachs des abgeleiteten Potentials reagieren („Augmenter“).

Daraus wurde gefolgert, daß die Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale in Verbindung mit dem monoaminergen System steht, zu dem sowohl der Neurotransmitter Serotonin, wie auch Noradrenalin und Dopamin gehört.

Nachdem Juckel und Mitarbeiter in einer früheren Studie nachgewiesen hatten, daß eine Intensitätsabhängigkeit des AEPs ebenso bei Katzen existiert, und besonders die Intensitätsabhängigkeit der ersten positiven Komponente (bei Katzen P12/P13) des AEPs starke funktionelle Ähnlichkeiten mit dem menschlichen Augmenting/Reducing-Phänomen aufweist (Juckel et al., 1996), führten sie eine weitere Studie an Katzen durch, in der sie Agonisten und Antagonisten verschiedener Neurotransmitter intravenös verabreichten, um die Amplitudenveränderungen der einzelnen Komponenten des AEPs zu beurteilen.

Das Hauptresultat war eine signifikante Beeinflussung der Intensitätsabhängigkeit der ersten positiven Komponente (P12) durch Pharmaka, welche die serotoninerge Neurotransmission veränderten. Eine hohe serotoninerge Neurotransmission korrelierte hierbei signifikant mit einer erniedrigten Intensitätsabhängigkeit. Diese Effekte schienen jedoch rezeptorspezifisch zu sein, wobei der 5-HT_{1c}-Rezeptor bei der Modulation nicht mit eingebunden zu sein schien, wohl aber der 5-HT₂-Rezeptor (siehe dazu auch 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin). Doch auch dopaminerge (D₁/D₂-Agonist Apomorphin) und cholinerge (muskarinischer Antagonist Atropin) Pharmaka beeinflussten diese Komponente. Für Noradrenalin konnte keine Beteiligung nachgewiesen werden. Insgesamt deuteten die Ergebnisse auf eine synergistische Modulation der Intensitätsabhängigkeit durch serotoninerge und cholinerge Mechanismen hin (Juckel et al., 1997).

Experimente mit Psychopharmaka, welche mehr oder weniger spezifisch das serotoninerge System beeinflussen, brachten inkonsistente Ergebnisse zur Intensitätsabhängigkeit des AEPs (zusammenfassend Hegerl und Juckel, 1993). Dies könnte aber zumindest zum Teil daran liegen, daß wohl erst nach einem längeren Zeitraum bei regelmäßiger Gabe solcher Medikamente adaptive Änderungen im serotoninergen Netzwerk eintreten (Cowen, 1996).

Depressive Patienten, die auf eine medikamentöse (Lithium bzw. SSRI) oder phototherapeutische Therapie positiv reagierten, wiesen aber wiederholt in Studien eine steile ASF-Steigung auf (Hegerl und Juckel, 1993; Paige et al., 1994; Neumeister et al., 1997b). Ein weiteres Indiz auf eine verminderte serotoninerge Neurotransmission bei hoher Intensitätsabhängigkeit lieferten Hegerl und Mitarbeiter (1996), die eine reduzierte Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols des AEPs nach einer einmaligen Gabe von Ethanol im intoxikierten Zustand bei gesunden Probanden nachweisen konnten. Ethanol hat einen serotonin-agonistischen Effekt (Rolf, 1987; Ollat et al., 1988; Tollefson, 1991).

Ferner sind viele Persönlichkeitsmerkmale, wie "sensation seeking", Aggressivität und Impulsivität, die mit niedriger serotoninergem Neurotransmission in Verbindung gesehen werden, mit einer steilen ASF-Steigung und damit erhöhten Intensitätsabhängigkeit kombiniert (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen).

Somit sprechen viele der Resultate einzelner Studien für eine starke Beteiligung des serotoninergeren Systems an der Modulation der Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale, im besonderen der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols des AEPs. Diese Modulation würde so aussehen, daß eine erhöhte serotoninerge Neurotransmission mit einer schwachen Intensitätsabhängigkeit einhergeht und umgekehrt.

Eine ausschließliche Beeinflussung durch die Aktivität serotoninerger Neurone scheint jedoch unwahrscheinlich. Zumindest ein cholinerg Mechanismus muß zusätzlich angenommen werden.

4.2. Peripheres Tryptophan und die Intensitätsabhängigkeit des AEPs

4.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Betrachtet man die Intensitätsabhängigkeit des AEPs aller Probanden an allen Versuchstagen in Abhängigkeit von den Plasmaspiegeln für freies und gesamtes Tryptophan, so konnte nur für die Steigung des tangentialen rechten Dipols und des tangentialen Gesamtdipols eine signifikante positive Korrelation festgestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch, wenn man statt der Plasmaspiegel in nMol/ml den relativen Gehalt an freiem und gesamten Tryptophan in Beziehung zur Intensitätsabhängigkeit setzt.

Der relative Gehalt gibt an, wie stark in Prozent die Depletion erfolgte, wobei der mittlere morgendliche Basalspiegel vor Einnahme der Aminosäure-Mischung den Ausgangswert von 100 % darstellt.

Durch die Depletionsmischungen erfolgte zum jeweiligen Ableitezeitpunkt eine Reduktion des Tryptophangehaltes auf 5-52 % des morgendlichen Ausgangswertes. Aber auch am Kontrolltag war der relative Gehalt gegenüber dem morgendlichen Tryptophanspiegel verändert und schwankte zu diesem Zeitpunkt zwischen 44-125 %.

Vergleicht man die Effekte der Depletionsmischungen untereinander in ihrer Wirkung auf die Intensitätsabhängigkeit gegenüber den Kontrolltagen, so konnte nur für den Trank Moja eine reduzierte Steigung und damit verringerte Intensitätsabhängigkeit des rechten tangentialen Dipols und tendentiell auch des rechten radialen Dipols beobachtet werden.

Dabei ist zu bemerken, daß keine qualitativ veränderte Depletion mit dieser Aminosäure-Mischung erzielt wurde verglichen mit den beiden anderen Mischungen Young 50 und 100 (siehe Kewitz, in Vorbereitung).

Insgesamt scheint in der rechten Hemisphäre eine stärkere Beeinflussung der Verarbeitung eingehender sensorischer Reize durch eine Depletion stattzufinden als in der linken Hemisphäre.

4.2.2. Diskussion der Ergebnisse

Aus all dem oben Erwähnten wäre als Ergebnis einer Tryptophandepletion eine Zunahme der Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktionen, also eine Steigerung der Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente zu erwarten gewesen. Ein niedriger Plasmaspiegel von Tryptophan - und damit eine verminderte Verfügbarkeit des Vorläufers von Serotonin - würde eine erniedrigte serotoninerge Neurotransmission bedingen. Als Modulator der neuronalen Funktion in den primären sensorischen Arealen schafft Serotonin ein Präaktivationsniveau. Diese Ausgangsniveau ließe folglich nach. Als Effekt müßte eine erhöhte Intensitätsabhängigkeit der

neuronalen Antwort auf den eingegangenen Reiz stattfinden, was mittels einer Abnahme der lateralen Inhibition, die als Eigenschaft vieler neuronaler Netzwerke gefunden wird, geschehen könnte (Hegerl und Juckel, 1993).

Die gefundenen Ergebnisse können diese Annahme jedoch nicht bestätigen und stehen teilweise sogar im Widerspruch dazu.

Ein Unterschied in der Methodik der elektrophysiologischen Analyse als Grund für dieses konträre Ergebnis kann weitgehend ausgeschlossen werden, denn es wurde stets streng nach den in den vergleichbaren Studien beschriebenen Vorgehensweisen gearbeitet.

Eine mögliche Erklärung aber könnte sein, daß bei den teilnehmenden Versuchspersonen keine funktionelle Änderung der zentralen serotoninergen Aktivität durch die Depletion stattgefunden hat.

Vergleicht man das Studiendesign der bis jetzt erfolgten Depletionsstudien an gesunden Probanden (siehe Tab. 4.1), so wurde stets als Kontrolltrank zur jeweiligen Aminosäure-Mischung, mit der eine Depletion erreicht werden sollte (T-), die gleiche Aminosäure-Mischung verwendet, der nur zusätzlich Tryptophan beigefügt war (T+). Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Design wurde als Kontrolle jedoch ein Placebotrank mit Leerkapseln herangezogen, welchem jegliches Tryptophan fehlte. D.h. die in den vergleichbaren Studien - auch nur zum Teil - beobachteten psychologischen und physiologischen Veränderungen waren immer die Beobachtungen von Effekten, die auf einem Mangelzustand an Tryptophan einerseits im Gegensatz zu einem Überangebot andererseits auftraten. In dieser Studie aber war dem Mangel an dieser Aminosäure ein Normal- und nicht ein Überangebot an Tryptophan gegenübergestellt.

Tryptophan selbst besitzt jedoch auch eine klinische Wirkung, die bereits zur Herstellung eines Medikaments (z.B. Kalma®) führte, welches zur Behandlung von depressiven Zuständen und Schlafstörungen eingesetzt wird (Demisch und Rüter, 1987; Viell, 1987).

Zudem ist Tryptophan auch Vorstufe für andere im ZNS biologisch aktive Indolderivate, wie z.B. Melatonin und Tryptamin (Young und Gauthier, 1981; Demisch und Rüter, 1987).

Besonders für Tryptamin wird eine wichtige und eigenständige Rolle als Neurotransmitter oder zumindest als Neuromodulator postuliert (Jones, 1982).

Ob nun die mit der Aminosäure-Mischung T+ als Kontrolle erzielten Ergebnisse allein auf eine gesenkte Synthese von Serotonin bei der Depletion im Gegensatz zur Kontrolle zurückzuführen sind, oder aber eher die Effekte eines Mangels gegenüber einem Überangebot, oder gar die Wirkungen anderer aktiver Neurotransmitter und -modulatoren untersucht wurden, ist bei diesen Studien nicht klar abzugrenzen.

Auch bei den verwendeten Probandenkollektiven fallen Unterschiede auf. Nur Abbott benutzte, wie in dieser Studie, bei seinem Versuch eine Mischung aus weiblichen und männlichen Studienteilnehmern (Abbott et al., 1992). Er fand bei diesem Design keine Befindlichkeitsverschlechterung bei den Probanden, was als Anzeichen für eine Änderung der serotoninergen Neurotransmission gewertet hätte werden können.

Bei allen anderen aufgeführten Studien, die (zum Teil) Verhaltensänderungen während der Depletion feststellten, setzte sich das Kollektiv der Studienteilnehmer fast ausschließlich aus Männern zusammen.

Hierzu ist zu erwähnen, daß ein Geschlechtsunterschied wohl zumindest im Tryptophanmetabolismus besteht. Frauen besitzen demnach einen erhöhten peripheren Tryptophanumsatz. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) fand Nishizawa bei gesunden Männern eine im Mittel um 52 % erhöhte Indolaminsynthese gegenüber gesunden Frauen (Nishizawa et al., 1997).

Aber auch funktionell scheinen Unterschiede zwischen Männern und Frauen im serotoninergen System zu bestehen, so sind z.B. die 5-HT-Rezeptoren östrogenempfindlich (Maes und Meltzer, 1995). Zu dieser Ansicht führt auch die Beobachtung, daß bei depressiven Frauen, nicht aber bei Männern eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Tryptophanplasmaspiegel und dem selbst beurteilten Ausmaß der depressiven Symptomatik besteht (Maes und Meltzer, 1995). Benkelfat konnte eine Stimmungsverschlechterung nur bei den männlichen Probanden beobachten, die bereits durch ihre Familienanamnese eine Veranlagung für affektive Störungen aufwiesen (Benkelfat et al., 1994). Solch eine Veranlagung ist aber bei den an der vorliegenden Studie teilnehmenden Personen zu verneinen, da ein Aufnahmekriterium eine in dieser Hinsicht blande Anamnese war.

In der vorliegenden Studie konnte auch kein Einfluß des Geschlechtes auf die Ergebnisse festgestellt werden (siehe 3.1.1., Einfluß von Alter und Geschlecht).

Somit mag dieser Unterschied in der Zusammensetzung der Studienteilnehmer ein zweiter Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Man kann daraus vermuten, daß eine bestimmte, wie auch immer geartete Prädisposition nötig ist, damit durch den TDT eine funktionelle Änderung im serotoninergen Transmittersystem eintritt (Cowden, 1996). Hierfür spricht auch das Ergebnis von Cleare und Bond (1995), die eine Zunahme aggressiven Verhaltens nur bei hochaggressiven jungen Männern fanden, nicht aber bei den weniger aggressiven. Auch sie vermuteten als Ursache einen angeborenen Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber Änderungen der Tryptophanverfügbarkeit. Zu dem gleichen Ergebnis gelangt Young (1993) in einer Literaturübersicht. Er postuliert, daß die Ausgangslage der Person verantwortlich ist für die unterschiedliche Reaktion auf eine Tryptophandepletion.

Eine solche Prädisposition für eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen in der Verfügbarkeit von Tryptophan könnte eine verminderte Aufnahme von Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke sein.

So fand Agren mittels einer Positronen-Emissions-Tomographie mit radioaktiv markiertem L-5-Hydroxytryptophan (L-5-HTP, das Zwischenprodukt auf dem Stoffwechselweg von Tryptophan zu Serotonin) eine verminderte Aufnahme dieses Serotoninpräkursors bei depressiven Patienten während und nach einer depressiven Episode gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe (Agren et al., 1991). In einer nachfolgenden Studie konnten Agren und Reibring dieses Ergebnis noch einmal bestätigen und zugleich einen erhöhten Metabolismus dieses Markers im präfrontalen Kortex feststellen, den sie als lokale kompensatorische Steigerung eines generellen serotoninergen Hypometabolismus interpretierten. Sie führten bei vier gesunden Probanden zusätzlich eine Tryptophandepletion durch. Trotz starken Abfalls des Plasmatryptophanspiegels und des Verhältnisses von Tryptophan zu den langen neutralen Aminosäuren (LNAA) fanden sie jedoch weder Effekte der peripheren

Depletion auf die Aufnahme von 5-HTP noch auf psychoendokrinologische Parameter wie Prolaktin oder Wachstumshormon noch auf die Befindlichkeit im Gegensatz zur Kontrolle. Dabei wurden die Aminosäure-Mischungen Young 100 (T-) zur Depletion und Young 100 plus Tryptophan (T+) benutzt (Agren und Reibring, 1994). Bremner und Mitarbeiter (1997) fanden nur bei Patienten, welche durch die Tryptophandepletion einen depressiven Rückfall erlitten, eine Verminderung des zerebralen Stoffwechsels nach dem Tryptophandepletionstest gegenüber einem Kontrolltag mit Gabe eines Placebos, nicht aber bei den anderen depressiven Patienten, die keinen Rückfall bei der Depletion erlebten. Sie führten hierfür ein PET mit Fludeoxyglucose F18 sechs Stunden nach Gabe der jeweiligen Mixtur durch. Eine Korrelation zwischen dem Plasmatryptophanspiegeln und dem gemessenen Hirnstoffwechsel konnten sie nicht finden. Als Erklärung für diese Ergebnisse vermuteten sie, daß die Aufnahme von Präkursoren nicht so leicht durch periphere Manipulationen zu beeinflussen ist, sondern wahrscheinlich eher durch einen zentralen Mechanismus gesteuert wird. An dieser Stelle muß man jedoch auch anführen, daß der Glucoseverbrauch ein Maß für den allgemeinen Stoffwechsel ist und nicht im speziellen die serotoninerge Neurotransmission bemißt.

Doch weder eine signifikante Erhöhung des zentralen Serotoningehaltes durch orale Tryptophanzufuhr, noch eine Erniedrigung des Serotonins im Gehirn durch Gabe langkettiger neutraler Aminosäuren konnte in einem Tierexperiment an Katzen die Feuerrate der serotoninhaltigen Neurone des dorsalen Raphekerns ändern (Trulson, 1985). Dies legt die Folgerung nahe, daß nur sehr rapide Veränderungen des Tryptophangehaltes in der Lage wären, die Regulationsmechanismen des serotoninergen Systems, welche dieses innerhalb eines bestimmten Limits halten, zu überwinden (Murphy et al., 1986).

So beobachtete Valzelli eine Aggressivitätszunahme bei Ratten, ausgedrückt durch Murizid, auch erst ab einer intrazerebralen Serotonindepletion von 55-60% (Valzelli et al., 1981).

Daß erst eine bestimmte Schwelle überwunden werden oder aber eine langfristige Umstellung im serotoninergen Netzwerk stattfinden muß, um eine Beeinflussung der Intensitätsabhängigkeit des AEPs zu erreichen, läßt auch die Beobachtung von Juckel vermuten, wonach nach einmaliger Gabe des selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (SSRI) Fluvoxamin keinen Einfluß auf die Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion (ASF) des AEPs hatte (Juckel et al., 1991). Ein Abflachen der Steigung bei der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion des VEPs konnte Buchsbaum auch erst nach mindestens zweiwöchiger Gabe von Lithium, welches eine Erhöhung der serotoninergen Neurotransmission erzielen soll, beobachten (Buchsbaum et al., 1971).

Bevor eine Veränderung der Intensitätsabhängigkeit bei Evozierten Potentialen festzustellen ist, müssen wohl erst adaptive Änderungen im serotoninergen System stattfinden, oder aber möglicherweise sehr drastische akute Eingriffe.

Dies erklärt aber immer noch nicht die Zunahme der Intensitätsabhängigkeit nach Gabe von Moja und die positive Korrelation der Tryptophanplasmaspiegel mit den Steigungen des tangentialen Dipols.

Drei alternative Hypothesen wären vorstellbar:

- Es hat eine zentrale Verknappung des Gehaltes an Serotonin im ZNS stattgefunden, welche allerdings nicht zu einer Verminderung der Neurotransmission geführt hat, sondern aber im Gegensatz zu einer Verstärkung.

Diese könnte durch eine adaptive Anpassung an die verminderte Verfügbarkeit provoziert worden sein, die sogar in einer Überkompensation mündete.

Dabei ist dem Niveau der Vesikelfüllung und der Aktivität des Enzyms MAO Typ A in den Neuronen eine gewichtige Rolle zuzusprechen. Es besteht die Vermutung, daß bereits zu einem früheren Zeitpunkt synthetisiertes Serotonin in Pools gespeichert werden könne, welches dann gegebenenfalls zur Freisetzung vorliegt (Demisch und Rüther, 1987), so daß man bei einer kurzfristigen Änderung der Verfügbarkeit des Präkursors nicht unbedingt von einer Veränderung des Aktivitätszustandes serotoninerger Neurone ausgehen muß.

Zudem sind auch andere Parameter für die Regulation der Serotoninsynthese aus Tryptophan mitverantwortlich, wie etwa die elektrische Depolarisation der Neurone, End-Produkt-Inhibition oder alternative Stoffwechselwege, und nicht nur die Beeinflussung des Transportsystems für Tryptophan (Baumann, 1985).

Drei Mechanismen kontrollieren die Feuerrate serotoninerger Neuronen (Baumgarten und Lachenmayer, 1985):

1. Ein transsynaptisches Feedback über lokale, z.B. GABAerge Interneurone
2. Die Autoinhibition durch somatodendritische Autorezeptoren (= 5-HT_{1a}-Rezeptoren)
3. Eine rapide Adaptation an der postsynaptischen Membran, welche bei einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin im synaptischen Spalt zu einer Sensitivierung und damit erhöhten Ansprechbarkeit der Rezeptoren (v.a. 5-HT₂-Rezeptoren) führt

Eine Verknappung von Serotonin kann somit eine Verminderung der Autoinhibition nach sich gezogen haben, ebenso wie eine erhöhte Empfindlichkeit der postsynaptischen Rezeptoren oder eine Abnahme des sich selbst hemmenden Feedbacks durch inhibitorische Interneurone, was zu einer stabilen, ja sogar teilweise gesteigerten Neurotransmission geführt haben könnte.

Es ist auch die hohe Komplexität des serotoninergen Systems zu bedenken, wobei eine Vielzahl an Rezeptorklassen mit teilweise gegensätzlichen Funktionen existiert, welche z.T. noch nicht einmal näher spezifiziert sind (siehe dazu Tabelle 1.2 in 1.4.1., Der Neurotransmitter Serotonin). Deswegen kann die funktionelle Konsequenz von unbestimmten Veränderungen im System auf diskrete zelluläre Aktionen nur aus dem Kontext eines neuronalen Netzwerks verstanden werden.

So weisen kortikale Neurone typischerweise eine vermischte inhibitorische und exzitatorische Antwort auf 5-HT auf, da sowohl 5-HT_{1a}-Rezeptoren als auch 5-HT_{2/1c}-Rezeptoren am selben Neuron existieren können.

Ein weiteres Beispiel für die Verschiedenartigkeit der Antwort auf eine serotoninerge Stimulation ist die Reaktion auf die Erregung von postsynaptischen 5-HT₂-Rezeptoren, die exzitatorisch auf eine Subpopulation im zerebralen Kortex sein kann. Wenn aber GABAerge Interneurone erregt werden, so kann der Summeneffekt auf die Pyramidenzelle, welche von diesen Interneuronen erregende Einflüsse erhält, insgesamt inhibitorisch sein (Aghajanian, 1995).

In diesem Zusammenhang ist weiterhin von Interesse - wie Juckel in einem Artikel über eine bisher unveröffentlichte Beobachtung berichtet -, daß die lokale Applikation eines Serotonin-Agonisten (8-Hydroxy-Dipropylaminotetralin, 8-OH-DPAT) in den dorsalen Raphekern bei Katzen eine Steigerung der Intensitätsabhängigkeit des AEPs hervorrief, während die intravenöse Verabreichung über einen zentralen Verweilkatheter genau den gegenteiligen Effekt erzielte (Juckel et al., 1997).

In Abbildung 4.1 sind unter Berücksichtigung eines transsynaptischen Feedbacks durch GABAerge Interneurone stark vereinfacht einige mögliche Konsequenzen der Erregung einer serotoninergen Nervenzelle dargestellt. Es wurde dabei bewußt auf die vollständige Erfassung aller potentieller Interkonnektionen verzichtet, da es hierbei vor allem auf die Verdeutlichung der Komplexität bei unwägbaren Netzeffekten einer erhöhten serotoninerger Neurotransmission ankam.

Beispiel 1) zeigt erregende und hemmende Serotoninrezeptoren (SR) an der postsynaptischen Membran mit fraglichen Endeffekt auf die Pyramidenzelle (PZ). Bsp. 2) die Erregung der PZ durch erregende Serotoninrezeptoren. In Bsp. 3) ist die ausbleibende Erregung der PZ bei hemmenden SR dargestellt. Bei Bsp. 4) bleibt die Erregung der PZ durch Erregung eines hemmenden GABA-Interneurons aus. In Bsp. 5) kommt es zur Erregung der PZ durch Enthemmung. Bsp. 6) stellt die Hemmung der Feuerrate des serotoninerger Neurons durch transsynaptischen Feedback über ein hemmendes GABAerges Interneuron dar, Bsp. 7) dagegen die Enthemmung der Feuerrate durch Hemmung des inhibitorischen Feedbacks.

Abb. 4.1: Schematische Darstellung einiger möglicher Netzeffekte, die dem Feuern eines serotoninergeren Neurons folgen können. Abhängig von den Rezeptoren (und vielleicht der Affinität von Serotonin zu den verschiedenen Rezeptortypen ähnlich dem adrenergen System) der postsynaptischen Membran erfolgt ein EPSP oder ein IPSP. Der Erregung eines GABAergen Neurons folgt eine Hemmung. Genauere Beschreibung von 1) bis 6) siehe Text.

- Es hat eine Änderung in einem anderen Neurotransmittersystem stattgefunden, welches ebenso durch die Depletion beeinflusst wurde.

Die Intensitätsabhängigkeit des AEPs ist nicht unbedingt ausschließlich serotoninspezifisch (siehe 4.1.2., Die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente), so daß eine Beeinflussung z.B. durch die bekannten monoaminergen Transmittersysteme oder auch das cholinerge System stattgefunden haben kann (z.B. von Knorrung und Perris, 1981; Juckel et al., 1997). Diese Beeinflussung kann durch die verzweigten und nicht überschaubaren Netzwerkeffekte (siehe oben) hervorgerufen worden sein.

Aber auch durch die Tryptophandepletion selbst könnte ein anderes System mit involviert sein.

Die essentielle Aminosäure Tyrosin, die Ausgangspunkt der Synthese von Katecholaminen ist, wurde z.B. in den verschiedenen Aminosäure-Mischungen (außer Moja) mit verabreicht. Das Fehlen von Tryptophan im Depletionstrunk könnte zudem eine verbesserte Aufnahmesituation für Tyrosin am Carrier der Blut-Hirn-Schranke, wo beide Aminosäuren in Konkurrenz zueinander stehen, bedeuten. Dies wiederum kann eine vermehrte Synthese von Katecholaminen zur Folge haben (Fernstrom, 1977). Dies würde auch die Änderung der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols nach Depletion mit dem Trank Moja erklären, während bei beiden anderen Depletionsmischungen keine Steigungsänderung im Vergleich zum Placebotag zu beobachten war.

Allerdings konnten Young und Mitarbeiter keine Hinweise für eine mögliche Beteiligung der Aminosäure Tyrosin an den Veränderungen, die durch die Gabe der Mischung Young 50 oder 100 zu verzeichnen waren, finden (Young et al., 1989).

Aber auch ein bis jetzt unbekanntes neuronales System, welches Salomon vorschlägt (Salomon et al., 1993), das durch monoaminerge Systeme moduliert wird, könnte die beobachteten Effekte verursacht haben.

Eine sehr aktuelle Studie von Lütkenhöner und Steinträger (1998) verlegt mit ihrer Hypothese, die auf mittels neuromagnetischer Meßmethoden gewonnener Daten beruht, die Entstehungsquelle der N1-Welle des AEPs ein paar Millimeter posterior zum Heschlschen Gyrus in das Planum temporale. Somit wird die Theorie vom tangentialen Dipol als Indikator von Veränderungen im stark serotoninerg innervierten primären Hörkortex aus lokalisatorischen Gründen starken Zweifeln ausgesetzt. Änderungen im serotoninergen Neurotransmittersystem hätten damit keine nachzuvollziehenden Auswirkungen auf die Intensitätsabhängigkeit des AEPs.

- Es hat keine Änderung in der serotoninergen Neurotransmission durch die Tryptophandepletion zum Ableitezeitpunkt stattgefunden, und die Ergebnisse sind auf einen dritten Parameter, der beide Meßwerte beeinflusst, wie eventuell saisonale Rhythmen (siehe auch 4.3.2., Diskussion der Ergebnisse), zurückzuführen.

Bestärkend für diese Annahme sind die Ergebnisse der parallel untersuchten psychologischen Veränderungen. Hier ergab eine Varianzanalyse (ANOVA) keinen signifikanten Einfluß des Faktors Trank. Dies bedeutet, daß die Gabe einer Aminosäure-Mischung, die eine Depletion bewirken sollte, keine Befindlichkeits- oder

Stimmungsveränderung im Vergleich mit der Verabreichung eines Placebos ergab. Nähere Angaben dazu siehe Sadigorsky, in Vorbereitung.

Mit der Vermutung von Mann, daß eine unterschiedliche zerebrale Antwort auf einen veränderten serotoninergen Tonus in der rechten und linken Hemisphäre existiert (Mann et al., 1996), finden die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse jedoch Unterstützung. Mann beobachtete einen erhöhten Glucose-Metabolismus in der rechten Hemisphäre nach Gabe des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fenfluramin im Gegensatz zur Gabe eines Placebos.

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen ebenso eine Veränderung der Intensitätsabhängigkeiten der Dipole der rechten Hemisphäre nach Depletion auf, während die Intensitätsabhängigkeiten der Dipole in der linken Hemisphäre nicht signifikant verändert waren.

4.3. Persönlichkeitsmerkmale und die Intensitätsabhängigkeit des AEP

4.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden nochmals die wichtigsten Ergebnisse geordnet nach dem Erfassungsinstrument kompakt dargestellt.

Eigenschaften des Temperament und Charakter Inventars (TCI)

Bei den sieben Temperaments- und Charakterdimensionen, die mit dieser Testbatterie erfaßt wurden, ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Temperamentsdimension Belohnungsabhängigkeit und der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Gesamtdipols ($r=0,56$; $p<0,05$).

Eine ausgeprägte Schadensvermeidung war mit höheren Werten der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Gesamtdipols und der Amplitude an Cz nach einer Depletion verbunden. Dies galt nach Gabe der Aminosäure-Mischung Young 50 ($r=0,70$ für den tangentialen Dipol; $r=0,68$ für Cz), für die Steigung an Cz (ASF-S) aber auch nach Gabe der Mischung Moja ($r=0,66$; $p<0,05$).

Genau das Gegenteil traf zu für die Temperamentsdimension Neugierverhalten. Hier gab es eine signifikant negative Korrelation der depletionsabhängigen Steigungsänderung (DSÄ) des tangentialen Gesamtdipols ($r=-0,51$) durch den Trank Young 50 bzw. des radialen Dipols nach Depletion mit Moja und den Punktwerten für Neugierverhalten.

D.h. Personen, die durch eine hohe Schadensvermeidung und niedriges Neugierverhalten charakterisiert sind, reagieren eher mit einer starken Intensitätsabhängigkeits-Änderung bzw. mit einer Zunahme der Steigung als diejenigen, welche eine niedrige Schadensvermeidung und starkes Neugierverhalten besitzen. Diese reagieren auf eine Depletion mit geringer Änderung der Intensitätsabhängigkeit bzw. sogar einer Abnahme der Steigung.

Die Unterscheidung der Probanden hinsichtlich der Eigenschaft "sensation seeking", die anhand jeweils einer Subdimension dieser Skalen geleistet wurde (explorative Neugier bzw. Angst vor dem Ungewissen, siehe 3.3.2.2., High und Low Sensation Seekers), erbrachte allerdings keinen Hinweis auf eine unterschiedliche Ausprägung der Intensitätsabhängigkeit des AEPs in beiden Gruppen.

Dennoch deuten die Ergebnisse an, daß verschiedene Charaktere auch physiologisch verschieden auf eine Tryptophandepletion reagieren.

Eigenschaften des Impulsivitätsdiagnostikums I7

Eine ausgeprägte Steigung des radialen Dipols war mit schwacher Impulsivität verbunden (für den radialen Gesamtdipol $r=-0,66$; $p<0,05$), und eine hohe Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Gesamtdipols mit geringer Waghalsigkeit ($r=-0,57$; $p<0,05$).

Eine geringe Reaktion oder gar eine Abnahme der Steigung der Amplitude an Cz (DSÄ für die ASF-S) bei Depletion mit Young 50 war bei starker Impulsivität vorhanden ($r=-0,56$; $p<0,05$). Dieser Trend existierte auch bei hoher Waghalsigkeit bei Depletion mit beiden Tränken ($r=-0,45$; $p<0,1$).

Eigenschaften des Ärger und Ärgerausdruck Tests (STAXI)

Eine niedrige Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols stand mit hohen Werten in der Skala Ärger-Temperament (z.B. für den radialen Gesamtdipol $r=-0,77$; $p<0,01$) und starkem Abreagieren nach außen (z.B. für den radialen Gesamtdipol $r=-0,61$; $p<0,05$) in Zusammenhang.

Bei ausgeprägter Ärgerunterdrückung zeigte der radiale Gesamtdipol jedoch eine hohe Intensitätsabhängigkeit ($r=0,62$; $p<0,05$), ebenso trendmäßig bei stark entwickelter Ärgerkontrolle ($r=0,53$; $p<0,1$).

Die Steigung des radialen Dipols veränderte sich dem Trend nach bei Gabe des Depletionstrankes Moja kaum oder nahm sogar ab, wenn die Versuchsperson eine schwache Ärgerunterdrückung besaß ($r=0,56$; $p<0,1$).

Die Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion von Cz (ASF-S) korrelierte negativ mit dem Abreagieren des Ärgers nach außen ($r=-0,68$; $p<0,05$).

Eigenschaften des Aggressivitätsfaktorenfragebogens (FAF)

Hohe Erregbarkeit war mit einer geringen Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols verbunden (für den radialen Gesamtdipol $r=-0,69$; $p<0,05$).

Ausgeprägte Selbstaggression ($r=-0,62$; $p<0,05$) und starke aggressive Hemmung ($r=-0,59$; $p<0,05$) standen mit einer niedrigen Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols in Zusammenhang.

Einen hohen Aggressivitätssummscore wiesen die Probanden mit einer niedrigen Intensitätsabhängigkeit der ASF von Cz auf ($r=-0,58$; $p<0,05$), gleichzeitig bestand bei diesen Teilnehmern ein Trend zu spontaner Aggressivität, hoher Erregbarkeit, starker Aggressionshemmung und ausgeprägter Selbstaggression.

Die Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols war signifikant niedriger in der Gruppe hoch aggressiver Probanden, was auch im Trend für die Intensitätsabhängigkeit sowohl des tangentialen Dipols als auch der Amplitude an Cz zutraf.

Hohe oder niedrige Intensitätsabhängigkeit

Suchte man nach Übereinstimmungen bei den einzelnen Gruppeneinteilungen, so fiel auf, daß Versuchspersonen, welche als niedrig aggressiv einzustufen waren, gleichzeitig eine Zugehörigkeit zu der Gruppe mit hoher Intensitätsabhängigkeit des TD bzw. der ASF bestand. Umgekehrtes galt für hoch aggressive Probanden, die hingegen der Gruppe mit niedriger Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols bzw. der Amplitude an Cz zuzuordnen waren.

In der Gruppe mit niedriger Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols waren die Eigenschaften Erregbarkeit und Ärger-Temperament signifikant stärker ausgeprägt. Bei Probanden dieser Gruppe bestand ebenso der Trend zur Vorherrschaft der Eigenschaften Neugier, Impulsivität, Aggressivität und Eigenschaftsärger.

4.3.2. Diskussion der Ergebnisse

Versucht man den gefundenen Ergebnissen folgend ein Persönlichkeitsprofil mit Hilfe der Steigung des radialen Dipols zu erstellen, so ist eine niedrige Intensitätsabhängigkeit charakteristisch für Personen, die man als impulsiv bezeichnen kann, die ein starkes Ärger-Temperament besitzen und ihren Ärger nach außen hin abreagieren. Gleichzeitig ist die Unterdrückung von Ärger bei ihnen nur sehr schwach entwickelt (Abb. 4.2). Dies entspricht also dem Bild einer Person, die als eher aggressiv zu bezeichnen ist und ihren Impulsen freien Lauf gewährt.

**Steigung
radialer
Dipol**

Aggressivität

Ärgerunter-
drückung ($r=0,62$)

Impulsivität ($r=-0,66$)
Ärger-Temperament ($r=-0,77$)
Abreagieren-nach-außen ($r=-0,61$)

Abb. 4.2: Schematische Darstellung der Abhängigkeit der Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion des radialen Dipols von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen. Für alle r gilt: $p < 0,05$.

Orientiert man sich an den Steigungen des tangentialen Dipols und der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion von Cz (ASF-S), so verfügen die Versuchspersonen mit einer niedrigen Intensitätsabhängigkeit über eine geringe Abhängigkeit von Belohnungen, sie sind waghalsig, aggressiv und reagieren ihren Ärger nach außen hin ab. Andererseits besitzen sie auch eine gewisse Depressivität mit Selbstaggression und haben ein strenges Gewissen, welches aggressionshemmend wirkt. Die niedrige Belohnungsabhängigkeit steht für Kälte, Unempfindlichkeit und sozialer Gefühlsarmut (Cloninger et al., 1994).

**Steigung
tangen-
tialer
Dipol
bzw.
Ampli-
tude Cz**

Aggressivität

Belohnungs-
abhängigkeit (r=0,56)

Waghalsigkeit (r=-0,57)
Abreagieren-nach-außen (r=-0,68)
Selbstaggression (r=-0,62)
Aggressionssummenscore (r=-0,58)

Abb. 4.3: Schematische Darstellung der Abhängigkeit der Steigung der Amplituden-Stimulusintensitätsfunktion des tangentialen Dipols bzw. der Amplitude von Cz von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen.
Für alle r gilt: $p < 0,05$.

Positiver Zusammenhang		Negativer Zusammenhang	
Radialer Dipol	Tangentialer Dipol oder Amplitude Cz	Radialer Dipol	Tangentialer Dipol oder Amplitude Cz
Ärgerunterdrückung	Belohnungsabhängigkeit	Ärger-Temperament, Abreagieren nach außen, Impulsivität	Selbstaggression, Aggressionshemmung Waghalsigkeit, Abreagieren nach außen, Aggressionssummenscore

Tab. 4.2: Übersicht über die gefundenen Zusammenhänge zwischen den erhobenen Persönlichkeitsmerkmalen und den einzelnen Intensitätsabhängigkeiten, getrennt nach der Steigung des radialen Dipols und des tangentialen Dipols bzw. der Amplitude an Cz.

Diese im ersten Moment vielleicht widersprüchlich klingenden Merkmale lassen sich jedoch in ein Konzept einpassen:

Mann (1995) trennt zwischen einerseits nach extern orientierter Aggression, die im Kontext von Affekten wie Ärger und Furcht auftritt, nicht aber geplante Handlungen mit einschließt, und andererseits nach intern gerichteter Aggression, mit Suizid als Extremvariante. Beide Arten von Aggression scheinen jedoch bei denselben Individuen zu koexistieren.

Somit wäre eine Person mit geringer Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols bzw. der Amplitude von Cz eher ein sozialer Außenseiter, der auf Affekte wie Ärger aggressiv nach außen hin reagiert, aber auch zu einer gewissen Aggression gegen sich selbst neigt und eine ausgeprägte Gewissensstrenge besitzt, auf die seine vorhandene Aggressivität zügelnd wirken kann.

Setzt man eine niedrige Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des AEPs mit einer hohen serotoninergen Neurotransmission gleich, so liegen die gefundenen Ergebnisse im Widerspruch zu den bisherigen Theorien. Denn danach spielen serotoninerge Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Modulation impulsiver und aggressiver Handlungsweisen in der Art, daß der Neurotransmitter hemmend auf ein solches Verhalten wirkt.

Diese Hypothese ist aus den Ergebnissen von Studien mit sehr verschiedenen experimentellen Anordnungen, so z.B. durch Tierexperimente oder mittels diätetischer Maßnahmen oder Verabreichung von spezifischen Agonisten und Antagonisten bei Menschen, entstanden (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen und 4.1.1., Der Tryptophandepletionstest - reduziert er wirklich die serotoninerge Neurotransmission?).

In einer Zusammenfassung beschreibt Zuckerman (1991) einige Theorien über den Zusammenhang der serotoninergen Neurotransmission mit menschlichem Verhalten. Generelles Fazit ist, daß ein hohes Transmissionsniveau mit einer Inhibition von Verhalten verbunden ist, ein niederes Niveau dagegen disinhibiert Aggression und Impulsivität.

Doch auch andere Modulationsmechanismen als nur der serotoninerge werden diskutiert. Das noradrenerge und dopaminerge System scheint ebenso an der Regulation aggressiven und impulsiven Verhaltens mit beteiligt zu sein (Mühlbauer, 1985; Mann, 1995), wie auch z.B. die Hormone Cortisol und Testosteron (Scarpa Scerbo und Kolko, 1994; Virkkunen, 1994).

Marsden (1996) faßte die Befunde über serotoninerge Mechanismen beim Verhalten von Tieren bei der Konfrontation mit unangenehmen neuen Situationen (aversive behavior) zusammen und konnte feststellen, daß sowohl eine panische Reaktion (pro-aversive) als auch ein abwartendes, offenes Verhalten (anti-aversive) bei der Einschätzung von potentiell bedrohlichen Situationen durch eine erhöhte Feuerrate der Neurone des dorsalen Raphekerns erfolgen konnte. Als pro-aversives Verhalten beobachtet wurde, war es der Hippocampus und der Mandelkern (Corpus amygdaloideum), zu dem projiziert wurde, bei anti-aversiven Reaktionen war es das periaquäduktale graue Areal (PAG).

Dies deutet auf ein sehr komplexes System hin, in dem sogar gegensätzliche Aktionen möglich sind durch z.B. Projektionen in verschiedene Areale des Gehirns.

Somit existieren auch Kritikpunkte zu dieser generalisierenden Serotoninhypothese des Verhaltens, die zwar als notwendig, aber nicht ausreichend zu klassifizieren ist (Cowen, 1996):

- Die meisten Ergebnisse wurden im Tierversuch gefunden; doch inwieweit kann man daraus auf menschliches Verhalten schließen?
- Die beim Menschen verwendeten Agonisten und Antagonisten sind nur von relativer Rezeptorspezifität, und neue Rezeptoren mit noch unbekannter Funktion wurden in letzter Zeit gefunden. Jedoch alle ohne spezifische Stimulation bestimmter Rezeptoren gewonnenen Resultate sind beim Menschen nur indirekter Natur.
- Wie kann zudem ein System ganz alleine so viele unterschiedliche und zum Teil gegensätzliche Funktionen kontrollieren?

Das serotoninerge System kann nicht isoliert betrachtet werden, sondern es besitzt zahlreiche Interkonnektionen mit anderen Transmittersystemen. Selbst die Tatsache, daß durch eine manipulierte Anhebung der serotoninergen Neurotransmission Effekte beobachtet werden, läßt diese nicht gleichzeitig auf den Neurotransmitter alleine zurückführen. Ein Beispiel hierfür ist die günstige Beeinflussung der Symptome des M. Parkinson durch die Gabe von Anticholinergika, obwohl diese Krankheit bekanntlich durch den Untergang dopaminergener Neurone verursacht wird (siehe Cowen, 1996 und Marsden, 1996).

Deswegen formulierten Jacobs und Fornal eine alternative und vereinfachte Hypothese über die Rolle des Serotonins (Jacobs und Fornal, 1995): Sie meinen, daß die primäre Funktion von 5-HT-Neuronen eine Ermöglichung von grobem motorischen Output ist, wobei gleichzeitig die Verarbeitung sensorischer Informationen inhibiert wird, und autonome und neuroendokrine Funktionen mit den Forderungen der motorischen Leistung koordiniert werden. Somit wäre Aufgabe einer erhöhten serotoninergen Neurotransmission die Freischaltung schnellen und teilweise ungezielten Handelns auf Kosten einer reduzierten Informationsverarbeitung.

Auch das Konzept des "sensation seeking" beschäftigt sich mit der Reaktion auf neue oder intensive Reize und fordert zwei unterschiedliche Verarbeitungs- und Verhaltensweisen als biologische Strategien, mit solchen Stimuli umzugehen. Hiermit verbunden wird das Augmenting/Reducing-Phänomen (Zuckerman, 1990; siehe auch 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen). Nach dieser Theorie wären High Sensation Seekers (HSS) gleichzeitig auch Augmenter, und Low Sensation Seekers (LSS) wären Reducer. D.h. HSS besäßen eine hohe Intensitätsabhängigkeit bei der Verarbeitung sensorischer Reize. LSS dagegen eine niedrige.

Eine Einteilung der Probanden gemäß der Ausprägung dieser Eigenschaft erbrachte aber in dieser Arbeit keine Unterschiede in der Intensitätsabhängigkeit des AEPs.

Die meisten der bisherigen Studien konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen hoher Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale und zumindest einer

Untereigenschaft, die zu dieser Verhaltenseinteilung herangezogen wird, nachweisen (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen).

Haier fand als einziger bisher einen negativen Zusammenhang von "sensation seeking" und der Intensitätsabhängigkeit des VEPs (Haier et al., 1984)!

Daß in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen Intensitätsabhängigkeit und "sensation seeking" gefunden wurde, mag zum einen daran gelegen haben, daß bei der hier vorgenommenen Einteilung in HSS und LSS ein anderer Fragebogen verwendet wurde als die ansonsten gebräuchliche Sensation Seeking Scale (SSS). Allerdings wiesen die zur Einteilung herangezogenen Eigenschaften eine hohe Korrelation mit einigen der Subskalen der SSS auf (siehe 3.3.2.2., High und Low Sensation Seekers), so daß die Einteilung anhand der hier verwendeten Merkmale gültig sein sollte.

Die Widersprüchlichkeit der Ergebnisse könnte jedoch ihren Grund auch im Unterschied des Erhebungs- und Auswertungsverfahrens, mit welchem die Intensitätsabhängigkeit beurteilt wurde, haben. So erhielten Lukas und Mullins in verschiedenen Studien mit unterschiedlichem Aufbau verschiedene Ergebnisse. In einer ersten Studie (Lukas und Mullins, 1983) konnte kein Zusammenhang zwischen der Intensitätsabhängigkeit des AEPs und "sensation seeking" festgestellt werden, sehr wohl aber als in einer weiteren Studie die Aufmerksamkeit der Probanden kontrolliert wurde (Lukas und Mullins, 1985). Gesteigerte Aufmerksamkeit steigerte das Augmenting. Diese Schlußfolgerung bestätigte auch das Ergebnis einer vorherigen Arbeit (Mullins und Lukas, 1984), in der zusätzlich die Wichtigkeit des Interstimulusintervalls (ISI) betont worden war. Je geringer das ISI, um so stärker ausgeprägt war die Intensitätsabhängigkeit.

Die Erhebung des AEPs und die Beurteilung der Intensitätsabhängigkeit erfolgte in der vorliegenden Arbeit nach dem gleichen Schema, das die Gruppe um Hegerl in ihren Studien verwendete (siehe 2.6., Ableitung der AEPs und 2.8., Auswertung der Daten). Sie fanden mit diesem Design beide Male (Hegerl et al., 1989 und 1995a) eine hohe Intensitätsabhängigkeit der ASF bzw. des tangentialen Dipols der N1/P2-Komponente des AEPs bei High Sensation Seekers. Es ist jedoch zu bemerken, daß eine Abnahme der Steigung der ASF bei High Sensation Seekers zu beobachten war, wenn man den Versuch wiederholte. So verschwand auch die unterschiedliche Ausprägung der Intensitätsabhängigkeit zwischen HSS und LSS nach der ersten Wiederholung, und sie war auch bei der dritten Ableitung nicht mehr zu finden.

Dies mag als weitere mögliche Begründung für das hier erbrachte Ergebnis dienen, da zur Beurteilung der Intensitätsabhängigkeit die Ableitung am Placebotag herangezogen wurde. Der Placebotag war aber manchmal der erste, andere Male der zweite, dritte, vierte oder sogar fünfte Versuchstag. Somit könnte bei manchen Probanden durch die kurz aufeinander folgenden Wiederholungen die Intensitätsabhängigkeitsunterschiede so nivelliert worden sein, daß dadurch das gesamte Ergebnis eine starke Beeinflussung erfahren hat.

Zusätzlich zu der starken Abhängigkeit der Ergebnisse vom Versuchsaufbau ist ein weiterer strittiger Punkt der These zur Erklärung der Psychophysiologie des "sensation seekings" die Frage über den Ursprung des Augmenting/Reducing-Phänomens. Dieser soll ja bei einem zentralen input-regulierenden Mechanismus liegen, und als Kandidat

hierfür dienen die aufsteigenden Bahnen des von den Raphekernen ausgehenden serotonineren Systems (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen). Damit kann aber nicht die Modalitätsspezifität (Unterschiede zwischen Ausprägung im VEP und AEP) des Phänomens erklärt werden, die Blenner und Yingling (1993) beschreiben, und Carillo-de-la-Pena (1992) in einer Übersicht herausarbeitete. Prescott und Mitarbeiter (1984) fanden unterschiedliche Klassifizierungen der Probanden in Augmenter und Reducer je nach dem, welche Elektrodenplatzierung bei der Ableitung des AEPs benutzt wurde. Beim Affen fanden Pineda und Mitarbeiter (1991) über dem primären auditorischen Kortex eine verstärkende Antwort auf ansteigende Reizintensität im AEP, über dem auditorischen Assoziationskortex jedoch eine reduzierende Antwort, was insgesamt für einen unterschiedlichen kortikalen Ursprung von Augmenting und Reducing sprechen würde.

Ähnlich wie "sensation seeking" wird insgesamt eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur als typisch für ein erniedrigtes Aktivitätsniveau im serotonineren Transmittersystem gesehen.

In diesen Kontext fällt auch die Beobachtung Juckels (Juckel et al., 1995), daß das Neugierverhalten des Tridimensionalen Persönlichkeitsfragebogens, eines Vorläufers des TCI (siehe 2.4., Psychologische Messungen), positiv korreliert mit der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols, die Eigenschaften Schadensvermeidung und Belohnungsabhängigkeit jedoch nicht.

In der vorliegenden Studie wurde aber nur für die Belohnungsabhängigkeit eine positive Korrelation mit der Steigung des tangentialen Dipol gefunden, nicht aber für die anderen beiden Temperamentsdimensionen. Dies jedoch steht nicht unbedingt im Widerspruch zu der Annahme, daß eine niedrige Aktivität des serotonineren Transmittersystems, und damit eine hohe Intensitätsabhängigkeit des AEPs einer extrovertierten und impulsiven Persönlichkeitsstruktur zuzuordnen ist, da hohe Abhängigkeit von Belohnungen bei gutmütigen, abhängigen und sich hingebenden Personen zu finden ist, und diese beiden Temperamentszüge sich nicht ausschließen.

Andererseits aber war bei den hier teilnehmenden Versuchspersonen insgesamt eher ein ausgeprägtes Ärger-Temperament und starke Erregbarkeit mit niedriger Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols verbunden, und ein Trend bestand ebenso zu einem neugierigen, und impulsiv-aggressiven Verhalten.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols ist aber auf die methodischen Schwierigkeiten hinzuweisen (siehe 2.8., Auswertung der Daten), welche nicht nur bei dieser Studie bestanden, sondern auch von anderen Autoren berichtet wurden (Hegerl et al., 1989 und 1994; Juckel et al., 1995). Zudem besteht wohl eine sehr schlechte Test-Retest-Reliabilität des radialen Dipols, im Gegensatz zum tangentialen Dipol, der als sehr stabil beschrieben wird (Hegerl et al., 1994).

Dies schränkt die interpretative Aussagekraft dieses Parameters natürlich ein. Auch soll Generierung der radialen Komponente in dem weniger serotoninerg innervierten auditiven Assoziationskortex stattfinden (siehe 1.5.1., Bisherige wissenschaftliche Hypothesen), was die Intensitätsabhängigkeit des radialen Dipols als kaum beschreibend für die serotoninerge Neurotransmission erscheinen läßt.

Interessant ist die unterschiedliche Reaktionsweise auf eine Depletion bei den verschiedenen Versuchspersonen. Probanden, die sich durch eine geringe Schadensvermeidung, starkes Neugierverhalten, ausgeprägte Impulsivität und trendmäßig hohe Waghalsigkeit auszeichneten, reagierten nur schwach oder gar mit einer Abnahme der Intensitätsabhängigkeit der Amplitude an Cz (negative Korrelation) auf eine periphere Tryptophandepletion.

Dies deutet auf einen unterschiedlichen Aufbau, zumindest aber auf eine unterschiedliche Reaktionsform des serotoninerge Systems bei verschiedenen strukturierten Persönlichkeiten hin, was in Übereinstimmung liegt mit der Vermutung über eine Prädisposition zur Anfälligkeit für rapide Änderungen in der Verfügbarkeit von Serotonin, wie sie in Abschnitt 4.2.2., Diskussion der Ergebnisse, geschildert wurde.

Wichtig zu beachten bei der Interpretation der Ergebnisse ist auch, daß der Testzeitraum sich teilweise über mehrere Wochen erstreckt hat (siehe 2.3., Versuchsdesign). Der intrazerebrale Serotoningehalt unterliegt aber sowohl circadianen wie auch saisonalen Schwankungen. Die Studie erstreckte sich von Ende September bis Mitte Dezember. Der Spiegel von 5-HT hat seinen höchsten Stand im Oktober/November und erreicht seinen Tiefstand im Dezember/Januar. Der Unterschied im zerebralen Gehalt an Serotonin besteht in bis zu dreihundert Prozent (Carlsson et al., 1980). Mögliche Veränderungen in der serotoninerge Neurotransmission und im Verhalten können also ihren Ursprung auch in der natürlichen saisonalen Schwankung des Spiegels haben und nicht in der künstlichen Manipulation durch den Tryptophandepletionstest.

5. Schlußfolgerungen

Die ermittelten Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen eines Tryptophandepletionstests auf die Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des AEPs weisen eindeutig auf eine Beeinflussung der Steigung des tangentialen Dipols hin. Allerdings erfolgt diese Beeinflussung nicht derart, wie es eine durch den TDT verminderte serotoninerge Aktivität erwarten lassen würde, sondern es tritt ein genau gegenteiliger Effekt auf: niedrige Tryptophanspiegel korrelieren mit einer niedrigen Intensitätsabhängigkeit.

Ob denn nun wirklich durch die Senkung der peripheren Verfügbarkeit des Serotoninvorläufers Tryptophan durch den TDT auch eine verminderte Neurotransmission erfolgt, ist nach gewissenhafter Durchsicht der zum momentanen Zeitpunkt erschienenen Literatur nicht eindeutig zu beantworten. Es scheint aber so zu sein, daß erst eine gewisse Prädisposition vorhanden sein muß, damit eine periphere Verknappung von Tryptophan zu einer gesenkten transmissiven serotoninerger Aktivität führt. Diese Disposition könnte in einer verminderten Aufnahme von Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke liegen, wie PET-Studien vermuten lassen (Agren et al., 1991; Agren und Reibring, 1994). Nur eine sehr drastische und rapide Änderung in der Verfügbarkeit könnte somit eine vorhandene Schwelle unterschreiten, die passiert werden muß, um eine registrierbare Änderung der Neurotransmission zu verursachen.

Warum die Depletion mit der Aminosäure-Mischung Moja qualitativ andere Effekte nach sich zog als die Gabe von der Mischung Young 50 kann anhand der Begrenztheit der erfaßten Parameter nicht beantwortet werden und bedarf weiterer Untersuchung.

Die wohl nur relative Spezifität der Intensitätsabhängigkeit des AEPs für das serotoninerge System und die Komplexität dieses Systems mögen zudem als Erklärung für das hier gewonnene Resultat dienen. Denn um von einer erhöhten Intensitätsabhängigkeit auf eine erniedrigte Aktivität im serotoninerger Transmittersystem schließen zu können, fehlen die direkten Beweise, die mit dieser Studie vielleicht hätten geliefert werden können. So aber kann sowohl eine lokal verminderte als auch erhöhte serotoninerge Transmission, ebenso wie eine Beeinflussung eines anderen Transmittersystems die gesteigerte Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols verursacht haben. Eine eindeutige Abgrenzung kann hier nicht erfolgen.

Mit der Studie von Lütkenhöner und Steinträger (1998) wird zudem die Entstehung des tangentialen Dipols im stark serotoninerger innervierten primären akustischen Kortex in Zweifel gezogen.

Ebenso verhält es sich bei der Überprüfung der Hypothese, daß eine aggressive, extrovertierte und impulsive Persönlichkeitsstruktur einer verminderten serotoninerger Neurotransmission zuzuordnen ist. Diese These scheint zu vereinfacht angesichts der mit anderen Systemen verwobenen und unter experimentellen Bedingungen nur schwer nachvollziehbaren Struktur und Funktionsweise des serotoninerger Neurotransmitter-

systems. Die Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale scheint aus oben genannten Gründen auch nicht das Mittel zu sein, mit dem eine solche Aussage zu verifizieren ist. Zu viele andere Beeinflussungsmöglichkeiten sind einer eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen geschaltet, als daß sie in einer derartigen Weise Verwendung finden könnte.

Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse weisen aber trotz ihrer Widersprüchlichkeit zu der vorherrschenden Meinung auch auf eine Beteiligung des serotoninergen Systems bei der Regulation aggressiven und impulsiven Verhaltens hin.

In Übereinstimmung mit anderen Studien ließ sich mit den vorliegenden Ergebnissen die Vermutung bestärken, daß in den beiden Hemisphären eine unterschiedliche Reizverarbeitung erfolgt, und damit auch für das serotoninerge System eine Seitenasymmetrie vorliegt. Hierbei scheint die rechte Hemisphäre anfälliger bzw. sensibler für Änderungen im serotoninergen Metabolismus zu sein.

Insgesamt spricht die hier durchgeführte Studie somit gegen die Verwendbarkeit der Intensitätsabhängigkeit der N1/P2-Komponente des AEPs als globalen biologischen Marker für die serotoninerge Neurotransmission.

6. Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, einen direkten Beweis für die Annahme zu erbringen, daß eine starke Intensitätsabhängigkeit der N1/P2- Komponente des AEPs und im besonderen des tangentialen Dipols durch eine erniedrigte serotoninerge Neurotransmission verursacht wird. Gleichzeitig konnte als klinisch relevanter Effekt die mögliche Verwendbarkeit der Intensitätsabhängigkeit als biologischer Marker für das Aktivitätsniveau des serotoninergen Systems getestet werden. Durch das Studiendesign wurde zusätzlich die Überprüfung des allgemein postulierten Zusammenhanges zwischen einer impulsiv-aggressiven Persönlichkeitsstruktur und einer hohen Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale als Nebenziel ermöglicht.

Mit Hilfe in ihrer Zusammensetzung verschiedener Aminosäure-Mischungen, die eine periphere Tryptophandepletion herbeiführen, sollte eine verminderte zentrale serotoninerge Neurotransmission erzielt werden.

Die Intensitätsabhängigkeit des AEPs an den Tagen mit verminderter Verfügbarkeit des einzigen Präkursors von Serotonin, der essentiellen Aminosäure Tryptophan, wurde im Vergleich zu einem Kontrolltag überprüft, an dem nur ein Placebo verabreicht worden war.

Dazu wurden 13 gesunde Probanden (7w, 6m) im Alter von 24-32 Jahren nach ausführlicher psychologischer Erfassung ihrer Persönlichkeitsstruktur einem doppelblinden, placebokontrolliertem Cross-over Studiendesign unterworfen, in dem jede Versuchsperson die Aminosäure-Mischung Young 50 bzw. 100 und Moja als Tryptophandepletionstest (TDT) neben einem Placebo erhielt.

Die Intensitätsabhängigkeit des AEPs am Kontrolltag wurde mit den bei der Voruntersuchung erhobenen Persönlichkeitsmerkmalen in Zusammenhang gesetzt.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit war eine positive Korrelation der Plasmatryptophanspiegels mit der Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols des N1/P2-Komplexes ($r=0,46$; $p<0,05$).

Dies steht im Widerspruch zu den bisher veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema. Ein Grund für dieses konträre Resultat mag eine durch den TDT nicht herbeigeführte Erniedrigung der zentralen serotoninergen transmissiven Aktivität sein.

Zudem wurden die meisten anderen Untersuchungen an Patienten, bei denen eine Störung im serotoninergen System von vornherein angenommen worden war, vorgenommen, was einen Hauptunterschied zu dieser Studie, die mit gesunden Probanden durchgeführt worden war, darstellt. Und ob bei normalen Probanden eine Tryptophandepletion es vermag, eine Erniedrigung serotoninerner Neurotransmission zu verursachen, bleibt fraglich.

Auch ist die Intensitätsabhängigkeit des AEPs wohl nicht ein rein spezifischer, sondern höchstens ein relativ spezifischer Parameter für die zentrale Aktivität serotoninerner Neurone. Sie kann also auch von anderen Transmittersystemen mit beeinflußt sein.

Mit der unterschiedlichen Ausprägung der Intensitätsabhängigkeit des AEPs in den Hemisphären ließ sich allerdings ein weiteres Indiz für eine funktionelle

Seitenasymmetrie in der Reizverarbeitung und wohl auch im serotoninergen Stoffwechsel finden.

Aber auch das Ergebnis, daß die Intensitätsabhängigkeit des radialen und tangentialen Dipols teilweise hochsignifikant negativ mit als eher aggressiv und impulsiv zu beurteilenden Eigenschaften korrelierte, widerspricht den bisherigen Studienergebnissen, nach der eine hohe serotoninerge Neurotransmission generell inhibierend auf das Verhalten wirke, und somit Aggressivität und Impulsivität bei Personen mit hoher Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale auftreten müßte. Zweifel, ob die Intensitätsabhängigkeit wirklich den geeigneten Parameter zur Beurteilung des Aktivitätsniveaus im serotoninerge System darstellt, lassen das Ergebnis weniger widersprüchlich erscheinen. Ebenso erfordert die Komplexität des Zusammenspiels vieler verschiedener Modulatoren wohl eine enger gefaßte Fragestellung, die auch andere Transmittersysteme, wie etwa das noradrenerge und dopaminerge, und Hormone, wie Testosteron oder Cortisol, mit einschließt.

Eine Beteiligung des serotoninergen Transmittersystems bei der Beeinflussung aggressiven und impulsiven Verhaltens läßt sich jedoch aus der Beobachtung vermuten, daß die Veränderung der Intensitätsabhängigkeit durch den Tryptophandepletionstest sich bei verschiedenen Persönlichkeitstypen anders verhielten. Neugierverhalten und Impulsivität zeigten eine signifikant negative Korrelation, mit der depletionsabhängigen Steigungsänderung (DSÄ), Schadensvermeidung dagegen eine signifikant positive.

Die Auswirkungen des TDT auf die Befindlichkeit und das Verhalten der teilnehmenden Probanden waren Themen einer anderen Arbeit (Sadigorsky, in Vorbereitung), ebenso wie die neuropharmakologischen Aspekte der Tryptophandepletion (Kewitz, in Vorbereitung).

Durch die hier vorgestellten Ergebnisse erfährt die Hoffnung, einen biologischen Marker für einen für die Genese vieler psychiatrischer Störungen wichtigen Neurotransmitter gefunden zu haben, der nicht invasiv ist und schnell Einzug in die klinische Routinediagnostik halten könnte, leider keinen Rückhalt. Zu viele Zweifel bestehen an der Aussagekraft und Spezifität dieses Funktionsparameters.

7. Literaturverzeichnis

Abbott FV, Etienne P, Franklin KBJ (1992) Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in the cold-pressor test in humans. *Psychopharmacology* 108: 60-66

Aghajanian GK (1995) Electrophysiology of Serotonin Receptor Subtypes and Signal Transduction Pathways. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 451-460

Agren H, Reibring L, Hartvig P, Tedroff J, Bjurling P, Hörnfeldt K, Andersson Y, Lundqvist H, Langström B (1991) Low brain uptake of L-[11C]-hydroxytryptophan in major depression: a positron emission tomography study on patients and healthy volunteers. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 83: 449-455

Agren H, Reibring L (1994) PET Studies of Presynaptic Monoamine Metabolism in Depressed Patients and Healthy Volunteers. *Pharmacopsychiatry* 27: 2-6

Altenmüller EO (1993), Psychophysiology and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Hrsg.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. 3rd Edition: 597-613

Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM (1995) Anatomy, Cell Biology, and Plasticity of the Serotonergic System. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 443-449

Baumann P (1985) Transport Systems and Enzymes Involved in the Metamorphosis of Tryptophan into Serotonin. *Pharmacopsychiatry* 18 (188-192)

Baumgarten HG, Lachenmayer L (1985) Anatomical Features and Physiological Properties of Central Serotonin Neurons. *Pharmacopsychiatry* 18: 180-187

Beck AT, Steer RA (1984) Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *Journal of Clinical Psychology* 40(6): 1365-67

Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN (1994) Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 51(9): 687-697

Berger H (1938) *Das Elektroencephalogramm des Menschen*. Nova Acta Leopoldina, Halle

Biggio G, Fadda F, Fanni F, Tagliamonte A, Gessa GL (1974) Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by a tryptophan-free diet. *Life Science* Vol. 14: 1321-1329

- Blenner JL, Yingling CD (1993) Modality Specificity of Evoked Potential Augmenting/Reducing. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 88(2): 131-142
- Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL, Bronen RA, Krystal JH, Duncan J, Rich D, Price LH, Malison R, Dey H, Soufer R, Charney DS (1997) Positron Emission Tomography Measurement of Cerebral Metabolic Correlates of Tryptophan Depletion- Induced Depressive Relapse. *Archives of General Psychiatry* 54: 364-374
- Brown RM, Crane AM, Goldman PS (1979) Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Research* 168(1): 133-150
- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK (1982) Aggression, Suicide, and Serotonin: Relationship to CSF Amine Metabolites. *American Journal of Psychiatry* 139(6): 741-746
- Brown GL, Linnoila MI (1990) CSF Serotonin Metabolite (5-HIAA) Studies in Depression, Impulsivity and Violence. *Journal of Clinical Psychiatry* 51(4): 31-41
- Buchsbaum MS, Pfefferbaum A (1971) Individual differences in stimulus intensity response. *Psychophysiology* 8: 600-611
- Buddecke E (1989) *Grundriß der Biochemie: für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften*. De Gruyter, Berlin, New York. 8. Auflage: 76-79, 379- 381
- Campbell MJ, Lewis DA, Foote SL, Morrison JH (1987) Distribution of cholin acetyltransferase-, serotonin-, dopamine-b-hydroxylase-, tyrosin-hydroxylase-immunoreactive fibers in monkey primary auditory cortex. *Journal of Comparative Neurology* 261: 209-220
- Carillo-de-la-Pena MT (1992) ERP Augmenting/Reducing and Sensation Seeking: A Critical Review. *International Journal of Psychophysiology* 12(3): 211-220
- Carlsson A, Svennerholm L, Winblad B (1980) Seasonal and Circadian Monoamine Variations in Human Brains Examined Post Mortem. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 61(279): 75-83
- Celesia GG, Grigg MM (1993) Auditory Evoked Potentials. . In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Hrsg.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. 3rd Edition: 797-815
- Chen Shih J, Chen KJS, Gallaher TK (1995) Molecular Biology of Serotonin Receptors. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 407-414

- Clauß G, Ebner H (1977) Grundlagen der Statistik. Verlag Harri Deutsch; Thun, Frankfurt/Main
- Cleare AJ, Bond AJ (1995) The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology* 118: 72-81
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svracik DM, Wetzel RD (1994) The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use. Center for Psychobiology of Personality, Washington University; St. Louis, Missouri
- Conolly JF, Gruzelier JH (1982) Amplitude and latency changes in the visual evoked potential to different stimulus intensities. *Psychophysiology* 24: 375-425
- Cowen PJ (1996) The serotonin hypothesis: Necessary but not sufficient. In: Feighner JP, Boyer WF (Hrsg.) *Selektive Serotonin Re-Uptake Inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice*. John Wiley & Sons Ltd; 2nd Edition: 63-86
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry* 47(5): 411-418
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR, Charney DS (1994) Serotonin and the Neurobiology of Depression. Effects of Tryptophan Depletion in Drug-Free depressed Patients. *Archives of General Psychiatry* 51(11): 865-874
- Demisch L, Rüter E (1987) Neurobiologische Aspekte von L-Tryptophan, Serotonin und verwandten Indolaminen. In: Demisch L (Hrsg.) *Therapie mit Präkursoren: Tryptophan, Serotonin und Indolderivate*. Zuckschwerdt; München; Bern; Wien; San Francisco: 45-63
- Demling J, Langer K, van Sprang A (1987) Plasmatryptophan und suizidales Verhalten. In: Demisch L (Hrsg.) *Therapie mit Präkursoren: Tryptophan, Serotonin und Indolderivate*. Zuckschwerdt; München; Bern; Wien; San Francisco: 81-90
- De Munck JC, Spekreijse H (1989) The Effect of Source Extension on the Location and Components of the Equivalent Dipole. In: Maurer K (Hrsg.) *Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials*. Springer-Verlag; Berlin; Heidelberg: 141-146
- Dierks T (1994) Intrazerebrale Generatoren elektrischer Hirntätigkeit bei endogenen Psychosen, degenerativen Demenzen und unter psychopharmakologischen Einfluß. *Habilitationsschrift, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main*
- Eysenck SBG, Eysenck HJ (1990) A crosscultural study of IVE. *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* 11: 209-213

- Fender DH (1987) Source Localisation of Brain Electrical Activity. In: Gevins A, Remond A (Hrsg.) *Methods of Analysis of Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook* (revised series, Vol. 1). Elsevier Science Publishers: 355-403
- Fernstrom JD (1974) Modification of Brain Serotonin by the Diet. *Annual Review of Medicine* 25: 1-8
- Fernstorm JD (1977) Effects of the Diet on Brain Neurotransmitters. *Metabolism*, Vol. 26, No. 2: 64-76
- Gessa GL, Biggio G, Fadda F, Corsini GU, Tagliamonte A (1974) Effect of the oral administration of tryptophan-free amino acid mixtures on serum tryptophan, brain tryptophan and serotonin metabolism. *Journal of Neurochemistry* Vol. 22: 869-870
- Gessa GL, Biggio G, Fadda F, Corsini GU, Tagliamonte A (1975) Tryptophan-free diet: a new means for rapidly decreasing brain tryptophan, content and serotonin synthesis. *Acta Vitaminologica Enzymologica* 29(1-6): 72-78
- Giard MH, Perrin F, Echallier JF, Thevenet M, Froment JC, Pernier J (1994) Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 92(3): 238-252
- Gibbons JL, Barr GA, Bridger WH, Leibowitz SF (1979) Manipulations of dietary tryptophan: effects on mouse killing and brain serotonin in the rat. *Brain research* 169(1): 139-153
- Glennon RA, Dukat M (1995) Serotonin Receptor Subtypes. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation in Progress*. Raven Press, Ltd; New York: 415-429
- Goddard AW, Charney DS, Germaine M, Woods SW, Heninger GR, Krystal JH, Goodman WK, Price LH (1995) Effects of tryptophan depletion on responses to yohimbine in healthy subjects. *Biological Psychiatry* 38(2): 74-85
- Goethe JW (1986) *Faust - Der Tragödie erster Teil*, Philipp Reclam jun. GmbH & Co., Stuttgart
- Hänsgen KD, Merten T (1994) *Hogrefe Testsystem. Bd. 1. Systemhandbuch*. Hogrefe-Verlag für Psychologie; Göttingen; 1. Auflage
- Haier RJ, Robinson DL, Braden W, Williams D (1984) Evoked Potential Augmenting-Reducing and Personality Differences. *Personal Individual Differences* 5: 293-301
- Hamann KF (1990) Untersuchungen des Ohres. In: Ganz H (Hrsg.) *Lehrbuch Hals-Nasen-Ohren Heilkunde*. Walter de Gruyter; Berlin, New York: 15-36
- Hampel R, Selg H (1975) FAF - Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren. Handanweisung. Verlag für Psychologie; Dr. C.J. Hogrefe; Göttingen

- Hari R, Pelizzone M, Mäkelä JP, Hällström J, Leinonen L, Lounasmaa OV (1987) Neuromagnetic response of the human auditory cortex to on- and offsets of noise-bursts. *Audiology* 26: 31-43
- Harms V (1992) *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*; Harms Verlag; Kiel; 6. Auflage
- Hegerl U, Prochno I, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B (1989) Sensation Seeking and Auditory Evoked Potentials; *Biological Psychiatry* 25: 179-190
- Hegerl U, Juckel G (1993) Intensity dependence of Auditory Evoked Potentials as an Indicator of Central Serotonergic Neurotransmission: A New Hypothesis. *Biological Psychiatry* 33: 173-187
- Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski M (1994) Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *International Journal of Psychophysiology* 17: 1-13
- Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski M (1995a) Sensory cortical Processing and the Biological Basis of Personality. *Biological Psychiatry* 37: 462-472
- Hegerl U, Lipperheide K, Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H (1995b) Antisocial Tendencies and Cortical Sensory-Evoked Responses in Alcoholism. *Alcoholism: clinical and Experimental Research* 19(1): 31-36
- Hegerl U, Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H (1996) Serotonergic ethanol effects and auditory evoked dipole activity in alcoholic and healthy subjects. *Psychiatry Research* 63(1): 47-55
- Helmholtz H (1853) Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch elektrischen Versuche. *Annalen der Physik und Chemie* 89: 211-233
- Homma S, Musha T, Nakajima Y, Okamoto Y, Blom S, Flink R, Hagbarth KE, Moström U (1994) Location of electric current sources in the human brain estimated by the dipole tracing method of the scalp-skull-brain (SS) head model. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 91: 374-382
- Jacobs BL, Fornal CA (1995) Serotonin and Behavior - A General Hypothesis. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation in Progress*. Raven Press, Ltd; New York: 461-469
- Janke W, Debus G (1978) *Die Eigenschaftswörterliste EWL - Eine mehrdimensionale Methode zur Beschreibung von Aspekten des Befindens*. Handanweisung. Verlag für Psychologie; Dr. C.J. Hogrefe; Göttingen
- Jasper HH (1958) The Ten Twenty electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 10: 371-375

- Jones RS (1982) Tryptamine: A Neuromodulator or Neurotransmitter in Mammalian Brain? *Progress in Neurobiology* 19(1-2): 117-139
- Juckel G, Hegerl U, Rao ML, Müller-Oerlinghausen B (1991) Effect of fluvoxamine on auditory evoked potentials in patients with major depression and in healthy volunteers. *Biological Psychiatry* 29: 366
- Juckel G, Frota A, Gallinat J, Schmidt G, Rommelspacher H, Hegerl U (1994) Auditory-Evoked Dipole Source Activity as Indicator of Withdrawal Severity in Alcoholic Patients. *Pharmacopsychiatry* 27: 79-81
- Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hegerl U (1995) The Tridimensional Personality Questionnaire and the Intensity Dependence of Auditory Evoked Dipole Source Activity. *Biological Psychiatry* 37: 311-317
- Juckel G, Csepe V, Molnar M, Hegerl U, Karmos G (1996) Intensity Dependence of Auditory Evoked Potentials in Behaving Cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 100(6): 527-537
- Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G (1996b) Auditory Evoked Potentials as Indicator of Brain Serotonergic Activity - First Evidence in Behaving Cats. *Biological Psychiatry* 41(12): 1181-95
- Kahle W (1991) *Taschenatlas der Anatomie Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*. Thieme; Stuttgart; New York; 6. Auflage
- Kewitz M, Dissertation an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main in Vorbereitung.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth C (1988) The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 70(6): 499-509
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) *Das Stait-Trait-Angstinventar*. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. Beltz Test; Weinheim
- Lehmann D (1987) Principles of Spatial Analysis. In: Gevins A, Remond A (Hrsg.) *Methods of Analysis of Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook (revised series, Vol. 1)*. Elsevier Science Publishers : 309-354
- Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Morrison JH (1986) The Monoaminergic Innervation of the Primate Cortex. *Human Neurobiology* 5: 181-188
- Lopes da Silva FH, Van Rotterdam A (1993) Biophysical Aspects of EEG and Magnetoencephalogram Generation. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Hrsg.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. 3rd Edition: 78-91

Lopes da Silva FH (1993a) Event-related Potentials: Methodology and Quantification. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Hrsg.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. 3rd Edition: 763-772

Lopes da Silva FH (1993b) EEG Analysis: Theory and Practice. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Hrsg.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. 3rd Edition: 763-772

Lopez-Ibor Jr J (1988) The Involvement of Serotonin in Psychiatric Disorders and Behaviour. *British Journal of Psychiatry* 153 (suppl. 3): 26-39

Lütkenhöner B (1992) Möglichkeiten und Grenzen der neuromagnetischen Quellenanalyse. Habilitationsschrift; Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Lütkenhöner B, Steinträger O (1998) High-Precision Neuromagnetic Study of the Functional Organization of the Human Auditory Cortex. *Audiology and Neuro-Otology* 3: 191-213

Lukas JH, Siegel J (1977) Cortical mechanisms that augment or reduce evoked potentials in cats. *Science* 198: 73-75

Lukas JH, Mullins LF (1983) Auditory augmenting-reducing and sensation seeking. *Psychophysiology* 20: 457-458 (Abstract)

Lukas JH, Mullins LF (1985) Auditory augmenters are sensation seekers and perform better under high workload. *Psychophysiology* 22: 580-581 (Abstract)

Lukas JH (1987) Human augmenting-reducing and sensation seeking. *Psychophysiology* 19: 333-334

Maes M, Meltzer HY (1995) The Serotonin Hypothesis of Major Depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 933-944

Mann JJ (1995) Violence and Aggression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 1919-1928

Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Cooper TB, Mintun MA (1996) Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *American Journal of Psychiatry* 153 (2): 174-182

Marsden CA (1996) The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. In: Feighner JP, Boyer WF (Hrsg.) *Selektive Serotonin Re-Uptake Inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice*. John Wiley & Sons Ltd; 2nd Edition: 1-33

Maurer K (1988) Akustisch Evozierte Potentiale. In: Maurer K; Evozierte Potentiale: Atlas mit Einführung. Enke; Stuttgart: 1-46

McMenamy RH, Oncley JL (1958) The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *Journal of Biological Chemistry* 233: 1436-1447

Meltzer HY, Arora RC (1991) Platelet serotonin studies in affective disorders: evidence for a serotonergic abnormality. In Sandler M, Coppen A, Harnett S (Hrsg.) 5-hydroxytryptamine in psychiatry: a spectrum of ideas. Oxford University Press, New York: 50-89

Meltzer HY, Lowy MT (1987) The Serotonin Hypothesis of Depression. In: Meltzer HY (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 3rd Generation of Progress*. Raven Press; New York: 513-526

Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC, Collins D, Davis CM, Cherek DR (1996) Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males. *Psychopharmacology* 126(2): 97-103

Moja EA, Moja DM, Gessa GL, Castoldi D, Assereto R, Tofanetti O (1988) Decrease in plasma tryptophan after tryptophan-free amino acid mixtures in man. *Life Science* 42: 1551-1556

Morrison JH, Foote SL (1986) Noradrenergic and Serotonergic Innervation of Cortical, Thalamic, and Tectal Visual Structures in Old and New World Monkeys. *The Journal of Comparative Neurology* 243: 117-138

Mühlbauer HD (1985) Human Aggression and the Role of Central Serotonin. *Pharmacopsychiatry* 18: 218-221

Mullins LF, Lukas JH (1985) Auditory augmenters are sensation seekers - if they attend the stimuli. *Psychophysiology* 21: 589 (Abstract)

Murphy DL, Mueller EA, Garrick Noradrenalin, Aulakh CS (1986) Use of Serotonergic Agents in the Clinical Assessment of Central Serotonergic Function. *Journal of Clinical Psychiatry* 47(4): 9-15

Näätänen R, Picton T (1987) The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology* 24(4): 375-425

Nakasato N, Seki K, Kawamura T, Fujita S, Matani A, Fujiwara S, Yoshimoto T (1994) Whole head measurement of auditory evoked magnetic field using a MR-linked helmet shaped MEG system. *Brain and Nerve* 46(7): 632-637

Neumeister A, Prakash-Rieder N, Hesselmann B, Tauscher J, Kasper S (1997a) Der Tryptophandepletionstest - Grundlagen und klinische Relevanz. *Der Nervenarzt* 68: 556-562

Neumeister A, Prakasch-Rieder N, Hesselmann B, Rao ML, Glück J, Kasper S (1997b) Effects of Tryptophan Depletion on Drug-Free Patients with Seasonal Affective Disorder During a Stable Response to Bright Light Therapy. *Archives of General Psychiatry* 54: 133-138

Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Process of National Academic Science USA* 94 (10): 5308-5313

Ollat H, Parvez H, Parvez S (1988) Alcohol and central neurotransmission. *Neurochemistry International* 13: 275-300

Paige SR, Fitzpatrick DF, Kline JP, Balogh SE, Hendricks SE (1994) Event-Related Potential Amplitude/Intensity Slopes Predict response to Antidepressants. *Neuropsychobiology* 30: 197-201

Pantev C, Gallen C, Hampson S, Buchanan S, Sobel D (1991) Reproducibility and Validity of Neuromagnetic Source Localization Using a Large Array Biomagnetometer. *American Journal of EEG Technology* 31: 83-101

Pantev C (1992) Untersuchungen des auditorischen Kortex mittels Quellenanalyse evozierter Magnetfelder. *Habilitationsschrift; Westfälische Wilhelms-Universität Münster*

Papanicolaou AC, Rogers AL, Baumann S, Saydjari C, Eisenberg HM (1990) Source localization of two evoked magnetic field components using two alternative procedures. *Experimental Brain Research* 80: 44-48

Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ (1994) Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 33 (3-4): 575-588

Pastelak-Price C (1983) Das internationale 10-20-System zur Elektrodenplatzierung: Begründung, praktische Anleitung zu den Meßschritten und Hinweise zum Setzen der Elektroden. *EEG-Labor* 5: 49-72

Perez-Cruet J, Chase TN, Murphy DL (1974) Dietary regulation of brain tryptophan metabolism by plasma ratio of free tryptophan and neutral amino acids in humans. *Nature* 248: 693-695

Petrie A (1960) Some psychological aspects of pain and the relief of suffering. *Annual of New York Academic Science* 86: 13-27

Picton T, Hillyard S, Krausz H, Galambos R (1974) Human Auditory Evoked Potentials: Evaluation of Components. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 36: 179-190

- Pihl RO, Young SN, Harden P, Plotnick S, Chamberlain B, Ervin FR (1995) Acute effect of altered tryptophan levels and alcohol on aggression in normal human males. *Psychopharmacology* 119(4): 353-360
- Pineda JA, Holmes TC, Foote SL (1991) Intensity-amplitude relationships in monkey event-related potentials: parallels to human augmenting-reducing responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 78(6): 456- 465
- Prescott J, Connolly JF, Gruzelier JH (1984) The Augmenting/Reducing Phenomenon in the Auditory Evoked Potential. *Biological Psychology* 19(1): 31-44
- Rolf LH (1987) Serotonin als Neurotransmitter. In: Demisch L (Hrsg.) *Therapie mit Präkursoren: Tryptophan, Serotonin und Indolderivate*. Zuckschwerdt; München; Bern; Wien; San Francisco: 18-33
- Roth WT, Ford JM, Pfefferbaum A, Elbert TR (1995) Methodological Issues in Event-Related Brain Potential and Magnetic Field Studies. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 895-910
- Sadigorsky S, Dissertation an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main in Vorbereitung.
- Salomon RM, Miller HL, Delgado PL, Charney D (1993) The use of tryptophan depletion to evaluate central serotonin function in depression and other neuropsychiatric disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 8 (Suppl. 2): 41-46
- Salomon RM, Miller HL, Krystal JH, Heninger GR, Charney D (1997) Lack of behavioral effects of monoamine depletion in healthy subjects. *Biological Psychiatry* 41 (1): 58-64
- Sanders-Bush E, Canton H (1996) Serotonin Receptors - Signal Transduction Pathways. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. Raven Press; New York: 431-441
- Scarpa Scerbo A, Kolko DJ (1994) Salivatory Testosterone and Cortisol in Disruptive Children: Relationship to Aggressive, Hyperactive, and Internalizing Behavior. *Journal of the American Academy of Children and Adolescent Psychiatry* 33(8): 1174-84
- Scheid W (1983) Elektrodiagnostische Verfahren. In: *Lehrbuch der Neurologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 5. Auflage: 75-78
- Schenkmezger P, Hodapp V, Spielberger CD (1992) *Das State-Trait-Argerausdrucksinventar STAXI: Handbuch*. Verlag Hans Huber; Bern, Göttingen, Toronto; 1.Auflage
- Scherg M, Von Cramon D (1985) Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 62 (1): 32-44

Scherg M, Von Cramon D (1986) Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 65 (5): 344-60

Scherg M (1990) Fundamentals of dipole source potential analysis. In: Grandori F, Hoke M, Romani GL (Hrsg.) *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials (Advances in Audiology 6)*. Karger; Basel: 40-69

Scherg M, Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electrical source analysis. In: Brunia C. H. M., Mulder G., Verbaten M. N. (Hrsg.) *Event-Related Brain Research (EEG-suppl. 42)*. Amsterdam; Elsevier: 24-37

Schiebler TH, Schmidt W (Hrsg.) (1991) *Anatomie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona. 5. Auflage

Schmidt RF (1990) Integrative Leistungen des Zentralnervensystems. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona; 24. Auflage: 133-175

Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin FR (1987) A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology* 91: 451-457

Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349 (9056): 915-919

Speckmann EJ, Elger CE (1993) Introduction to the Neurophysiological Basis of the EEG and DC Potentials. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Hrsg.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo. 3rd Edition: 15-26

Stanley M, Stanley B (1990) Postmortem Evidence for Serotonin's Role in Suicide. *Journal of Clinical Psychiatry* 51:4 (Suppl): 22-28

Tollefson GD (1991) Anxiety and alcoholism: a serotonin link. *British Journal of Psychiatry (Suppl.)* 12: 34-39

Trulsson ME (1985) Dietary Tryptophan does not alter the Function of Brain Serotonin. *Life Science* 37: 1067-1072

Valzelli L, Bernasconi S, Garattini S (1981) p-Chlorophenylalanine-induced muricidal aggression in male and female laboratory rats. *Neuropsychobiology* 7(6): 315-320

Vergnes M, Kempf E (1981) Tryptophan deprivation: effects on mouse killing and reactivity in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 14 (Suppl. 1): 19-23

Viell B (1987) Pharmakokinetische Aspekte von Tryptophan - 7 Fragen. In: Demisch L (Hrsg.) Therapie mit Präkursoren: Tryptophan, Serotonin und Indolderivate. Zuckschwerdt; München; Bern; Wien; San Francisco: 3-17

Viell B, Vestweber KH, Krause B (1988) Analysis of 5-OH-indoles in human gut biopsy tissues by reversed-phase high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 6: 939-944

Virkkunen M (1994) CSF Biochemistries, Glucose Metabolism, and Diurnal Activity Rhythms in Alcoholics, Violent Offenders, Fire Setters, and Healthy Volunteers. *Archives of General Psychiatry* 51(1): 51-56

Von Knorring L, Johansson F (1980) Changes in the augmenter-reducer tendency and in pain measures as a result of treatment with a serotonin-reuptake inhibitor – zimeldine. *Neuropsychology* 6(6): 313-318

von Knorring L, Perris C (1981) Biochemistry of the augmenting-reducing response in visual evoked potentials. *Neuropsychobiology* 7(1): 1-8

Weber E (1986) Grundriß der Biologischen Statistik. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 9.Auflage

Yamamoto T, Williamson SJ, Kaufman L, Nicholson C, Llinas R (1988) Magnetic localization of neuronal activity in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 85(22): 8732-8736

Young SN, Gauthier S (1981) Effect of tryptophan administration on tryptophan, 5-hydroxyindolacetic acid and indolacetic acid in human lumbar and cerebrospinal fluid. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 44: 323-327

Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR (1985) Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87: 173-177

Young SN, Ervin FR, Pihl RO, Finn P (1989) Biochemical aspects of tryptophan depletion in primates; *Psychopharmacology* 98: 508-511

Young SN (1993) The use of diet and dietary components in the study of factors controlling affect in humans: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 18 (5): 235-244

Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, Price LH (1993) Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76 (5): 1160-1164

Zuckerman M (1990) The Psychophysiology of Sensation Seeking. *Journal of Personality* 58(1): 313-345

Zuckerman M (1991) *Psychobiology of Personality*. Cambridge University Press, Cambridge