

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Naber

Einfluss der SSRI auf die Emotionsverarbeitung unter Berücksichtigung des 5-HTT Polymorphismus

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Laura Dragoi

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.07.2012

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K. Wiedemann

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Kellner

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Härter

Teile dieser Arbeit wurden bereits in dem Artikel „Decreased recognition of negative affect after selective serotonin reuptake inhibition is dependent on genotype.“ von Hinkelmann K, Dragoi L, Gompf J, Muhtz C, Demiralay C, Yassouridis A, Wiedemann K, Kellner M. publiziert. Der Artikel erschien in: Psychiatry Research, 2010 May 30; 177(3): 354-7, Epub 2010 Apr 8.

1. Einleitung.....	5
1.1 Historischer Überblick.....	5
1.2. Induktion und Messen von Emotionen	8
1.3. Beeinflussung der Mimik und der Emotionsverarbeitung durch Psychopharmaka.....	11
1.4. Serotonerges System, Serotonin-Transporter und seine Rolle in Entstehung und Therapie der Depression.....	15
1.5. Assoziation des 5-HTTLPR-Polymorphismus mit Depression	18
1.6. Serotonin und kognitive Funktionen.....	21
1.7. Arbeitshypothese	24
2. Methode	25
2.1. Probanden	25
2.2. Neuropsychologie	26
2.3. EMG – Untersuchung	29
2.4. Untersuchungsdesign	31
2.5. Emotionsauslösende Stimuli.....	32
2.6. Statistik	36
3. Ergebnisse.....	37
3.1. Probanden	37
3.2. Neuropsychologie	38
3.3. Subjektive Bewertung der Bilder.....	38
3.5. Ergebnisse der Durchführung der Differentiellen Affektskala	52
3.6. Ergebnisse der EMG-Messung	53
4. Diskussion.....	71
4.1. Ergebnisse der Neuropsychologie.....	71
4.2. Ergebnisse der subjektiven Bewertung der Bilder.....	72
4.3. Ergebnisse EMG	74
4.4. Erkennen der in der Mimik dargestellten Emotionen	81
5. Zusammenfassung	84
Literaturverzeichnis	86
Danksagung	95
Lebenslauf	96
Eidstattliche Erklärung	98

1. Einleitung

Störungen des Affektes und der Emotionsverarbeitung sind wichtiger Teil der klinischen Symptomatik unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen. Forschung auf diesem Gebiet erlaubt ein besseres Verständnis emotionalen Handelns und hilft die Frage zu beantworten, welche Bedeutung die Emotionsverarbeitung in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer psychiatrischen Störung hat. Aus bisherigen Studien geht hervor, dass eine Modulation der Emotionsverarbeitung durch Psychopharmaka möglich ist – über welchen Mechanismus, und wie genau dies als therapeutischer Ansatz genutzt werden kann, ist Gegenstand weiterer Forschung.

1.1. Historischer Überblick

Die Diskussion über Emotionen hatte lange Zeit ihren Platz in der Moralphilosophie (Ethik), da der Begriff „Gefühl“ zum Teil mit Moral gleichgesetzt wurde. Nach Verselbstständigung der Psychologie als Einzelwissenschaft im 19. Jahrhundert wurden psychologische Theorien zu dem Thema neu formuliert, die oft an tradierte Ansätze anknüpften (Schönpflug 2000). Dabei machten sich Schwierigkeiten in der Entwicklung einer genauen Definition und in der Begriffsabgrenzung bemerkbar, was zu der Formulierung unterschiedlicher Theorien führte.

Kognitionstheoretische Ansätze schreiben kognitiven Prozessen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Emotionen zu, dass heißt, Emotionen sind Folgen kognitiver Analysen. Die Bewertungshypothese geht davon aus, dass die Entstehung einer Emotion entscheidend von der Einschätzung des auslösenden Ereignisses abhängt, während Bewältigungsansätze die Bedeutung der Effizienz eigener Bewältigungsstrategien im Umgang mit belastenden Situationen hervorheben (Schmidt-Azert 1996).

Eine Gegenposition hierzu ist die DET = differential emotions theory (engl.: differenzielle Emotionstheorie). Izard (Izard 1992) beschreibt, dass Emotionen ein Gefühl sind, welches direkt aus der neuronalen Erregung entsteht und bewusste und

unbewusste Kognition beeinflusst, jedoch ist Kognition eine Folge und kein Bestandteil der Emotion (Buck 1980).

Jede Emotion ist begleitet von einer physiologischen Erregung. Nach der James-Lange Theorie führt die Wahrnehmung von körperlicher Veränderung als Antwort auf einen Reiz erst zur Entstehung einer Emotion: „we feel sorry because we cry, angry because we strike, afraid because we tremble, and not that we cry, strike, tremble because we are sorry, angry or fearful, as the case may be.“ (James 1890). Im gleichen Sinne könnten die Ergebnisse einiger modernerer Studien interpretiert werden in denen nachgewiesen wurde, dass die mimische Darstellung bestimmter Emotionen zu einer Wahrnehmung derselben führt (P. Ekman 1992b; P. Ekman u. a. 1983f), was jedoch nicht einheitlich akzeptiert wird.

Evolutionstheoretische Ansätze mit der Frage nach dem „Warum“ eine Emotion phylogenetisch entstanden ist, haben in Charles Darwin ihren wohl bekanntesten Vertreter. 1872 veröffentlichte Darwin sein Buch „The Expression of Emotions in Man and Animals“, in der deutschen Übersetzung „Der Ausdruck der Gemüthsbewegungen bei dem Menschen und den Thieren“ (Darwin 1877). Obwohl die im ersten Kapitel dargestellten verwendeten Forschungsmethoden die heutigen Standards nicht mehr erfüllen, finden seine Thesen immer noch Bestätigung. Vor einem evolutionstheoretischen Hintergrund erklärt er Ausdruck – also Mimik, Gestik, Körperhaltung, physiologische Prozesse – als durch Kognition ausgelöst und der Kommunikation dienend. Er ist angeboren und universell, hat Gemeinsamkeiten mit dem tierischen Emotionsausdruck, kann jedoch sekundär durch gelernte Konventionen modifiziert werden.

Zu Darwins modernen Verfechtern zählt auch Paul Ekman. Bereits Ende der 60er Jahre beschrieb er die überkulturellen Elemente in der Mimik (P. Ekman u. a. 1969g). Kritiken, dass die universalen Ausdrucksformen erlernt seien, widerlegte er mit Untersuchungen an einer damals noch isolierten und dadurch Bildmedien nicht ausgesetzter Population aus Papua Neu-Guinea (P. Ekman 1971).

Zudem postulierte Ekman die Existenz einer begrenzten Anzahl von Basisemotionen, die sich durch einen ganz bestimmten angeborenen mimischen Ausdruck kennzeichnen, der jedoch willentlich kontrolliert werden kann. Diese Basisemotionen sind nach Ekman Freude, Ärger, Trauer, Ekel, Furcht, Überraschung. In späteren Publikationen (P. Ekman 1994a) definierte er Basisemotionen näher: Alle Emotionen werden als Basisemotionen verstanden, wenn der Ausdruck „Basis“ auf die Bedeutung der Evolution in der Herausbildung derer Eigenschaften und derer Funktionen hinweist. Das Konzept einer Familie von Emotionen, die ähnliche affektive Zustände zusammenfassen, wurde eingeführt. Dabei charakterisiert sich jede Emotionsfamilie durch ein evolutionsgeschichtlich entstandenes Hauptthema und erlernte Variationen.

Ekman's Theorie der universellen Basisemotionen wurde jedoch häufig in Frage gestellt. Ortony und Turner (Ortony & Turner 1990) kritisierten das Konzept der Basisemotionen allgemein: sowohl die Theorien, die manche Emotionen als Grundemotionen, also nicht weiter in andere Emotionen zerlegbar sehen, als auch Theorien, die sich auf biologische Argumente stützen. Die Assoziation charakteristischer mimischer Ausdrücke mit bestimmten Emotionen wird von ihnen nicht als Beweis für die Existenz von Basisemotionen angesehen; ein bestimmter Gesichtsausdruck sei weder notwendige, noch hinreichende Bedingung für eine Emotion.

Averill (Averill 1995) argumentierte, dass das Konzept der Basisemotionen in der Psychologie soviel Sinn mache wie ein Konzept der Basistiere in der Zoologie oder ein Konzept der Basiskrankheiten in der Medizin - es seien nämlich gewisse Charakteristika der Emotionen, nicht die Emotionen an sich, die „basic“ genannt werden könnten.

Schwierigkeiten machte auch die genaue Abgrenzung des Begriffes der Universalität. In einem 1994 publizierten Review erläuterte Russel (Russell 1994) die Probleme der Methodik in den bis dahin durchgeführten Studien zum Thema universelle Basisemotionen – im Vordergrund steht dabei die semantische Abhängigkeit der in den meisten Studien erhobenen Daten.

Mittels einer EEG-Registrierung bei einer Gruppe von Probanden während so genannter Imaginationsübungen, in denen eigene negative und freudige Erlebnisse unter Anleitung

wieder nacherlebt wurden, gelang es Machleidt (Machleidt u. a. 1989) seine Theorie über die Existenz von fünf Grundgefühlen – Hunger, Angst, Aggression/Schmerz, Trauer und Freude – empirisch zu untermauern. Diese seien cortical nicht lokalisierbar, charakterisieren sich jedoch durch spezifische Muster im EEG. Gefühle sind nach Machleidt in unterschiedlicher Intensität und Qualität immer vorhanden, man kann sie nicht „abschalten“, sie müssen nicht durch Aktivierung erst entstehen. Sie liegen als reine Gefühle oder als Mischgefühle vor, wobei die Interferenzen unter den Gefühlen in allen Abstufungen erfolgen. Ausgehend von diesen empirischen Untersuchungen (Machleidt u. a. 1989) beschreiben Wolf und Machleidt (Wolf & Machleidt 1993) fünf Grundgefühle – Hunger, Angst, Aggression/Schmerz, Trauer und Freude.

1.2. Induktion und Messen von Emotionen

Um Emotionen messen zu können, müssen diese experimentell ausgelöst werden. Dazu wurden unterschiedliche Verfahren entwickelt. Hierzu zählen das Lesen selbstbezogener Aussagen, Musik, Geschichten oder Filmaufnahmen, Imagination, soziale Interaktion und das bewusste Manipulieren der Mimik. Nach Westermann, Spies et al (Westermann u. a. 1996) scheint die Präsentation von Filmaufnahmen und Geschichten am besten geeignet, um sowohl positive als auch negative Emotionen zu induzieren.

Lang et al entwickelten 1988 – und perfektionierten im Verlauf - das International Affective Picture System, eine Reihe von 240 Dias die systematisch in Valenz und Erregung variieren (Lang & M. M. Bradley 2008).

Hamm und Vaitl (Hamm & Vaitl 1993) stellten eine standardisierte und normative Serie visueller Reize zur Induktion emotionaler Reaktionen vor und validierten diese für alle drei Reaktionsebenen: die verbale Äußerung über emotionales Erleben, das motorisch-expressive Verhalten und die vegetativen Veränderungen. Das emotionale Erleben wurde anhand dreier Dimensionen beschrieben – Valenz, Erregung und Dominanz, wobei die Dominanzdimension hoch mit den anderen beiden Gefühlsdimensionen korreliert. Es zeigte sich, dass sowohl mimische Reaktionen mit den subjektiv erlebten

Valenzeindrücken kovariieren, als auch phasische Hautleitwertveränderungen mit subjektiven Erregungserscheinungen korrelieren.

Es gab unterschiedliche Ansätze zur Messung und Quantifizierung der mimischen Reaktionen.

1978 entwickelten Ekman und Friesen das Facial Action Coding System oder FACS (P. Ekman & W. Friesen 1978d) - ein Kategoriensystem, das zur Kodierung aller visuell unterscheidbaren Gesichtsbewegungen dient. Die Mess- bzw. Beobachtungseinheit ist das Action Unit = AU, zusammengestellt aus der Aktivität einer Gruppe von Muskeln, die unabhängig voneinander innerviert werden. Damit können Photos oder Filmaufnahmen kodiert werden. Dass das FACS auf die Kodierung sichtbarer Veränderungen in der Mimik limitiert ist, geht einher mit dem Interesse der beiden Forscher, Verhaltensmuster zu analysieren, die als soziale Signale gelten können.

Ekman und Friesen versuchten mithilfe des FACS einzelnen Emotionen charakteristische Gesichtsmuskelerregungsmuster zuzuweisen. In dem 1978 zuerst publizierten „Investigator’s Guide“ (Wallace V Friesen u. a. 2002) zum FACS- Manual werden die wichtigsten mit Emotionen assoziierten Kombinationen von Gesichtsmuskelerregungen – oder Kombinationen von Action Units – aufgelistet. Es wird unter Prototypen und bedeutende Varianten unterschieden.

Dieses System wurde 1984 von den beiden Autoren weiterentwickelt. Es wurden nur noch diejenigen Gesichtsbewegungen erfasst, die die Autoren als emotionsrelevant ansahen. Sie nannten das System EmFACS. Die Voraussetzung, dieses anwenden zu können, sind gute Kenntnisse des FACS – es gilt, die Action Units zu identifizieren, sowie deren Intensität und Maß an Asymmetrie bewerten zu können.

Sowohl das FACS als auch das EmFACS ist nur auf visuell erkennbare Gesichtsausdrücke anwendbar. Im Vergleich dazu bietet die Gesichtselektromyographie die Möglichkeit, nicht sichtbare Muskelaktivitäten zeitgleich darzustellen.

Fridlund und Cacioppo (Fridlund & Cacioppo 1986) publizierten 1986 Richtlinien zur Gesichts-EMG-Messung. Sie legten physikalische Größen, Anlagepunkte der Elektroden und Richtlinien für die Auswertung der gemessenen Daten fest.

Schwartz et al (Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976b) führten 1976 Studien durch, bei denen Probanden bestimmte Emotionen imaginieren sollten. Dabei konnten sie unterschiedliche und für die Emotion spezifische Gesichts-EMG-Muster nachweisen, mit erhöhter Aktivität über dem M. corrugator supercilii und M. depressor anguli oris bei Trauer, erhöhte Aktivität über allen vier gemessenen Muskeln (Corrugator, Depressor anguli oris, M. frontalis, M. masseter) für Ärger/Wut und abgeschwächte Aktivität über dem M. corrugator bei positiven Emotionen.

Cacioppo et al (Cacioppo, Petty, u. a. 1986a) zeigten in einer Pilotstudie an 16 Probanden dass die über dem Gesicht gemessenen EMG-Muster nicht wegen der allgemeinen Erregung (engl.: arousal) oder des allgemein erhöhten Muskeltonus nach Präsentation erregender Bilder entstehen, sondern dass diese unterschiedliche Muster für positive, bzw. negative emotionale Reaktionen aufweisen, die den bis zu dem Zeitpunkt publizierten Beobachtungen entsprachen. Mit der gleichen EMG-Methode untersuchten Dimberg et al (Dimberg 1986c) die Reaktion auf Angst auslösende Reize. In früheren Untersuchungen (Dimberg 1982) hatten sie als Stimuli Bilder von Angst bzw. Freude ausdrückenden Gesichtern verwendet und beobachtet, dass sich nach Präsentation von Angst ein EMG-Muster ableiten lässt, welches eher einer negativen Emotion entspricht, bei Präsentation von Freude hingegen eine erhöhte Aktivität des M. zygomaticus nachweisbar ist. Da diese Ergebnisse auch durch eine Nachahmung der präsentierten Gesichtern erklärbar wären, wie auch in anderen Studien gezeigt (Dimberg & Lundquist 1990g), wurden diesmal Bilder von Schlangen und Spinnen als negative, und Bilder von Blumen als positive Stimuli gewählt. In der EMG zeigten sich die schon bekannten Muster für positive, bzw. negative Emotionen. In nachfolgenden Studien (Dimberg 1990b) konnte nachgewiesen werden, dass die Unterschiede im EMG-Muster den von den Probanden berichteten Unterschieden im emotionalen Erleben entsprechen.

Wolf et al benutzten für Gesichts-EMG-Studien eine neue Technik, mit der die besonders sensitive Ableitung der EMG-Potentiale von neun Gesichtsmuskeln gleichzeitig möglich ist, mit minimaler störender Muskelsummenpotentialmessung

benachbarter Muskeln. In mehreren Studien (Wolf, Mass, Ingenbleek, u. a. 2005; Wolf, Mass, Kiefer, u. a. 2005; Wolf, Raedler, Henke, Kiefer, u. a. 2005) zeigte sich diese Technik als valide zur Gesichts-EMG-Messung.

Einige der bis zu dem Zeitpunkt beschriebenen mimischen Muster als Ausdruck von Emotionen konnten mit dieser neuen Methode bestätigt werden; so die Aktivierung des M. zygomaticus zusammen mit dem M. orbicularis oculi bei echter Freude, von Ekman als „felt smile“ bezeichnet. Es gelang zusätzlich die Unterscheidung zwischen erregter Freude und entspannter Freude: erregte Freude aktiviert zusätzlich den M. depressor anguli oris, was als charakteristisch für die Qualität Erregung (engl.: arousal) innerhalb unterschiedlicher Emotionen gedeutet wurde. (Wolf, R. Mass, Ingenbleek, u. a. 2005)

In vielen Studien zum Thema Emotionsverarbeitung wurde zusätzlich das Erkennen der in der Mimik dargestellten Emotionen untersucht (Bhagwagar u. a. 2004; Csukly u. a. 2008; Edwards u. a. 2002; Rocca u. a. 2009; Bourke u. a. 2010). Dabei wurden Probanden Bilder gezeigt, in denen mimisch bestimmte Emotionen dargestellt wurden – die Probanden mussten die Emotionen erkennen und benennen. Häufig wurde in diesen Studien das von Ekman und Friesen 1976 zusammengestellte Pictures of Facial Affect verwendet (P. Ekman & W. Friesen 1976e) – ein systematisiertes Set von Bildern in denen sechs Emotionen – Freude, Trauer, Angst, Wut, Ekel und Überraschung – in Portraits dargestellt werden.

Adolphs beschrieb in einem 2002 publizierten Review (Adolphs 2002) dass es sich bei dem Erkennen von in der Mimik ausgedrückten Emotionen um einen komplexen Vorgang handelt, der mehrere psychologische Prozesse beinhaltet und unterschiedliche neurologische Strukturen mit einbezieht.

1.3. Beeinflussung der Mimik und der Emotionsverarbeitung durch Psychopharmaka

Störungen des Affektes und der Emotionsverarbeitung sind wichtiger Teil der klinischen Symptomatik unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen. Durch die Gesichts-EMG Methode konnten Veränderungen in der mimischen Reaktion von

Psychose-Patienten (Gaebel & Wolwer 1992; Wolf, R. Mass, Kiefer, u. a. 2005; Wolf, Koppel, Mass & Naber 2005) und depressiver Patienten (Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976a; Gaebel & Wolwer 1992) nachgewiesen werden.

Negative Emotionsverarbeitung im Sinne einer negativen Interpretierung vorgegebener emotionsauslösender Stimuli, die aus verhaltenstherapeutischer Sicht ein Faktor in der Aufrechterhaltung einer psychischen Erkrankung ist, scheint durch pharmakologische Therapie beeinflussbar zu sein (Mogg u. a. 1995; Sheline u. a. 2001).

1.3.1. Beeinflussung der Mimik durch Psychopharmaka

In unterschiedlichen Studien wurde der Emotionsausdruck in der Mimik nach pharmakologischer Therapie untersucht. Gaebel et al (Gaebel & Wolwer 1992) zeigten einen Zusammenhang zwischen Zunahme des ansonsten bei depressiven Patienten reduzierten spontanen mimischen Ausdrucks und einer Besserung der klinischen Symptomatik, welche in einer von Schwartz et al (Schwartz u. a. 1978; Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976b) publizierten Studie mit einer Abnahme des Ruhetonus des M. corrugator supercilii einherging.

Wolf et al (Wolf, R. Mass, Kiefer, u. a. 2005) untersuchte mit einer die Aktivität von neun Gesichtsmuskeln erfassender Gesichts-EMG-Technik Veränderungen in der Mimik von Psychose-Patienten nach Therapie mit Olanzapin im Vergleich zur Therapie mit Risperidon – nach zwei Wochen Therapie mit Olanzapin zeigte sich keine Beeinflussung des mimischen Emotionsausdruckes, Risperidon hingegen führte in der ersten Woche zu einer Reduktion der in der Mimik dargestellten Emotionen, Effekt der in der zweiten Woche rückgängig war.

Veränderungen in der Mimik psychiatrisch erkrankter Patienten nach pharmakologischer Therapie können sowohl auf die Wirkung des pharmakologischen Agens, als auch auf die Remission der Erkrankung zurückzuführen sein.

1.3.2. Beeinflussung der Emotionsverarbeitung durch Psychopharmaka

Aufgrund der Bedeutung von Serotonin in der Entstehung und Modulation von Emotionen sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, sogenannte SSRI (engl: selective serotonin-reuptake-inhibitor) häufig eingesetzt worden, um die Beeinflussung der Emotionsverarbeitung durch Psychopharmaka zu untersuchen.

Studien zur Emotionsverarbeitung nach Einnahme von SSRI zeigten bei gesunden Probanden und Probanden mit einer positiven Anamnese für depressive Episoden je nach Dauer der Einnahme unterschiedliche Ergebnisse.

Nach einer Einzeldosis Citalopram (Harmer, Bhagwagar, u. a. 2003) zeigten eine Gruppe gesunder weiblicher Probanden ein schnelleres und besseres Erkennen von Gesichtern, die die Emotionen Freude bzw. Angst ausdrückten. Die gleiche Tendenz bezüglich positiver Emotionen wurde nach der Gabe einer einmaligen Dosis Reboxetin beobachtet (Harmer, S. A. Hill, u. a. 2003). Browning et al (Browning u. a. 2007) untersuchten die Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von Citalopram auf die Verarbeitung von Angst-assoziierten Stimuli. Es zeigte sich eine bessere und schnellere Verarbeitung Angst-assoziiierter Stimuli nach Einnahme von Citalopram, was von den Autoren als mögliche Erklärung für die in der Klinik beobachtete erhöhte Ängstlichkeit in der Anfangsphase der Therapie mit SSRI diskutiert wurde (Humble & Wistedt 1992).

Nach siebentägiger doppelblind randomisierter Einnahme von Citalopram oder Reboxetin (Harmer u. a. 2004) wurde die nach einmaliger Gabe einer Dosis beobachtete bessere Erkennung freudiger Gesichtsausdrücken nur noch als Tendenz beobachtet. Sowohl unter Citalopram als auch unter Reboxetin zeigte sich ein signifikant verringertes Erkennen der Gesichtsausdrücke „Angst“ und „Ärger“. Die Gruppe der Probanden, die Citalopram eingenommen hatten, zeigten eine verminderte Schreckreaktion („startle response“) bei Angst auslösenden Stimuli und eine verminderte Interpretation bedrohlicher Reize, was unter dem Aspekt der guten Wirksamkeit dieser Substanz in der Therapie der Angsterkrankungen von Interesse ist. Weder die Probanden in der Citalopram, noch diejenigen in der Reboxetin-Gruppe berichteten über eine veränderte allgemeine Befindlichkeit.

Harmer et al zeigten 2006 (Harmer u. a. 2006) eine verringerte Aktivität der Amygdala bei Präsentation angstausslösender Stimuli sowie ein schlechteres Erkennen Angst ausdrückender Gesichter nach siebentägiger Therapie mit Citalopram verglichen mit siebentägiger Placeboeinnahme.

Eine Untersuchung an Patienten die in der Vorgeschichte eine depressive Episode erlitten hatten (Bhagwagar u. a. 2004), jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung euthym und ohne medikamentöse Behandlung waren, zeigte im Vergleich zu gesunden Probanden ohne positive Anamnese für Depression, ein selektives besseres Erkennen von Angst-ausdrückenden Gesichtern. Diese Tendenz normalisierte sich nach einmaliger Gabe von Citalopram – ein Effekt, der in der Vergleichsgruppe nicht zu verzeichnen war.

Merens et al (Merens u. a. 2007) untersuchten 25 Studien, die zu dem Thema Einfluss von kurzfristiger Serotonin-Einnahme auf die Emotionsverarbeitung publiziert worden sind. Es zeigte sich, dass die Einnahme von Serotonin einen Einfluss auf die Aufmerksamkeit, auf das Erkennen von in der Mimik dargestellten Emotionen, auf „dysfunctional attitudes“, sowie auf das Treffen von Entscheidungen hat. Der genaue Zusammenhang ist noch nicht bekannt, auch ist die Anzahl der Studien an depressiven Patienten oder an Patienten, die in der Vorgeschichte an einer Depression gelitten haben, gering.

Die von Merens et al durchgeführte Analyse untersucht auch die bisher publizierten Studien zu Beeinflussung kognitiver Funktionen durch Tryptophan-Überschuss bzw. -Mangel. Tryptophan ist ein Serotonin-Vorläufer, sein Plasmaspiegel kann entweder durch direkte orale oder intravenöse Gabe, oder durch Gabe einer Alpha-Lactalbumin reichen Mahlzeit erhöht werden. Bei gesunden Probanden scheint ein erhöhter Tryptophan-Plasmaspiegel eine erhöhte Aufmerksamkeit, ein besseres Erkennen von Freude und Traurigkeit, sowie ein schlechteres emotionales Gedächtnis zu verursachen (Merens u. a. 2007). Diese Veränderungen sind nicht von Veränderungen der Stimmung begleitet. Das Senken des Tryptophan-Spiegels führt bei Gesunden Probanden zu einer Beeinflussung des Wiedererkennens der in der Mimik ausgedrückten Emotionen – in einer Gruppe von weiblichen Probanden konnte ein schlechteres Erkennen der Emotion Angst verzeichnet werden, hingegen wurde in einer anderen Studie ein besseres Erkennen der Emotion Freude beschrieben, unabhängig vom Geschlecht der Probanden.

Zusätzlich kam es zu einer Beeinflussung der Aufmerksamkeit für neutrale Reize, sowie zu einer Beeinflussung von in der Mimik ausgedrückten Emotionen, die jedoch in den zu dem Thema publizierten Studien nicht einheitlich war. Das Senken des Tryptophan-Spiegels hatte keinen Einfluss auf die Stimmung (Merens u. a. 2007).

Diese schon früh nachzuweisenden Effekte nach Erhöhung des Serotonin-Angebotes stehen in Diskrepanz mit der bis heute noch nicht ausreichend erklärten, in der psychiatrischen Klinik jedoch regelmäßig beobachteten Latenz bis zum Wirkungseintritt der SSRI in der medikamentösen Therapie einer Depression. Eine 2006 publizierte Metaanalyse von Taylor et al (M. J. Taylor u. a. 2006) zeigt jedoch, dass bereits nach einer Woche medikamentöser Behandlung ein nachweisbarer positiver Effekt zu vermerken ist, welcher auch ein Hinweis für eine Remission der Depression bei weiterer Therapie ist. Eine mögliche Hypothese wäre eine frühe Wirkung der SSRI auf die Emotionsverarbeitung – indem Stimuli als qualitativ positiver wahrgenommen werden, kann es zu einer Modulation negativer Gedankengänge und Einschätzungen kommen, so dass sich daraus ein indirekter Benefit für eine antidepressogene Therapie ergibt.

1.4. Serotonerges System, Serotonin-Transporter und seine Rolle in Entstehung und Therapie der Depression

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT), ist ein potenter Neurotransmitter. Serotonerge Neurone kommen ubiquitär im ZNS vor.

Serotonin war bereits Anfang des 20. Jahrhunderts als endogener Vasokonstriktor im Serum (Brodie 1900) beschrieben worden. 1964 bzw. 1965 beschrieben Dahlstroem (Dahlstroem & Fuxe 1964) und Fuxe (Fuxe 1965) zum ersten Mal ein 5-HT Neuron und seine Projektionen.

Serotonin ist wahrscheinlich phylogenetisch ein sehr alter Neurotransmitter (Umbriaco u. a. 1990), und da 5-HT Neurone zu den ersten sich differenzierenden Neuroblasten gehören, kann man auch von einem ontogenetisch alten System sprechen (Piñeyro & Blier 1999).

Serotonin (5-HT) wird in präsynaptischen Neuronen aus Tryptophan hergestellt und dann in Vesikeln gespeichert, die sich in den synaptischen Spalt entleeren. Postsynaptisch bindet das Serotonin an 5-HT-Rezeptoren. Die Wiederaufnahme wird über den präsynaptischen 5-HT-Autorezeptor und den 5-HT-Transporter reguliert.

Beim Serotonin-Transporter handelt es sich um ein polytopisches Membranprotein mit 12 transmembranären Domänen, verbunden über extra- und intrazelluläre Loops. Studien zur spezifischen Lokalisation des SERT (Serotonin-Transporter) haben gezeigt, dass er sich auf der Plasmamembran weit entfernt von der perisynaptischen Region befindet, das heißt, dass Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die Umgebung diffundieren muss, um wieder aufgenommen zu werden (Zhou u. a. 1998). Außer im ZNS wurde das Protein noch in Thrombozyten (Talvenheimo & Rudnick 1980), im Intestinaltrakt (Wade u. a. 1996) und in der Nebenniere (Schroeter u. a. 1997) beschrieben.

Pharmakologisch ist der Serotonin-Transporter Ziel und Aktionsort sowohl diverser therapeutischer Substanzen als auch unterschiedlicher Suchtmittel.

SSRI erhöhen die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt, indem sie an den SERT binden und somit die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin hemmen (Ravna 2006).

Der Serotonin-Transporter (5-HTT) wird von einem einzigen Gen kodiert, welches sich auf dem Chromosom 17q11.1-q12 befindet (Ramamoorthy u. a. 1993), und das offizielle Symbol SLC6A4 hat (englisch: solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin) member 4). Es zieht sich über ca. 31 kb und ist in 14 Exons organisiert (Lesch u. a. 1994).

Bisher wurden mehrere Polymorphismen des 5-HTT Gens beschrieben: eine Tandem-Wiederholung in Exon 2 (Lesch u. a. 1994), eine mit einer 3'UTR Probe detektierte *Pst*IRFLP (Gelernter & Freimer 1994) und eine zweite Tandem-Wiederholung in der Promoter-Region (Heils u. a. 1996). Dieser VNTR (englisch: variable number of tandem repeats) Polymorphismus wurde als eine aus 44 bp bestehende Insertion/Deletion (mit Beinhaltung der repetitiven Elemente 6 bis 8) in der *regulatory region* am 5'Ende des Serotonin Transporter Gens beschrieben, ca. 1 kb aufwärts der Transkriptionsinitiationsstelle des 5-HTT Gens. Diese 5-HTTLPR (englisch: 5-HT-Transporter-Linked-Polymorphic-Region) wurde als long („l“), 511-513 Basenpaare, oder short („s“), 469-470 Basenpaare, bezeichnet.

Keiner dieser Polymorphismen äußert sich in einer Strukturveränderung des Proteins, man vermutete jedoch einen möglichen Einfluss in der Regulation der Genexpression. Funktionelle in vitro Studien des nativen 5-HTT mit jeweils einem „long“ und einem „short“ 5-HTTLPR an einer humanen placentären Chorio-karzinom Zell-Linie zeigte, dass die Basalaktivität der l-Variante bis zu drei mal höher liegt als die der s-Variante. Auch die induzierte Transkriptionsaktivität blieb proportional geringer in dem die Deletion tragenden Allel, die Repression einer heterologen enhancer/promoter Region durch 44-bp-Deletion-tragende Variante des 5-HTTLPR ist beeinträchtigt (Heils u. a. 1996).

Lesch et al (Lesch u. a. 1996) untersuchten die Expression des 5-HTT Gens in humanen Lymphoblastoid-Zell-Linien und zeigten, dass die Basalaktivität der l-Variante mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu derjenigen der s-Variante war. In der gleichen Studie wurde die Auswirkung des 5-HTTLPR auf Persönlichkeitsmerkmale, in diesem Fall Neurotizismus, untersucht. Die untersuchte Population (n=505), bestehend aus größtenteils kaukasischen Probanden, zeigte bei der mittels Polymerasekettenreaktion durchgeführten Genotyp-Analyse eine Allelfrequenz von 57% für das „long“- und 43% für das „short“-Allel und eine Häufigkeitsverteilung (Hardy-Weinberg Gleichgewicht) von 32% für homozygote Genträger l/l, 49% heterozygote Genträger l/s und 19% für homozygote Genträger s/s. Außerdem schien das s-Allel dominant zu sein. Um die Auswirkungen des 5-HTTLPR Genotyps auf Persönlichkeitsmerkmale zu untersuchen, wurde die Persönlichkeit mittels drei unterschiedlicher Scores getestet. Individuen, die eine oder zwei Kopien eines s-Allels trugen, erzielten höhere Werte für das Merkmal Neurotizismus, Ängstlichkeit und „Harm Avoidance“.

Der Versuch, diese Ergebnisse zu replizieren, verlief unterschiedlich: Ball et al (Ball u. a. 1997), sowie Ebstein et al (Ebstein u. a. 1997), fanden keine Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und Persönlichkeitsmerkmalen. Eine mögliche Limitierung dieser Studien könnte die geringere Anzahl an Probanden und somit die geringere statistische Relevanz darstellen. Jorm et al (Jorm u. a. 2000) untersuchte eine größere Population (n=759) größtenteils kaukasischer Herkunft, jedoch ebenfalls ohne die von Lesch et al (Lesch u. a. 1996) beschriebenen Ergebnisse replizieren zu können.

Eine von Grennberg et al 2000 publizierte Studie (Greenberg u. a. 2000) replizierte die Assoziation des s-Allels mit einem höheren Neurotizismus-Faktor, diesmal in einer hauptsächlich weiblichen Population.

In einer großen, 23 Studien zum Thema 5-HTTLPR und Persönlichkeitsmerkmalen enthaltenden Meta-Analyse (Sen u. a. 2004), ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus feststellen.

In einer aktuellen Studie untersuchten Gonda et al (Gonda u. a. 2009) den Zusammenhang zwischen dem s-Allel des 5-HTTLPR und den unterschiedlichen Komponenten des Neurotizismus. Er fand einen unabhängigen Zusammenhang der einzelnen Komponenten wie Hoffnungslosigkeit, Aggression, Schuldgefühl, die alle mit Neurotizismus in Verbindung stehen, und dem s-Allel des 5-HTTLPR.

Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des l- bzw. s-Allels sind groß, was auch als Ursache für die nicht konkordanten Ergebnisse unterschiedlicher Studien diskutiert wurde.

1.5. Assoziation des 5-HTTLPR-Polymorphismus mit Depression

Die besondere Rolle des Serotonin-Systems in der Entstehung und auch in der Therapie einer Depression verleitete dazu, nach Assoziationen zwischen affektiven Störungen und dem 5-HTTLPR-Polymorphismus zu suchen. Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien waren nicht eindeutig. Eine 2003 von Anguelova et al publizierte große Meta-Analyse (Anguelova u. a. 2003) zeigte zwar eine positive Assoziation zwischen dem Insertion/Deletion Polymorphismus in der Promoter Region und den Diagnosen bipolare/unipolare affektive Störung, führte dies jedoch auf den Effekt einer besonders großen Studie (Collier u. a. 1996), eine der ersten diese Art, und deren Einschluss in die Analyse zurück. Zwei große, nach dieser Meta-Analyse publizierte Studien, gelangen auch zu unterschiedlichem Ergebnis: Mendlewitz et al (Mendlewicz u. a. 2004) fand nach einer multizentrischen europäischen Studie, die 1111 Patienten und 821 Kontrollpersonen einschloss, keine Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und der psychiatrischen Diagnose affektive Störung. Dem entgegengesetzt untersuchte Hoefgen (Hoefgen u. a. 2005) eine Gruppe von 466

Patienten und 836 Kontrollpersonen, alle deutscher Abstammung, und fand eine signifikant erhöhte Häufigkeit des s-Allels in der Patientengruppe.

Caspi et al (Caspi u. a. 2003) gingen davon aus dass, auch wenn es keine einfache Assoziation zwischen dem Serotonin-Transporter-Gen und Depression gibt, der Polymorphismus einen möglichen Unterschied in der Antwort auf Stressfaktoren bedeuten könnte. Sie untersuchten eine Kohorte von 847 Personen über 26 Jahre, unterteilten sie in drei Gruppen je nach Genotyp für den 5-HTT (ll, sl oder ss), evaluierten die im Alter zwischen 21 und 26 aufgetretenen „life events“ (Stresssituationen wie z. Bsp. Arbeitsverlust, Partnerschaft usw.) und das Auftreten einer depressiven Episode in dem der Untersuchung vorausgegangenen Jahr. Die Ergebnisse zeigten, dass der Genotyp keinen Einfluss auf die Häufigkeit der durchgemachten life events hatte, aber dass in der Gruppe derjenigen, die ein s-Allel trugen, schwerwiegende Lebensereignisse signifikant häufiger zu depressiven Episoden führten.

Den Versuch, diesen für die Interaktion Gen x Umwelt sprechenden Beweis zu replizieren, führte zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Munafo et al (Munafo u. a. 2009) publizierten eine Meta-Analyse, in der sie Studien zu dem Thema Korrelation zwischen 5-HTTLPR-Polymorphismus, life events und Depression einschlossen, und zwar nur diejenigen Studien, in denen a) der 5-HTTLPR-Genotyp bestimmt wurde, b) eine Bestimmung der life events durchgeführt wurde, die derjenigen in der von Caspi et al durchgeführten Untersuchung vergleichbar war, und c) depressive Episoden oder depressive Verstimmungen bestimmt wurden. Es erfolgte eine Meta-Analyse der Daten aus fünf Studien. Die kleine Anzahl der untersuchten Studien erklärt sich aus den strikten Einschlusskriterien der Autoren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass nur eine geringe Anzahl Studien Daten liefern, die qualitativ der von Caspi et al publizierten Studie entsprechen (Caspi u. a. 2003). Die Meta-Analyse dieser zeigt, dass der Haupteffekt des 5-HTTLPR-Genotyps und der Interaktions-Effekt zwischen 5-HTTLPR und life events vernachlässigbar ist. Zusätzlich wiesen die Autoren darauf hin, dass die bisher zu dem Thema publizierten Studien „underpowered“ sind. Diskutiert wurden zusätzlich die Voraussetzungen für Replikationen eines G x E Effektes (Gene X Umwelt), sowie die verschiedenen statistischen Auswertungen die in

den analysierten Studien durchgeführt wurden, die zum Teil unterschiedliche statistische Interaktionen nicht berücksichtigten.

Risch et al (Risch u. a. 2009) publizierten 2009 eine weitere Meta-Analyse, in der sie die Ergebnisse von 14 Studien zum Thema Interaktion zwischen 5-HTTLPR-Genotyp und stressful life events evaluierten – sie fanden keine Assoziation.

Beide Meta-Analysen konnten die Ergebnisse von Caspi et al (Caspi u. a. 2003) nicht reproduzieren. Mögliche Erklärungsansätze sind in einem 2010 von Wankerl et al publizierten Artikel zusammengefasst (Wankerl u. a. 2010): die sehr restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Meta-Analysen, die in vielen Studien verwendete Selbsteinschätzungsskala der stressful-life-events, die sich zusätzlich in Intensität und Dauer unterscheiden können, sowie die gleichzeitige Beurteilung von depressiven Symptomen und life events – was zu einer möglichen falschen Einschätzung dieser führen kann. Die Autoren schlagen einen konvergierenden Ansatz zur Beurteilung der Gen X Umwelt Interaktion vor: Daten aus unterschiedlichen Forschungsgebieten und Studiendesigns und unterschiedlichen Methoden sollten auf mögliche Hinweise für einen G X E Effekt untersucht werden.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit zu den vorhandenen Diskrepanzen in der Diskussion um die Interaktion des 5-HTTLPR, life events und Depression lieferten Lazary et al (J. Lazary u. a. 2008). Sie untersuchten zusätzlich zu dem in/del Polymorphismus die mittlere Region des Gens und fanden, dass der Effekt des 5-HTTLPR durch eine funktionelle Variante in dieser mittleren Region des Gens, markiert durch das A Allel des rs 140700, modifiziert sein könnte.

Besonderes Interesse fand auch die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR-Genotyp und dem Therapieerfolg bei Therapie mit SSRIs, vor allem vor dem Hintergrund, dass ca. 29-46% der Patienten, die unter einer depressiven Episode leiden, trotz adäquater Therapie keine oder kaum eine Besserung zeigen (Fava 2000). Einige Studien zeigten ein besseres Ansprechen der l-Allel-Träger (ll oder ls) unter Therapie mit Fluvoxamin (Smeraldi u. a. 1998), bzw. unter Therapie mit Paroxetin (Zanardi u. a. 2000; Pollock u. a. 2000) im Vergleich zu für das s-Allel homozygote Patienten. Eine

Studie von Yu et al (Yu u. a. 2002), die 121 Patienten chinesischer Herkunft einschloss, beschrieb die gleiche Tendenz.

Arias et al untersuchten 2003 (Arias u. a. 2003) die Rolle des Serotonin-Transporter-Polymorphismus bei klinischem Erfolg bzw. Remission nach einer 12-wöchigen Therapie mit Citalopram. Träger des s-Allels hatten ein dreifach erhöhtes Risiko zu den non-responders zu gehören, kein Genotyp war jedoch mit einem schnelleren und besseren klinischen Ansprechen assoziiert. Die Ergebnisse nach 4 Wochen entsprachen nicht denjenigen nach vier Wochen, was nochmals die Beobachtung bestätigt, dass SSRI eine Latenzzeit von einigen Wochen bis zur Entfaltung ihrer antidepressogenen Wirkung benötigen.

Untersuchungen zum Einfluss des 5-HTTLPR Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung gibt es kaum. Marsh et al (Marsh u. a. 2006) verglichen zwei Gruppen gesunder Probanden, jeweils homozygot für ll und ss. Nach Tryptophan-Depletion zeigten die Probanden, die homozygot für das s-Allel waren, ein schlechteres Erkennen von Gesichtern, die Angst ausdrückten. Dieses traf nur auf die Emotion Angst zu, die beiden Gruppen unterschieden sich nicht im Erkennen anderer Emotionen.

Osinsky et al (Osinsky u. a. 2008) konnten eine Beeinflussung der selektiven Wahrnehmung durch das Serotonin Transporter Gen nachweisen: Probanden, die ein s-Allel trugen, neigten dazu, die Aufmerksamkeit länger in die Richtung Angst-assoziiierter Stimuli (Bilder von Spinnen) zu orientieren, während Träger des s-Allels eher die Aufmerksamkeit von diesen Stimuli wegrichteten.

1.6. Serotonin und kognitive Funktionen

Der Einfluss von Serotonin auf kognitive Funktionen ist bisher nicht geklärt. Die zu diesem Thema durchgeführten Studien sind zum größten Teil Untersuchungen an Tieren, die Ergebnisse sind widersprüchlich. Normile und Altman zeigten 1988 (Normile & Altman 1988) dass eine Inhibierung der 5-HT-Aktivität bei Ratten die Lern- und Gedächtnisfunktion steigert, während eine Stimulierung der 5-HT-Aktivität diese

beeinträchtigt – den genauen Mechanismus, über den dieser Effekt ausgeübt wird, konnte nicht beschrieben werden.

Beim Menschen wurde der Einfluss des Serotonins auf kognitive Funktion durch die Herbeiführung eines künstlichen Mangels oder Überangebotes von Tryptophan, des Vorläuferstoffes, untersucht.

Sowohl Park et al (Park u. a. 1994) als auch Riedel et al (W. J. Riedel u. a. 1999) zeigten eine Beeinflussung des Langzeitgedächtnisses durch Tryptophan-Mangel: neue Information wurde unter niedrigem Serotonin-Spiegel schlechter gespeichert. Riedel hob zudem hervor, dass die Reduzierung des Tryptophan-Angebotes keinen Einfluss auf Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis hatte, auch nicht auf Aufmerksamkeitsfunktionen oder auf psychomotorische Fähigkeiten – es handelte sich eher um eine Beeinträchtigung der Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses.

Schmitt et al (Schmitt u. a. 2000) konnten einen ähnlichen negativen Effekt eines akuten Tryptophan-Mangels auf das Übertreten von Informationen in das Langzeitgedächtnis nachweisen. Im Gegenteil zu den davor genannten Studien beschrieben sie zusätzlich eine bessere fokussierte Aufmerksamkeit nach Herabsetzen des Tryptophan-Spiegels. Harmer et al (Harmer u. a. 2002) gelang es nachzuweisen, dass die einmalige Gabe von Citalopram zu einer Besserung des längerfristigen Enkodierens und Wiedergabe von verbalem Material führt, ohne sich auf die kurzfristige Abrufbarkeit des Materials auszuwirken. In Einstimmigkeit mit den vorangegangenen Studien zeigte sich auch hier keine Beeinflussung der Aufmerksamkeit, Konzentrationsleistung oder der fokussierten Aufmerksamkeit.

Wingen et al (Wingen u. a. 2007) beobachteten im Gegensatz dazu eine Verschlechterung der sofortigen Wiedergabe eines erlernten verbalen Materials nach einmaliger Gabe von Escitalopram. Um selektiv den 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A} Rezeptor zu inhibieren, wurden zu Escitalopram noch Pindolol und Ketanserin in zwei weiteren Messungen dazugegeben. Nach zusätzlicher Gabe von Pindolol zeigte sich eine weitere signifikante Verschlechterung der kurzfristigen korrekten Wiedergabe der verbalen Lerninhalte, während es nach Gabe von Ketanserin zu einer Verschlechterung des räumlichen Gedächtnisses kam, was für eine unterschiedliche Rolle der beiden Rezeptoren für die Funktion des Gedächtnisses spricht.

Zusammenfassend lassen sich aus der Literatur folgende Aussagen ableiten: Trotz weiterhin bestehender Uneinigkeiten über deren genaue Definition und Abgrenzung ist die Existenz bestimmter Basisemotionen als wahrscheinlich anzunehmen. Zur Induktion emotionaler Reaktionen lassen sich systematisierte Reihen von Bildern wie das Pictures of Facial Affect (P. Ekman & W. Friesen 1976) oder das International Affective Picture System (Lang & M. M. Bradley 2008) verwenden. Unter der Annahme, dass sich bestimmte Emotionen in bestimmten mimischen Reaktionen darstellen, ist die Gesichts-EMG-Methode besonders für das Messen induzierter emotionaler Reaktionen geeignet, da sie die Möglichkeit bietet, auch nicht sichtbare Muskelreaktionen darzustellen. Emotionsverarbeitung lässt sich durch Psychopharmaka beeinflussen. Die kurzfristige Gabe von SSRI zeigte eine Beeinflussung der Emotionsverarbeitung sowohl bei gesunden Probanden als auch bei depressiven Patienten. Der 5-HTTLPR-Polymorphismus des Serotonin-Transporter codierenden Gens scheint zum einen mit unterschiedlichen Persönlichkeitsmerkmalen, zum anderen mit affektiven Störungen assoziiert zu sein. Besonders zu erwähnen ist die Studie von Caspi et al (Caspi u. a. 2003), in der in der Gruppe der Probanden, die ein s-Allel trugen, schwerwiegende Lebensereignisse signifikant häufiger zu depressiven Episoden führten. Es ist von einem Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR Polymorphismus und dem Therapieerfolg bei Therapie mit SSRI auszugehen. Die bisher publizierten Studien sprechen eher für eine Assoziation des l-Allels mit einem besseren Ansprechen bei Therapie mit SSRI. Es gibt kaum Untersuchungen zum Einfluss des 5-HTTLPR Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung. Es gibt keine publizierte Arbeit, die den Einfluss einer längerfristigen SSRI-Gabe auf die Emotionsverarbeitung und Mimik untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob eine längerfristige Gabe eines SSRI die Emotionsverarbeitung und mimische Reaktion auf emotionsauslösende Stimuli im Vergleich zu Placebo verändert. Dafür soll eine Gruppe Probanden untersucht werden, die alle homozygot für das l-Allel des 5-HTTLPR sind, da hier die größten Effekte einer SERT-Blockade zu erwarten sind.

1.7. Arbeitshypothese

In Anbetracht der bisher zu dem Thema Emotionsverarbeitung durch Psychopharmaka publizierten Studien gehen wir von folgenden Arbeitshypothesen aus:

1. Analog der Vorbefunde der Arbeitsgruppe um Catherine Harmer (Harmer u. a. 2002; Harmer, Bhagwagar, u. a. 2003; Harmer, S. A. Hill, u. a. 2003; Harmer u. a. 2006; Harmer u. a. 2004) erwarten wir eine Beeinflussung der Emotionsverarbeitung durch die Einnahme von Escitalopram. Wir erwarten einen Einfluss besonders auf die Prozessierung negativer Emotionen, wie Angst und Trauer, mit einem shift dieser Emotionen in eine „positivere“ Richtung.
2. Bezüglich der Gesichts-EMG-Messung erwarten wir nach Einnahme von Escitalopram eine reduzierte Aktivität der Muskulatur, die an der mimischen Darstellung negativer Emotionen beteiligt ist.
3. Wir erwarten keinen Einfluss von Escitalopram auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung.

2. Methode

2.1. Probanden

Die Untersuchung wurde an einer Gruppe von 15 männlichen, gesunden Probanden, durchgeführt, die durch Aushänge rekrutiert worden waren. Das Protokoll der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Alle Probanden erteilten schriftlich ihre informierte Einwilligung. Die Probanden wurden nach Homozygotie für das l-Allel des polymorphen Promotergens für den Serotonin-Transporter im Rahmen einer größeren Studie vorcharakterisiert (Michael Kellner u. a. 2009).

Eine aktuelle oder frühere psychiatrische Achse-I Erkrankung wurde durch die Standardisierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID-I), eine Persönlichkeitsstörung durch ein Selbstauskunftsfragebogen des SKID-II für DSM-IV ausgeschlossen.

Es erfolgte eine Anamneseerhebung, eine klinische Untersuchung und eine Routine-Laboruntersuchung: Bestimmung der BSG und CRP, Blutbild und Gerinnung, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte und Blutzucker, TSH, Urinstatus. Substanzmittelmissbrauch wurde durch ein Urindrogenscreening ausgeschlossen.

Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden zudem Schichtarbeiter, Probanden, die in den vier Wochen vor Studienbeginn an transkontinentalen Flügen teilgenommen hatten und Probanden, die eine Medikamenteneinnahme in den 14 Tagen vor Studienbeginn angaben.

14 der 15 Probanden waren heterosexuell, einer homosexuell.

Es erfolgte dann doppelblind, randomisiert, within-subject cross-over eine Behandlung für jeweils sechs Wochen mit einem SSRI und Placebo. Die Behandlungsphasen wurden von einer dreiwöchigen Auswaschphase unterbrochen. Aufgrund seiner hohen Serotonin-Rezeptor Bindungskapazität und der hohen Spezifität an diesem Neurotransmitter-System wurde von den auf dem Markt sich befindlichen SSRI der Wirkstoff Escitalopram ausgewählt, die verabreichte Dosis betrug 10 mg/d.

Zur Sicherheit der Probanden erfolgte an den Tagen 28 und 42 jeweils eine Kontrolle analog der Eingangsuntersuchung. Zusätzlich wurde verblindet die Plasmakonzentration von Escitalopram bestimmt. Nebenwirkungen wurden durch tägliche Nebenwirkungstagebücher und Fremdratingskalen (an den Tagen 0, 14, 28 und 40) erhoben.

Die Verblindung der Studienmedikation und die Erstellung der Randomisierungsliste erfolgte durch die Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf durch nicht direkt mit der Studie betraute Personen.

Die Untersuchung der Probanden mittels der fazialen EMG-Methode sowie die Durchführung der neuropsychologischen Tests erfolgten an Tag 41 der jeweiligen Medikamenteneinnahme.

2.2. Neuropsychologie

Folgende neuropsychologischen Tests wurden in dieser Reihenfolge durchgeführt:

1. VLMT-Abruf

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest, die deutsche Form des Auditory Verbal Learning Test, ist ein Test zum seriellen Listenlernen mit nachfolgender Distraction, Abruf nach Distraction und halbstündiger Verzögerung sowie einem Wiedererkennungsdurchgang, der bei unterdurchschnittlichen Ergebnissen im letzten Durchgang (nach 30 Min) eingesetzt wird. Das Testmaterial besteht aus zwei Wortlisten zu je 15 semantisch unabhängigen Wörtern und aus der aus 30 Wörtern bestehenden Wiedererkennungsliste, die im Rahmen dieser Studie nicht verwendet wurde. Es existieren zwei Paralleltestformen für Wiederholungsuntersuchungen.

Mit dem VLMT können unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses wie die Supraspanne, die Lernleistung, die langfristige Enkodierung- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung erfasst werden.

2. Test d2

Das Testblatt des d2 Testes zeigt 14 Zeilen zu je 47 Zeichen, die die Grundzeichen „d“ und „p“ sowie deren Markierungen (ein bis vier senkrechte Striche) enthalten. Durchzustreichen sind alle „d“ mit zwei Strichen (target). Sie sind eingestreut unter „d“s mit mehr oder weniger als zwei Strichen und „p“s mit ein bis vier Strichen. Jede Zeile enthält 21 oder 22 Targets in unregelmäßiger Abfolge. Der Proband hat für jede Zeile 20s Zeit und soll dann bei der Aufforderung „nächste Zeile“ ohne zu Zögern mit der nächsten Zeile fortfahren. Jede der 14 Zeilen wird als Minitest betrachtet, was eine Beobachtung des Leistungsverlaufs ermöglicht. Ausgewertet werden einerseits die Menge der bearbeiteten Zeichen insgesamt und andererseits die Qualität der Bearbeitung, sprich die Anzahl der Fehler.

Der Test d2 stellt eine standardisierte Weiterentwicklung der sogenannten Durchstreichtests dar. Er mißt Geschwindigkeit und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reizer (Detail-Diskrimination). Damit ermöglicht er die Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen.

3. Zahlennachsprechen

Beim „Zahlennachsprechen“ handelt es sich um einen Untertest aus dem Verbalteil des Hamburg-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (Tewes 1994). Er dient zur Erfassung der akustischen verbalen Kurzzeitspeicherleistung. Dem Probanden wird zunächst eine Zahlenfolge vorgelesen (begonnen wird mit einer aus drei Zahlen bestehenden Zahlenfolge). Er hat die Aufgabe, diese in gleicher Reihenfolge wiederzugeben. Bei Erfolg wird die Zahlenfolge um eine Ziffer verlängert. Der Test wird abgebrochen, wenn zwei Zahlenreihen gleicher Länge nicht korrekt wiedergegeben werden können.

Im zweiten Teil hat der Proband die Aufgabe, die ihm vorgelesenen Zahlenfolgen (begonnen wird mit einer aus zwei Ziffern bestehenden Zahlenfolge) in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben. Bei Erfolg wird die

Zahlenfolge um eine Ziffer verlängert. Der Abbruch erfolgt, wenn zwei Zahlenreihen gleicher Länge nicht korrekt wiedergegeben werden können.

4. Trail-Making Test (TMT)

Beim Trail-Making Test (Reitan 1955) handelt es sich um einen aus zwei Teilen bestehenden Papier- und Bleistift-Test zur Messung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Teil A) und der geteilten Aufmerksamkeit (Teil B). Von Bedeutung sind hierbei die Merkmalsbereiche Symbolerfassung, Überblickgewinnung (Scanning) und Umstellfähigkeit. Teil A ist einem Zahlen-Verbindungstest sehr ähnlich: auf einem DIN A 4-Blatt sind in randomisierter Anordnung Kreise mit Zahlen von 1 bis 25 gedruckt. Der Proband wird aufgefordert, möglichst schnell und fehlerfrei die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge mit einer Linie zu verbinden. Teil B besteht auch aus 25 zufällig angeordneten Kreisen, die mit den Zahlen 1 bis 13 und den Buchstaben A bis L gekennzeichnet sind. Die Kreise mit den Zahlen und Buchstaben müssen alternierend unter Zeitdruck und fehlerfrei verbunden werden. Als Ergebnis wird die Zeit gewertet, die inklusive Fehlerverbesserung benötigt wird. Weiterhin geht in die Bewertung die Differenz (TMT-Diff) des Scores (in Sekunden) von TMT-A und B ein. Der TMT-Diff gilt zusammen mit dem TMT-B als Maß für die Umstellungsfähigkeit.

Um den TMT korrekt durchzuführen sind notwendig: gleichzeitiges Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und Buchstaben, die Fähigkeit, die Seite zu überfliegen, um die nächste Zahl oder den nächsten Buchstaben der Reihenfolge zu finden, die Fähigkeit, numerische und alphabetische Reihenfolgen gleichzeitig zu verfolgen, und alle diese Aufforderungen unter Zeitdruck gleichzeitig aufrecht zu erhalten.

Geschwindigkeit und Effizienz der Leistung sind charakteristisch für eine adäquate Hirnfunktion, wobei die Fähigkeit, mit Zahlen und Buchstaben umzugehen, eine linkshemisphärische Funktion ist, während die visuelle Fähigkeit, schnell die nächste Zahl der Reihenfolge aufzusuchen, von der Funktion der rechten Hemisphäre abhängig ist.

2.3. EMG – Untersuchung

Messtechnik allgemein

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels eines von der Firma Becker A-E-F.comTM aus Karlsruhe entwickelten Elektromyographiegerätes, dessen Hauptverstärker auf dem portablen EMG-Gerät Varioport (Becker MEDITECTM, Karlsruhe) basiert. Unter dem Namen Advanced Emotion Finder kann es als Forschungspaket bei der genannten Firma erworben werden

Für diese und ähnliche Messungen wurde eine spezielle Software (VariographTM) entwickelt, die in Verbindung mit einem Macintosh-Computer (hier: Macintosh Power Book) verwendet werden kann.

Das von den EMG-Elektroden abgenommene Signal wird über zwei 5-Kanal-Vorverstärker zu dem portablen EMG-Gerät Varioport gebracht, welches den Hauptverstärker und die Speichereinheit enthält. Dieses Signal wird mit Hilfe von Lichtimpulsen über ein Glasfasersystem weitergeleitet und anschließend über die Biodaten-Wandler-Einheit digitalisiert.

Technische Daten des EMG-Gerätes analog zu den Vorgaben von Advanced Emotion Finder:

Verstärkungsfaktor	5000
Frequenzgang (-3dB)	umschaltbar 60-500 Hz (Zeitkonstante=0,0027s) 90-500 Hz (Zeitkonstante=0,0018s)
Gleichtaktunterdrückung	77dB bei 50Hz,
Eingangsimpedanz	theoretisch 1GOhm, tatsächlich 100-500MOhm bei 50Hz (durch Kapazitätsschwankungen bedingt),
Integrationszeitkonstante	ca. 0,1s,
Messbereich	259uV,
Auflösung A/D Wandler	12 Bit (=4096 Stufen),
Auflösung des Signals	0,122 uV pro Bit

In verschiedenen Studien haben sich diese technischen Einstellungen als valide zur Gesichts-EMG-Messung erwiesen (Dimberg 1982, Dimberg 1990b, Dimberg 1990a; Dimberg & Thunberg 1998h; Wolf, Mass, Ingenbleek, u. a. 2005; Wolf, Raedler, Henke, Kiefer, u. a. 2005).

Das Gerät ermöglicht es, mimisch-muskuläre Reaktionen als Muskelsummenpotentiale mit bis zu 1/10uV zu detektieren, d.h. es können Gesichtsregungen gemessen werden, die weder sichtbar, noch dem Probanden bewusst sind. Die besonders hohe Trennschärfe des Instrumentes ermöglicht eine Minimierung von störenden Muskelstrommessungen benachbarter Muskeln, so genannte „Cross-Talks“.

Messartefakte die durch Bewegen des Probanden entstehen - wie zum Beispiel Blinzeln etc. - wurden nach der Messung mit Hilfe der Variograph™ Software unter Sichtkontrolle interpoliert.

2.4. Untersuchungsdesign

Der Proband stellte sich am Versuchstag um 15:00 Uhr im Labor für neurokognitive und Emotionsforschung des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf vor. Nach Begrüßung erfolgte zunächst die Durchführung der neuropsychologischen Tests. Die nachfolgende EMG-Messung erfolgte in einem abgedunkelten, elektrisch- und geräuschabgeschirmten Raum.

Im Blickfeld des Probanden befand sich eine Leinwand zur Projektion der emotionsauslösenden Stimuli. Sämtliche Geräte waren für den Probanden während der Untersuchung nicht sichtbar hinter ihm oder in dem Vorraum platziert.

Zunächst wurde die bartlose Gesichtshaut mit medizinischem Alkohol (70% V/V) gereinigt. Anschließend wurden die zu beklebenden Hautareale mit abrasiver Elektrodenpaste (Hellige Epicont) zur Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit aufgeraut. Hellige Miniatur Ag/AgCl Oberflächenelektroden mit einem Innendurchmesser von 6 mm wurden mit Elektrodencreme (Synapse Conductive Elektrode Creme) gefüllt und bipolar auf die linke Gesichtshälfte des Probanden angebracht, analog den Vorgaben von Fridlund und Cacioppo (O A 2008).

Lokalisation der Elektroden:

0. Erde	Medial auf der Stirn, oben am Haaransatz
1. M. occipitofrontalis, venter frontalis	ca. 3 – 4 cm über der Augenbraue, gedachte Linie mittig der Pupille, zweite Elektrode etwas medial darunter
2. M. corrugator supercilii	Augeninnenwinkel, auf der Knochenseite unter der Augenbraue, beide Elektroden liegen eng beieinander
3. M. orbicularis oculi	Unter dem Auge, Außenrand der Iris, zweite Elektrode lateral davon
4. M. levator labii superioris	Dicht am Nasenflügel, eine Elektrode über

	der Nasolabialfalte, die zweite Elektrode dicht darunter
5.M. zygomaticus major	Jeweils an den Endpunkten des mittleren Drittels einer gedachten Linie von der Oberkante des Ohres zum Mundwinkel
6. M. risorius	Jeweils an den Endpunkten des mittleren Drittels einer gedachten Linie von der Unterkante des Ohres zum Mundwinkel
7. Platysma	Eine Elektrode dicht unterhalb der Basis mandibulae, die zweite Elektrode vertikal darunter
8.M. depressor anguli oris	Erste Elektrode dicht unterhalb des Mundwinkels, zweite Elektrode ca. 1 cm darunter, etwas nach medial versetzt
9.M. mentalis	Elektroden werden ca. $\frac{1}{2}$ cm lateral der Mittellinie, jeweils ca. $\frac{1}{2}$ cm oberhalb und unterhalb des am meisten vorgewölbten Punktes am Kinn
EDA-Elektrode	Thenar der linken Hand, dicht nebeneinander

Nach Anbringen der Elektroden wurde eine Probemessung durchgeführt. Der Proband wurde aufgefordert die Stirn zu runzeln, die Augen zu schließen, die Nase zu rümpfen, zu lächeln, die Mundwinkel herabzuziehen usw., um den korrekten Sitz der Elektroden direkt zu überprüfen.

2.5. Emotionsauslösende Stimuli

Als emotionsauslösende Stimuli wurden Bilder aus dem International Affective Picture System (Lang & M. M. Bradley 2008) sowie aus dem Pictures of Facial Affect (P.

Ekman & W. Friesen 1976) über einen Videobeamer zeitkontrolliert auf einer ca. 2 m vor dem Probanden platzierten Leinwand präsentiert.

Zu Beginn der Diapäsentation wurde für zwei Minuten ein Grau-Dia gezeigt, damit sich der Proband an die Umgebung adaptieren kann. Es erfolgte danach die Darstellung von jeweils 19 Bildern aus dem International Affective Picture System, gefolgt von 10 Gesichtern aus dem Pictures Of Facial Affect. Jedes Bild wurde für jeweils 10 s präsentiert. Zwischen den Bildern erfolgte erneut die Präsentation eines Grau-Dias für 15 s damit eine „Baseline“ (Grundaktivitätslinie) der Gesichtsmuskelaktivität des Probanden gemessen werden kann. Alle Probanden sahen die gleichen Bilder, es gab nur bei einem homosexuellen Probanden unterschiedliche Dias in der Qualität erregte Freude (sexuell ansprechender Inhalt),

Im Einzelnen:

	Ausgelöste Emotion	Messung 1 Bildnummer	Messung 2 Bildnummer
Bild 1	neutraler Inhalt	IAPS 7182	IAPS 7182
Bild 2	neutraler Inhalt	IAPS 7211	IAPS 7185
Bild 3	entspannte Freude	IAPS 5600	IAPS 5593
Bild 4	erregte Freude	IAPS 4210	IAPS 4300
Bild 5	erregte Freude	IAPS 4680	IAPS 4800
Bild 6	entspannte Freude	IAPS 1610	IAPS 5030
Bild 7	Angst, Bedrohung	IAPS 1300	IAPS 2120
Bild 8	Entspannte Freude	IAPS 5030	IAPS 5750
Bild 9	Entspannte Freude	IAPS 1470	IAPS 1440
Bild 10	Erregte Freude	IAPS 4210	IAPS 4300
Bild 11	neutraler Inhalt	IAPS 7830	IAPS 5030
Bild 12	Angst, Bedrohung	IAPS 6313	IAPS 3530

Bild 13	entspannte Freude	IAPS 5020	IAPS 7025
Bild 14	Trauer	IAPS 9561	IAPS 9560
Bild 15	entspannte Freude	IAPS 5200	IAPS 5200
Bild 16	Angst, Bedrohung	IAPS 3600	IAPS 6350
Bild 17	neutraler Inhalt	IAPS 7705	IAPS 7189
Bild 18	erregte Freude	IAPS4210	IAPS4300
Bild 19	entspannte Freude	IAPS 1710	IAPS1470

Das Bild mit der IAPS-Nummer 4210 in Messung 1 und 4300 in Messung 2 mit dem Inhalt erregte Freude wurde als Bild 4, Bild 10 und Bild 18 in der Reihe gezeigt, um Habituationseffekte zu überprüfen.

Für homosexuelle Probanden wurde in Messung 1 drei Mal das Bild mit der IAPS-Nr. 4490 und als Bild 5 das Bild mit der IAPS-Nr. 8041 präsentiert; in Messung 2 jeweils IAPS 4550 und IAPS 4530.

Es folgte die Darstellung folgender Bilder aus dem Pictures of Facial Affect (P. Ekman & W. Friesen 1976):

	Emotion	Messung 1 Bildnummer	Messung 2 Bildnummer
Bild 1	Happiness (Freude)	IMG0100.TIF	IMG0035.TIF
Bild 2	Anger (Wut)	IMG0003.TIF	IMG0080.TIF
Bild 3	Fear (Angst)	IMG0088.TIF	IMG0078.TIF
Bild 4	Neutral (Keine Emotion)	IMG0041.TIF	IMG0083.TIF
Bild 5	Anger (Wut)	IMG0106.TIF	IMG0038.TIF
Bild 6	Sadness (Trauer)	IMG0008.TIF	IMG0075.TIF

Bild 7	Neutral (Keine Emotion)	IMG0006.TIF	IMG0092.TIF
Bild 8	Sadness (Trauer)	IMG0076.TIF	IMG0002.TIF
Bild 9	Fear (Angst)	IMG0037.TIF	IMG0009.TIF
Bild 10	Happiness (Freude)	IMG0007.TIF	IMG0085.TIF

Nach der EMG-Aufzeichnung wurden den Probanden visuelle Analogskalen ausgehändigt. Auf diesen sollten sie retrospektiv für jedes Bild ihre Gefühle im Moment der Diapräsentation beurteilen; es wurde nach Ekel, Freude, Verachtung, Erregung/Lust, Aggression/Ärger, Interesse, Angst/Bedrohung und Trauer gefragt, die Intensität der Emotionen sollte auf einer Skala von 0 (=kein Gefühl) und 10 (=maximal ausgeprägtes Gefühl) wiedergegeben werden.

Auf einem zweiten Fragebogen wurde nach den auf den präsentierten Bildern aus dem Pictures of Facial Affect dargestellten Emotionen gefragt. Zur Auswahl standen die Emotionen Angst, Wut, Trauer und Freude sowie der neutrale Ausdruck. Jede nicht korrekt eingeordnete Emotion wurde als Fehler gewertet. Während die Probanden diese Fragebögen ausfüllten, konnten sie sich die Bilder erneut und ohne Zeitdruck ansehen.

Vor der EMG-Untersuchung wurde die emotionale Stimmung der Probanden mittels der Differentiellen Affekt Skala erfasst. Diese entspricht der deutschen Version der Differentiellen Emotions-Skala (engl.: Differential Emotion Scale) von Izard, die zuerst 1993 publiziert wurde. Es werden zehn emotionale Untergruppen abgefragt, jede aus drei Objekten bestehend. Die Intensität der abgefragten Emotion wird in einer fünf-Schritte-Abstufung beurteilt, von 0= nicht vorhanden zu 5= besonders stark. Für diese Studie wurden die Untergruppen Freude, Trauer, Ärger und Angst analysiert

2.6. Statistik

2.6.1. Neuropsychologie und subjektive Bewertung der Bilder

Unterschiede in den Mittelwerten der neuropsychologischen Tests sowie der visuellen Analogskalen für die subjektive Bewertung der Bilder zwischen der Placebo- und der Escitalopramkondition wurde mittels T-Test auf Signifikanz überprüft.

2.6.2. Erkennen der in der Mimik ausgedrückten Emotionen (emotion discrimination test)

Es wurde die Anzahl der falsch benannten Emotionen gezählt. Da die Ergebnisse viele Bindungen (gleiche Werte) aufwiesen, wurde zunächst eine LN-Transformation durchgeführt.

Unterschiede in den ln-transformierten Mittelwerten zwischen den beiden Behandlungskonditionen (Verum und Placebo) wurde mittels T-Test auf Signifikanz überprüft. Als Signifikanzniveau wurde in allen Untersuchungen $\alpha=0,05$ akzeptiert.

2.6.3. EMG

Für die EMG-Auswertung wurden diejenigen Bilder ausgewählt, welche die stärksten subjektiven Emotionen (gemessen mit der VAS) induzierten: Nummer 14 (IAPS 9561, IAPS 9560) der Präsentationsreihe für die Emotion Trauer, Nummer 9 (IAPS 1470, IAPS 1440) und Nummer 19 (IAPS 1710, IAPS 1470) für die Emotion entspannte Freude, Nummer 4 (IAPS 4210, IAPS 4300) und Nummer 5 (IAPS 4680, IAPS 4800) für die Emotion erregte Freude sowie Bild Nummer 7 (IAPS 1300, IAPS 2120), Bild 12 (IAPS 6313, IAPS 3530) und Bild 16 (IAPS 3600 und IAPS 6350) für die Emotion Angst.

Die Auswertung der von dem EMG-Gerät aufgezeichneten Kurven erfolgte mittels einer speziellen Software der Firma Variograph TM. Die Auswertung wurde für jeden Kanal

einzelnen durchgeführt. Kanal 9 (die Aufzeichnung der Aktivität des M. mentalis) wurde in die Auswertung nicht miteinbezogen, da auf diesem Kanal keine Aktivität verzeichnet wurde und es in der Literatur keine Information über die Bedeutung dieses Muskels bezüglich der Zieleemotionen Freude, Angst und Trauer gibt.

Zur Auswertung wurde als so genannte baseline, als Maß für die Ruheaktivität eines Muskels, die mittlere Verlaufslage der EMG – Kurve in den der Bildpräsentation direkt vorangegangenen 3 Sekunden definiert. Die ersten 10 Sekunden nach Bildpräsentation wurden als trial-Phase definiert. Die EMG-Software berechnet daraus die mittlere Verlaufslage in μV . Da diese mittleren Verlaufslagen nicht normal-verteilt waren, wurden Unterschiede in den mittleren μV zwischen baseline und trial-Phase mittels Wilcoxon Signed Rank Test auf Signifikanz überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Probanden

Aufgrund der an den Tagen 28 und 42 durchgeführten Blutuntersuchung zur Bestimmung der Konzentration von Escitalopram im Serum musste ein Proband nachträglich von der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihm keine Escitalopram-Konzentration im Serum nachzuweisen war. Die Ergebnisse der gesamten bei ihm durchgeführten Messungen flossen nicht in die Auswertung der restlichen Daten mit ein.

Das Durchschnittsalter der verbliebenen 14 Probanden lag bei 25 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,78. Der Durchschnitts-BMI (Body Mass Index) lag bei 22,42 mit einer Standard Abweichung (Standard Deviation) von 2,83. Die mittlere Escitalopram-Konzentration im Serum lag an Tag 42 bei 15,50 mg/dl , Standard Abweichung 4,01.

3.2. Neuropsychologie

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte der verschiedenen neuropsychologischen Testergebnisse.

Tabelle 1: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden

Test	Behandlung	Mittelwert	Std. Abw.
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Abruf sofort	Placebo	8,93	1,94
	Escitalopram	9,29	2,13
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Abruf nach 5 Min.	Placebo	62,5	7,24
	Escitalopram	61,43	8,30
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Abruf nach 30 Min.	Placebo	13,21	2,42
	Escitalopram	12,86	2,32
Zahlen Nachsprechen vorwärts	Placebo	8,21	1,85
	Escitalopram	8,93	1,90
Zahlen Nachsprechen rückwärts	Placebo	8,21	2,69
	Escitalopram	8,64	2,93
Test d2	Placebo	199,43	42,28
	Escitalopram	201,50	50,65
Trail-Making Test A	Placebo	21,92	5,14
	Escitalopram	21,08	4,56
Trail-Making Test B	Placebo	57,5	13,77
	Escitalopram	52,79	14,44

Std.Abw. = Standardabweichung

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests vor und nach Einnahme von Escitalopram ($p > 0.05$).

3.3. Subjektive Bewertung der Bilder

3.3.1. Subjektive Bewertung der Bilder mit der emotionalen Valenz Trauer.

Es wurde die subjektive Bewertung folgender Bilder ausgewertet.

Messung 1: IAPS 9561

Messung 2: IAPS 9560

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die subjektive Bewertung der durch die Bilder ausgelösten Emotionen in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Tabelle 2: subjektive Bewertung der Bilder mit der emotionalen Valenz Trauer in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Emotion	Behandlungskondition	Mittelwert	Std.Abw.	Std. Fehler der Abw.
Freude	Escitalopram	0,07	0,267	0,071
	Placebo	0	0	0
Verachtung	Escitalopram	1,71	2,894	0,773
	Placebo	1,29	2,335	0,624
Erregung	Escitalopram	0	0	0
	Placebo	0,07	0,267	0,071
Aggression	Escitalopram	2,21	2,577	0,689
	Placebo	3,21	2,914	0,779
Interesse	Escitalopram	2,64	2,79	0,746
	Placebo	2,71	1,684	0,45
Angst	Escitalopram	0,79	1,762	0,471
	Placebo	1,43	1,95	0,521
Trauer	Escitalopram	2,93	2,464	0,629
	Placebo	4,93	3,293	0,88

Std. Abw. = Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes.

				95 % Konfidenzintervall				
Emotion	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.	Untere Grenze	Obere Grenze	t	df	Sign.
Freude(E)-Freude(Pl)	0,071	0,267	0,071	-0,083	0,266	1	13	n.s.
Ver(E)-Ver(Pl)	0,429	2,623	0,701	-1,086	1,943	0,611	13	n.s.
Err(E)-Err(Pl)	-0,071	0,267	0,071	-0,226	0,083	1	13	n.s.
Aggr(E)-Aggr(Pl)	-1	2,660	0,711	-2,536	0,536	1,407	13	n.s.
Int(E)-Int(Pl)	-1,071	2,200	0,588	-1,342	1,199	0,121	13	n.s.
Angst(E)-Angst(Pl)	-0,643	1,151	0,308	-1,307	0,022	2,090	13	n.s.
Trauer(E)-Trauer(Pl)	-2	3,234	0,864	-3,868	-0,132	2,314	13	0,038

Ver = Verachtung

Err = Erregung

Aggr = Aggression

Int = Interesse

(E) = in der Behandlungskondition Escitalopram

(Pl) = in der Behandlungskondition Placebo

Std. Abw. = Standardabweichung

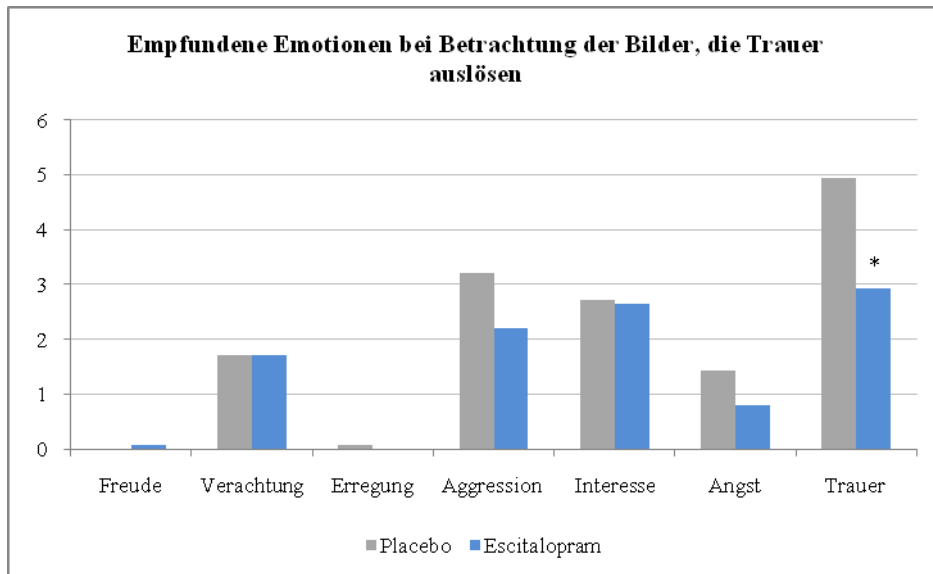
Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Sign. = Signifikanz

n.s. = nicht signifikant

Nach Einnahme von Escitalopram wurden die Bilder mit der emotionalen Valenz

Trauer als signifikant weniger Trauer-auslösend bewertet.



Graphik 1: Subjektive Bewertung der Trauer-auslösenden Bilder. Die Balken zeigen die Mittelwerte der Punktwerte der Visuellen Analogskala. Signifikante Veränderungen in der Bewertung der Bilder nach Einnahme von Escitalopram sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet.

3.3.2. Subjektive Bewertung der Bilder mit der emotionalen Qualität entspannte Freude

Es wurden für die Auswertung folgende Bilder mit der emotionalen Qualität entspannte Freude zusammengefasst:

Messung 1: IAPS 5030, IAPS 1470, IAPS 1610, IAPS 5020, IAPS 5200, IAPS 1710

Messung 2: IAPS 5593, IAPS 5030, IAPS 5750, IAPS 1440, IAPS 7025, IAPS 5200

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die subjektive Bewertung der durch die Bilder mit der emotionalen Qualität entspannte Freude ausgelösten Emotionen in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Emotion	Behandlungskondition	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.
Ekel	Escitalopram	0	0	0
	Placebo	0,036	0,091	0,0243
Freude	Escitalopram	3,589	2,205	0,589
	Placebo	3,839	1,786	0,477
Verachtung	Escitalopram	0,036	0,134	0,036
	Placebo	0,250	0,866	0,231
Erregung	Escitalopram	0,393	0,789	0,211
	Placebo	0,429	0,868	0,232
Aggression	Escitalopram	0,018	0,067	0,018
	Placebo	0,036	0,134	0,036
Interesse	Escitalopram	4	2,172	0,581
	Placebo	4,143	1,885	0,504
Angst	Escitalopram	0,125	0,401	0,107
	Placebo	0,232	0,514	0,137
Trauer	Escitalopram	0,054	0,200	0,054
	Placebo	0,143	0,376	0,101

Std. Abw. = Standardabweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes:

Emotion	Mittelwert	Std.Abw.	Std. Fehler der Abw.	95% Konfidenzintervall		t	df	Sig.
				Untere Grenze	Obere Grenze			
Ekel(E)- Ekel(Pl)	-0,036	0,091	0,024	-0,088	0,017	1,472	13	n.s.
Freude(E)- Freude(Pl)	-0,250	1,441	0,385	-1,082	0,582	0,649	13	n.s.
Ver(E)- Ver(Pl)	-0,214	0,876	0,234	-0,720	0,291	0,915	13	n.s.
Err(E)- Err(Pl)	-0,036	0,706	0,189	-0,443	0,372	0,189	13	n.s.
Agg(E)- Agg(Pl)	-0,018	0,154	0,041	-0,107	0,071	0,434	13	n.s.
Int(E)- Int(Pl)	-0,143	1,951	0,521	-1,269	0,983	0,274	13	n.s.
Angst(E)- Angst(Pl)	-0,107	0,507	0,135	-0,400	0,185	0,791	13	n.s.
Trauer(E)- Trauer(Pl)	-0,089	0,334	0,089	-0,282	0,103	1	13	n.s.

Std.Abw. = Standard-Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Sig. = Signifikanz

Ver = Verachtung

Err = Erregung

Agg = Aggression

Int = Interesse

(E) = in der Behandlungskondition Escitalopram

(Pl) = in der Behandlungskondition Placebo

n.s. = nicht signifikant

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Bewertung der Bilder, die entspannte Freude auslösen, zwischen Placebo- und Escitalopramkondition.

3.3.3. Subjektive Bewertung der Bilder mit der emotionalen Qualität erregte Freude

Es wurden für die Auswertung folgende Bilder zusammengefasst, die alle erregte Freude auslösen:

Messung 1: IAPS 4210, IAPS 4680, IAPS 4210 wiederholt

Messung 2: IAPS 4300, IAPS 4800, IAPS 4300 wiederholt

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse der subjektiven Bilder mit der emotionalen Qualität erregte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Tabelle 6: Subjektive Bewertung der Bilder, die erregte Freude auslösen:

Emotion	Behandlungskondition	Mittelwert	Std.Abw.	Std. Fehler der Abw.
Ekel	Escitalopram	0,625	1,307	0,349
	Placebo	0,446	0,920	0,246
Freude	Escitalopram	3,661	2,808	0,750
	Placebo	3,303	1,901	0,510
Verachtung	Escitalopram	0,179	0,359	0,096
	Placebo	0,232	0,410	0,110
Erregung	Escitalopram	4,768	2,425	0,648
	Placebo	4,625	2,233	0,597
Aggression	Escitalopram	0,036	0,091	0,024
	Placebo	0	0	0
Trauer	Escitalopram	0	0	0
	Placebo	0,018	0,067	0,018
Angst	Escitalopram	0	0	0
	Placebo	0,054	0,200	0,054

Std. Abw. = Standardabweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes für die subjektive Bewertung der Bilder, die erregte Freude auslösen.

Emotion	Mittelwert	Std.Abw.	Std. Fehler der Abw.	95 % Konfidenzintervall		t	df	Sig.
				Untere Grenze	Obere Grenze			
Ekel(E)- Ekel(Pl)	0,178	0,743	0,200	-0,250	0,608	0,899	13	n.s.
Freude(E)- Freude(Pl)	0,357	2,443	0,652	-1,053	1,768	0,547	13	n.s.
Ver(E)- Ver(Pl)	-0,054	0,472	0,126	-0,326	0,219	0,425	13	n.s.
Err(E)- Err(Pl)	0,149	2,545	0,680	-1,327	1,612	0,210	13	n.s.
Agg(E)- Agg(Pl)	0,036	0,091	0,024	-0,017	0,088	1,472	13	n.s.
Trauer(E)- Trauer(Pl)	-0,018	0,067	0,018	-0,056	0,021	1	13	n.s.
Angst(E)- Angst(Pl)	-0,054	0,200	0,054	-0,169	0,062	1	13	n.s.

Std.Abw. = Standard-Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Sig. = Signifikanz

Ver = Verachtung

Err = Erregung

Agg = Aggression

(E) = in der Behandlungskondition Escitalopram

(Pl) = in der Behandlungskondition Placebo

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Bewertung der Bilder, die erregte Freude auslösen, nach Behandlung mit Escitalopram.

3.3.4. Subjektive Bewertung der angstausslösenden Bilder

Es wurden für die Auswertung folgende Bilder zusammengefasst, die alle die Emotion Angst auslösen:

Messung 1: IAPS 1300, IAPS 6313, IAPS 3600

Messung 2: IAPS 2120, IAPS 3530, IAPS 6350

Tabelle 3.3.4.a. zeigt eine Übersicht über die subjektive Bewertung der durch die Bilder ausgelösten Emotionen in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Tabelle 8: subjektive Bewertung der angstausslösenden Bilder in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden

Emotion	Behandlungskondition	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.
Ekel	Escitalopram	1,035	1,538	0,410
	Placebo	1,571	2,235	0,597
Freude	Escitalopram	0,071	0,267	0,071
	Placebo	0,214	0,469	0,125
Aggression	Escitalopram	2,394	1,831	0,489
	Placebo	3,071	2,766	0,739
Interesse	Escitalopram	2,036	2,445	0,653
	Placebo	2,393	2,498	0,667
Angst	Escitalopram	1,821	1,957	0,523
	Placebo	3,107	2,654	0,709
Trauer	Escitalopram	0,143	0,363	0,097
	Placebo	0,464	0,771	0,206

Std.Abw. – Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. – Standard Fehler der Abweichung

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes.

				95% Konfidenzintervall				
Emotionen	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.	Untere Grenze	Obere Grenze	t	df	Sig.
Ekel(E)-Ekel(Pl)	-0,536	2,134	0,570	-1,768	0,697	0,939	13	n.s.
Freude(E)-Freude(Pl)	-0,143	0,569	0,152	-0,472	0,186	0,939	13	n.s.
Aggr(E)-Aggr(Pl)	-0,679	2,561	0,685	-2,158	0,800	0,991	13	n.s.
Int(E)-Int(P)	-0,357	2,214	0,592	-1,635	0,921	0,604	13	n.s.
Angst(E)-Angst (Pl)	-1,286	0,868	0,499	-2,364	-0,207	2,575	13	0,023
Trauer(E)-Trauer(Pl)	-0,321	0,846	0,226	-0,810	0,167	1,422	13	n.s.

Aggr = Aggression

Int = Interesse

(E) = in der Behandlungskondition Escitalopram

(Pl) = in der Behandlungskondition Placebo

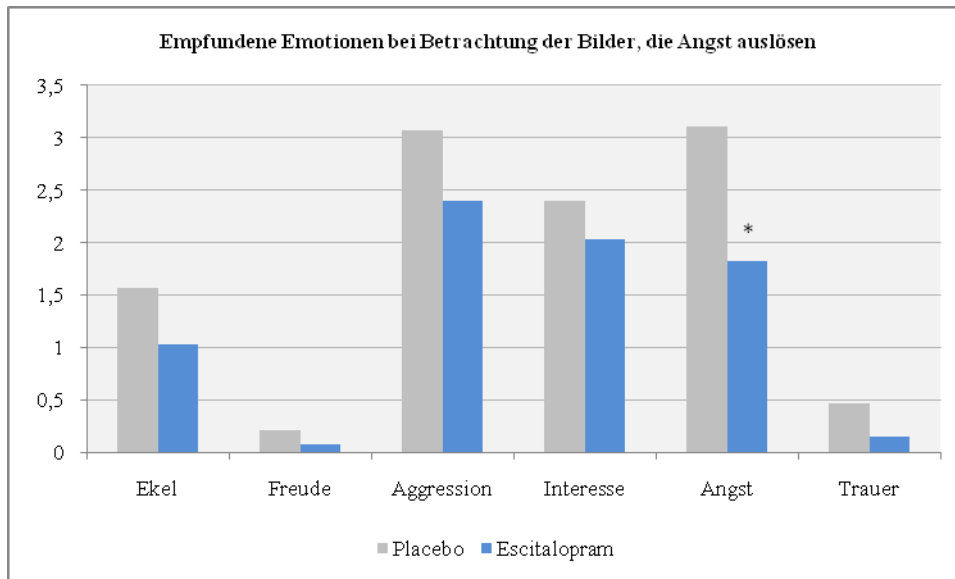
Std.Abw. = Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Sig. = Signifikanz

n.s. = nicht signifikant

Es zeigt sich bei der subjektiven Bewertung der angstausslösenden Bilder eine signifikante Reduktion in der Bewertung der Bilder mit der Emotion „Angst“ nach Escitalopram - Behandlung.



Grafik 2: Subjektive Bewertung der angstausslösenden Bilder. Die Balken repräsentieren die Mittelwerte der Punktwerte der Visuellen Analogskala.

3.3.5. Subjektive Bewertung der neutralen Bilder

Es wurden für die Auswertung folgende emotional neutrale Bilder ausgewählt:

Messung 1: IAPS 7128, IAPS 7211, IAPS 7830

Messung 2: IAPS 7128, IAPS 7185, IAPS 5030

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die subjektive Bewertung der neutralen Bilder in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Emotion	Behandlungskondition	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.
Erregung	Escitalopram	0,143	0,386	0,103
	Placebo	0,405	1,185	0,317
Interesse	Escitalopram	3,191	2,897	0,774
	Placebo	2,667	2,654	0,709
Verachtung	Escitalopram	0,071	0,267	0,071
	Placebo	0,405	1,421	0,380
Trauer	Escitalopram	0	0	0
	Placebo	0	0	0
Angst	Escitalopram	0,071	0,267	0,071
	Placebo	0,167	0,387	0,103
Aggression	Escitalopram	0,071	0,193	0,051
	Placebo	0,214	0,405	0,108
Freude	Escitalopram	0,214	0,635	0,170
	Placebo	0,833	1,934	0,517
Ekel	Escitalopram	0,048	0,178	0,048
	Placebo	0,071	0,193	0,052

Std. Abw. = Standard-Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes:

				95% Konfidenzintervall				
Emotion	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.	Untere Grenze	Obere Grenze	t	df	Sig.
Err(E)- Err(Pl)	-0,262	0,889	0,237	-0,775	0,251	1,103	13	n.s.
Int(E)- Int(Pl)	0,524	2,290	0,612	-0,798	1,846	0,856	13	n.s.
Ver(E)- Ver(Pl)	-0,333	1,450	0,388	-1,171	0,504	0,860	13	n.s.
Angst(E)- Angst(Pl)	-0,095	0,204	0,054	-0,213	0,022	1,749	13	n.s.
Agg(E)- Agg(Pl)	-0,143	0,386	0,103	-0,366	0,080	1,385	13	n.s.
Freude(E)- Freude(Pl)	-0,619	1,461	0,390	-1,463	0,224	1,585	13	n.s.
Ekel(E)- Ekel(Pl)	-0,024	0,276	0,074	-0,183	0,136	0,322	13	n.s.

Std. Abw. = Standard – Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Sig. = Signifikanz

Err = Erregung

Int = Interesse

Ver = Verachtung

Agg = Aggression

(E) = in der Behandlungskondition Escitalopram

(Pl) = in der Behandlungskondition Placebo

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Bewertung der neutralen Bilder nach Behandlung mit Escitalopram.

3.4. Erkennen der in der Mimik ausgedrückten Emotionen (emotion discrimination test)

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse für die Anzahl der in der Mimik ausgedrückten, falsch erkannten Emotionen in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo für n=14 Probanden.

Behandlungskondition	Mittelwert	n	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.
Placebo	1	14	1,109	0,296
Escitalopram	0,500	14	0,941	0,251
Pla_ln	0,553	14	0,548	0,146
Esc_ln	0,277	14	0,482	0,129

Std. Abw. = Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Pla_ln = ln der Anzahl der falsch erkannten in der Mimik ausgedrückten Emotionen nach Einnahme von Placebo +1

Esc_ln = ln der Anzahl der falsch erkannten in der Mimik ausgedrückten Emotionen nach Einnahme von Escitalopram +1

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes:

				95% Konfidenzintervall				
Emotionspaare	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.	Untere Grenze	Obere Grenze	t	df	Sig.
Placebo-Escitalopram	0,5	1,092	0,292	-0,130	1,130	1,713	13	n.s.
Pla_ln-Esc_ln	0,277	0,576	0,154	-0,056	0,609	1,797	13	0,096

Std. Abw. = Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Pla_ln = ln der Anzahl der falsch erkannten in der Mimik ausgedrückten Emotionen nach Einnahme von Placebo +1

Esc_ln = ln der Anzahl der falsch erkannten in der Mimik ausgedrückten Emotionen nach Einnahme von Escitalopram +1

n.s. = nicht signifikant

Nach Behandlung mit Escitalopram gibt es weniger Fehler in der Beurteilung der Emotionen, die in der Präsentationsreihe der Pictures of Facial Affect dargestellt waren. Dieses Ergebnis ist nur als Trend zu sehen, die Unterschiede erreichen keine Signifikanz.

3.5. Ergebnisse der Durchführung der Differentiellen Affektskala

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse der Durchführung der Differentiellen Affektskala in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Tabelle 14: Ergebnisse der Differentiellen Affektskala nach Einnahme von Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Emotion	Behandlungskondition	Mittelwert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.
Freude	Escitalopram	9,85	1,463	0,406
	Placebo	9,85	1,819	0,504
Trauer	Escitalopram	3,31	0,48	0,133
	Placebo	3,54	0,776	0,215
Wut	Escitalopram	2,92	0,277	0,077
	Placebo	3	0,408	0,113
Angst	Escitalopram	3,15	0,555	0,154
	Placebo	3,15	0,689	0,191

Std. Abw. = Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse nach Durchführung des T-Testes:

				95% Konfidenz- intervall				
Emotion	Mittel- wert	Std. Abw.	Std. Fehler der Abw.	Untere Grenze	Obere Grenze	t	df	Sig.
Freude(E)- Freude(Pl)	0	2,082	0,577	-1,26	1,258	0	12	1
Trauer(E)- Trauer(Pl)	-0,23	0,439	0,122	-0,50	0,034	1,9	12	0,082
Wut(E)- Wut(Pl)	-0,08	0,277	0,077	-0,25	0,091	1	12	0,337
Angst(E)- Angst(Pl)	0	0,408	0,113	-0,25	0,247	0	12	1

(E) = in der Behandlungskondition Escitalopram

(Pl) = in der Behandlungskondition Placebo

Std.Abw. = Standard Abweichung

Std. Fehler der Abw. = Standardfehler der Abweichung

Es zeigt sich nur ein schwacher Trend in Bezug auf die Abnahme der Emotion Trauer nach Einnahme von Escitalopram, eine Signifikanz wird nicht erreicht.

3.6. Ergebnisse der EMG-Messung

Bei der Errechnung der Mittelwerte der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder die entspannte Freude, erregte Freude und Angst auslösen, sowie bei dem im Anschluss durchgeführten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, konnten aufgrund eines technischen Fehlers die EMG-Messwerte eines Probanden nicht verwertet werden, so dass die Berechnungen für die mittels EMG gemessenen muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder mit der emotionalen Valenz entspannte Freude, erregte Freude und Angst für eine Gruppe von n=13 Probanden durchgeführt wurde.

Für die Auswertung werden die Reaktionen folgender Muskel betrachtet, und zwar entsprechend der bisher in der Literatur beschriebenen Kennmuskeln für mimische Ausdrücke von Emotionen.

M. frontalis – Kanal 1

M. corrugator supercilii – Kanal 2

M. obicularis oculi – Kanal 3

M. zygomaticus – Kanal 5

Platysma – Kanal 7

Die Reaktionen auf Kanal 8 – die Reaktionen des M. depressor anguli oris – werden nicht betrachtet, da die Bedeutung dieses Muskels für den Ausdruck unterschiedlicher Emotionen nicht eindeutig ist. Bei Schwartz et al (Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976a; Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976b) ist der M. depressor anguli oris Teil der mimischen Reaktion auf Trauer-erregende Stimuli, wenn auch seine Reaktion geringer ausfällt als die Reaktion des M. corrugator supercilii. Bei der Gruppe um Wolf (Wolf, R. Mass, Ingenbleek, u. a. 2005) jedoch stellt die Reaktion des M. depressor anguli oris den Unterschied zwischen dem Ausdruck der erregten Freude und dem Ausdruck der entspannten Freude dar. Zusätzlich wird er bei der Präsentation Appetenz - erzeugender Stimuli aktiviert, so dass, nach Wolf et al, die Kontraktion des M. depressor anguli oris ein Hinweis für eine generelle Erregung („arousal“) darstellt. Ebenso vernachlässigt werden die Reaktionen auf Kanal 9 (M. mentalis), da dieser in der bisherigen Literatur keine Bedeutung in der mimischen Darstellung von Emotionen hat.

3.6.1. Auswertung des Trauer-induzierenden Bildes

Es wird die Reaktion auf folgende Bilder analysiert:

Messung 1 – IAPS 9561

Messung 2 – IAPS 9560

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht über die gemessenen Reaktionen der oben genannten Muskeln in den zwei Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei n=14 Probanden.

Behandlungs- kondition	Kanal	Mittelwerte baseline	Std.Abw.	Mittelwerte trial	Std.Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,467	2,501	2,585	2,296	n.s.
Placebo	2	3,132	2,542	5,855	8,027	n.s.
Placebo	3	1,428	0,867	1,581	0,690	n.s.
Placebo	5	2,081	1,948	2,181	1,959	n.s.
Placebo	7	6,928	1,423	7,102	1,655	n.s.
Escitalopram	1	4,470	5,875	4,615	5,474	n.s.
Escitalopram	2	3,488	3,088	4,108	3,360	n.s.
Escitalopram	3	3,092	2,482	3,472	2,290	n.s.
Escitalopram	5	4,169	3,384	4,054	3,344	n.s.
Escitalopram	7	7,636	2,706	7,674	2,757	n.s.

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 7 = Platysma

baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes

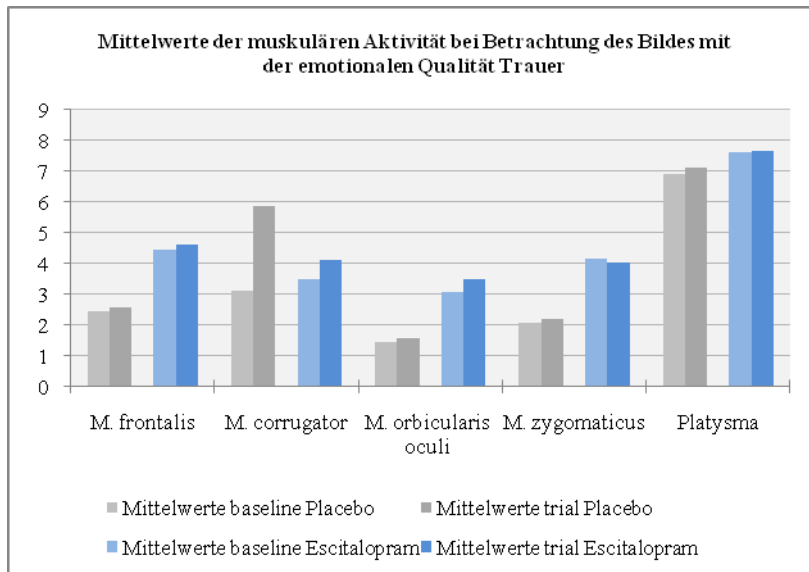
trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

Std. Abw. = Standardabweichung

Sign. = Signifikanz

n.s. = nicht signifikant

Es zeigen sich keine signifikanten Muskelreaktionen bei Betrachtung des Trauer – auslösenden Bildes weder nach Einnahme von Placebo noch nach Einnahme von Escitalopram.



Graphik 3: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung des Trauer-errgenden Bildes in den beiden Behandlungskonditionen Placebo respektive Escitalopram in einer Gruppe von n=14 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline) respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial) dar.

3.6.2. Betrachtung der Bilder, die entspannte Freude auslösen

Es wurden für die Auswertung die Reaktionen folgender Muskeln beobachtet:

M. frontalis – Kanal 1

M. corrugator supercilii – Kanal 2

M. orbicularis oculi – Kanal 3

M. zygomaticus – Kanal 5

Platysma – Kanal 7

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht über die Reaktion der oben genannten Muskeln bei Betrachtung des Bildes IAPS 1470 bei der Messung 1 und IAPS1440 bei der Messung 2.

Behandlungs- kondition	Kanal	Mittelwerte baseline	Std.Abw.	Mittelwerte trial	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,288	2,522	2,098	2,339	n.s.
Placebo	2	2,466	2,252	1,924	2,151	0,002
Placebo	3	1,731	0,741	2,537	2,309	n.s.
Placebo	5	2,519	2,309	3,070	2,697	n.s.
Placebo	7	7,190	1,391	7,112	1,435	n.s.
Escitalopram	1	4,166	5,127	3,847	4,435	n.s.
Escitalopram	2	2,562	2,642	1,446	1,659	n.s.
Escitalopram	3	3,419	2,654	5,203	4,063	0,028
Escitalopram	5	3,717	3,244	7,227	7,701	0,016
Escitalopram	7	7,515	2,950	7,535	2,926	n.s.

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 7 = Platysma

baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes

trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

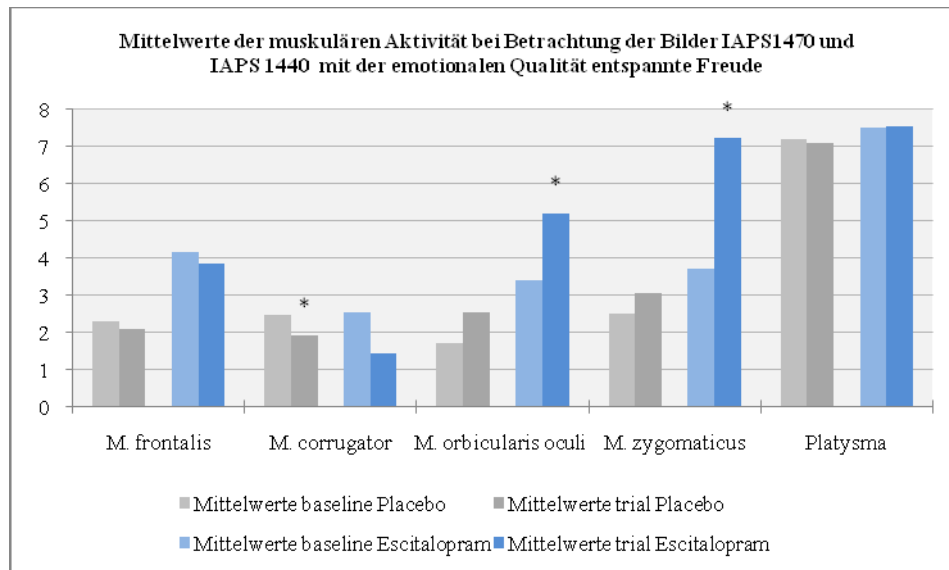
Std. Abw. = Standardabweichung

Sign. = Signifikanz

n.s. = nicht signifikant

Es zeigt sich nach Einnahme von Escitalopram eine signifikante Reaktion des M. orbicularis oculi (Kanal 3), sowie eine signifikante Reaktion des M. zygomaticus (Kanal 5), was einer Lächelreaktion entspricht. Diese Reaktionen sind nach Einnahme von Placebo nicht zu verzeichnen.

Nach Einnahme von Placebo zeigt sich eine signifikant geringere Reaktion des M. corrugator supercili (Kanal 2), was einer verminderten Trauer-Reaktion entspricht.



Graphik 4: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS 1470 und IAPS1440 mit der emotionalen Qualität entspannte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet

Tabelle 18 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse der EMG-Messung bei Betrachtung des Bilder IAPS 1710 in der Messung 1 und IAPS 1470 in der Messung 2, beide Bilder mit der emotionalen Qualität entspannte Freude, bei einer Gruppe von n=13 Probanden.

Behandlungs- kondition	Ka- nal	Mittel- werte baseline	Std. Abw.	Mittel- werte trial	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,101	2,561	2,004	2,358	n.s.
Placebo	2	2,643	2,394	2,103	2,198	n.s.
Placebo	3	1,424	0,813	2,295	1,539	n.s.
Placebo	5	1,988	1,860	3,546	3,945	n.s.
Placebo	7	7,190	1,668	7,347	2,066	n.s.
Escitalopram	1	5,588	5,807	5,01	5,299	n.s.
Escitalopram	2	3,047	2,415	2,268	2,155	0,028
Escitalopram	3	3,698	3,270	4,017	3,264	n.s.
Escitalopram	5	4,438	4,400	5,026	4,206	n.s.
Escitalopram	7	7,211	2,293	7,350	2,273	n.s.

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 7 = Platysma

baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes

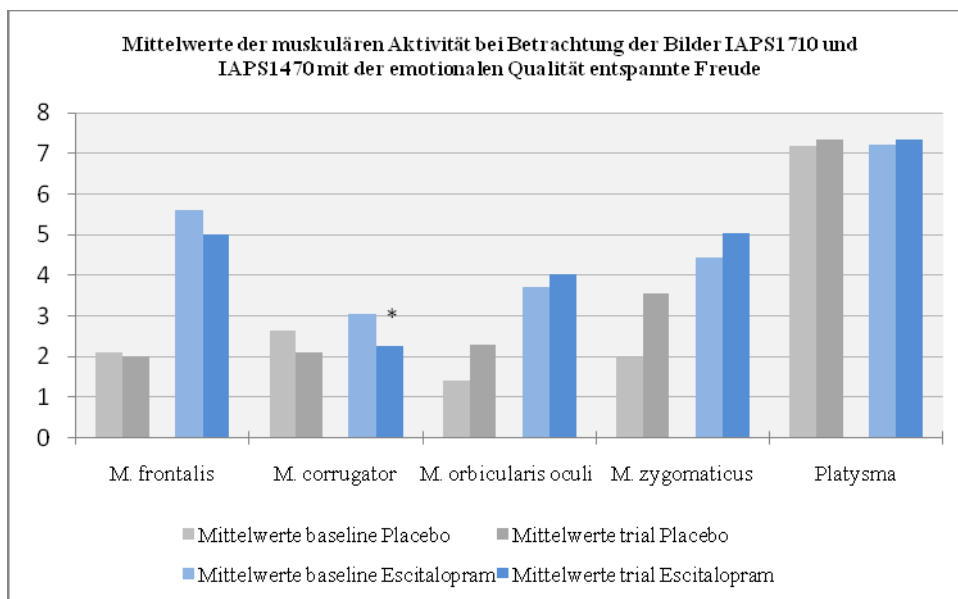
trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

Std. Abw. = Standardabweichung

Sign. = Signifikanz

n.s. = nicht signifikant

Es zeigt sich nach Einnahme von Escitalopram eine signifikante Abnahme der Muskelspannung des M. corrugator supercili bei Betrachtung dieses Bildes, welches entspannte Freude auslöst.



Graphik 4: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS 1710 und IAPS1470 mit der emotionalen Qualität entspannte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet.

3.6.3. Betrachtung des Bildes mit der Qualität erregte Freude

Es wurden die Reaktion folgender Muskel betrachtet:

M. frontalis – Kanal 1

M. corrugator supercili – Kanal 2

M. orbicularis oculi – Kanal 3

M. zygomaticus – Kanal 5

Platysma – Kanal 7

Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über die muskuläre Reaktion bei Betrachtung folgender Bilder mit der emotionalen Qualität erregte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei einer Gruppe von n=13 Probanden:

Messung 1 – IAPS 4210

Messung 2 – IAPS 4300

Behandlungs-kondition	Ka-nal	Mittel-werte baseline	Std. Abw.	Mittel-werte trial	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,711	3,082	2,326	2,842	n.s.
Placebo	2	2,403	1,869	2,159	1,716	n.s.
Placebo	3	1,513	0,801	3,800	5,491	0,019
Placebo	5	2,236	2,267	2,800	2,663	n.s.
Placebo	7	7,232	1,567	7,335	1,452	n.s.
Escitalopram	1	3,761	3,734	3,811	3,517	n.s.
Escitalopram	2	3,109	2,363	2,623	2,117	n.s.
Escitalopram	3	1,949	0,679	4,499	4,149	0,033
Escitalopram	5	2,662	2,063	4,431	3,436	0,019
Escitalopram	7	7,656	3,415	7,799	3,450	n.s.

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 7 = Platysma

baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes,

trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

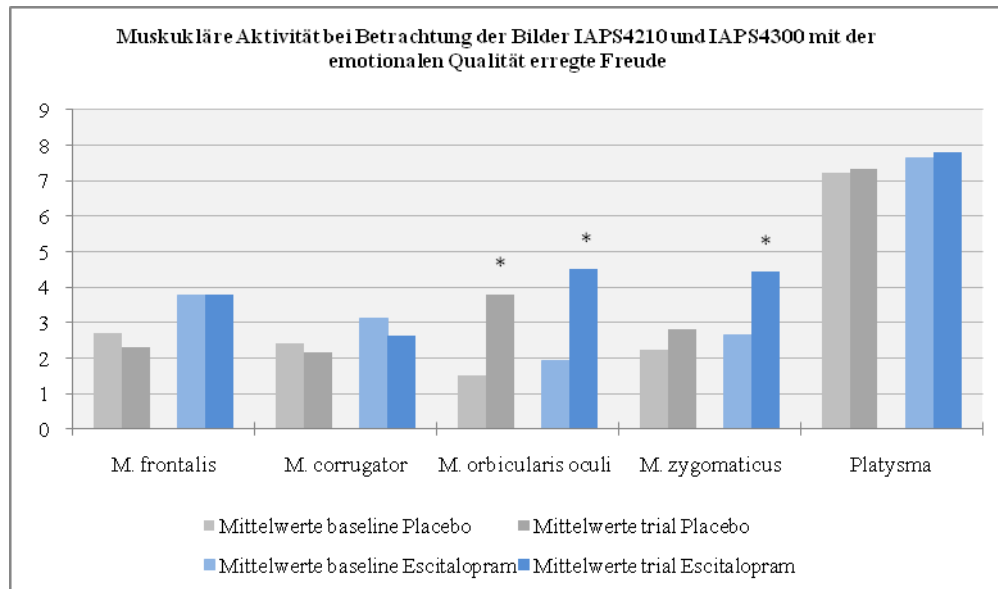
Std. Abw. = Standardabweichung

Sign. = Signifikanz

n.s. = nicht signifikant

Nach Einnahme von Placebo zeigt sich bei der Betrachtung des Bildes IAPS 4210 und IAPS 4300 mit der emotionalen Qualität erregte Freude eine signifikante Reaktion des M. orbicularis oculi.

In der Behandlungskondition Escitalopram zeigt sich bei Betrachtung der Bilde IAPS 4210 und IAPS 4300 mit der emotionalen Qualität erregte Freude eine signifikante Reaktion des M. orbicularis oculi auf Kanal 3 und des M. zygomaticus auf Kanal 5, dies entspricht einer Lächelreaktion.



Graphik 5: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS4210 und IAPS4300 mit der emotionalen Qualität erregte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die muskulären Reaktionen der oben genannten Muskeln bei Betrachtung folgender Bilder mit der emotionalen Qualität erregte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Escitalopram vs. Placebo bei einer Gruppe von n=13 Probanden.

Messung 1 – Bild IAPS 4680, Messung 2 – Bild IAPS 4800

Behandlungs-kondition	Ka-nal	Mittel-werte baseline	Std. Abw.	Mittel-werte trial	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,087	2,714	2,349	3,074	n.s.
Placebo	2	1,680	1,661	1,671	1,490	n.s.
Placebo	3	2,207	1,566	3,516	4,001	0,004
Placebo	5	2,581	2,603	3,041	3,019	0,002
Placebo	7	7,290	1,540	7,289	1,578	n.s.
Escitalopram	1	3,558	3,298	3,574	3,134	n.s.
Escitalopram	2	2,717	2,415	2,357	2,026	n.s.
Escitalopram	3	3,721	3,159	4,494	3,398	0,039
Escitalopram	5	3,291	2,914	4,686	5,078	0,011
Escitalopram	7	7,703	3,125	7,790	3,004	n.s.

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 7 = Platysma

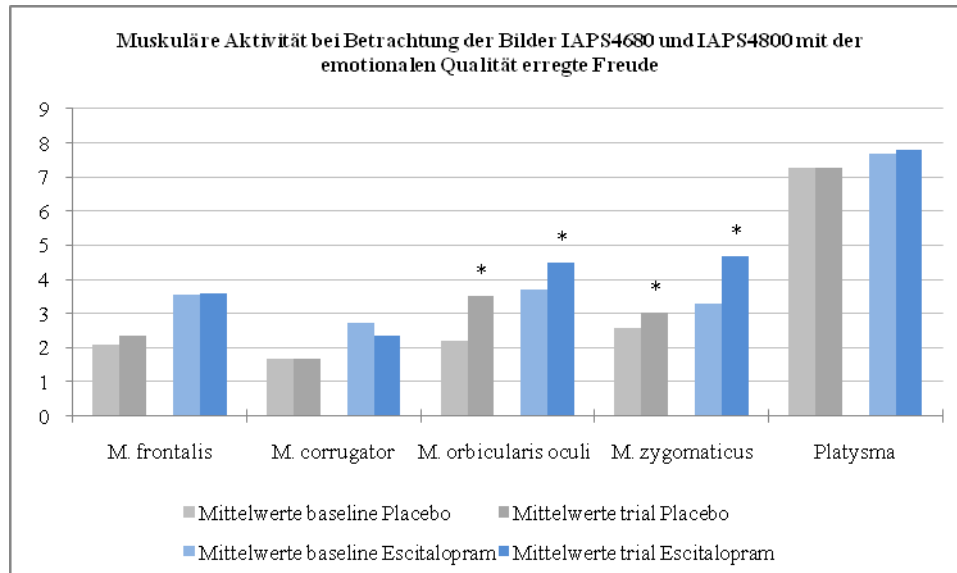
baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes

trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

Std. Abw. = Standardabweichung

n.s. = nicht signifikant

In beiden Behandlungskonditionen Escitalopram und Placebo zeigt sich bei Betrachtung der Bilder IAPS 4680 und IAPS 4800 mit der emotionalen Qualität erregte Freude eine signifikante Reaktion des M. orbicularis oculi auf Kanal 3 sowie des M. zygomaticus auf Kanal 5. Dies entspricht einer Lächelreaktion.



Graphik 6: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS4680 und IAPS4800 mit der emotionalen Qualität erregte Freude in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet

3.6.4. Betrachtung der Bilder mit der emotionalen Qualität Angst

Für die Auswertung wird die Reaktionen folgender Muskel betrachtet:

M. frontalis – Kanal 1

M. corrugator supercili – Kanal 2

M. orbicularis oculi – Kanal 3

M. levator labii superioris – Kanal 4

M. zygomaticus – Kanal 5

M. risorius – Kanal 6

Platysma – Kanal 7

M. depressor anguli ori – Kanal 8

Da in der bisherigen Literatur der M. risorius und der Platysma als Kennmuskel des mimischen Ausdrucks der Emotion Angst beschrieben wurden, betrachteten wir zusätzlich zu den bei jeder Emotion betrachteten Muskeln noch die Reaktion auf Kanal 6 (M. risorius) und Kanal 7 (Platysma).

Tabelle 21 zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte der muskulären Reaktion bei Betrachtung der Bilder IAPS1300 und IAPS2120, die beide Angst auslösen, in den beiden Behandlungskonditionen Placebo und Escitalopram in einer Gruppe von n=13 Probanden.

Behandlungs-kondition	Kanal	Mittel-werte baseline	Std. Abw.	Mittel-werte trial	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,414	3,001	2,139	2,941	n.s.
Placebo	2	1,875	1,702	1,797	1,578	n.s.
Placebo	3	1,849	1,286	2,790	2,523	0,016
Placebo	5	2,099	2,401	2,951	2,793	n.s.
Placebo	6	6,939	1,072	7,268	1,514	n.s.
Placebo	7	7,159	1,533	7,476	1,563	0,046
Escitalopram	1	3,993	4,280	3,906	3,792	n.s.
Escitalopram	2	2,405	2,541	3,067	2,758	n.s.
Escitalopram	3	3,781	3,514	5,449	5,335	n.s.
Escitalopram	5	4,321	4,964	8,096	10,574	0,016
Escitalopram	6	12,056	10,46	13,884	10,692	0,173
Escitalopram	7	7,718	2,920	8,110	3,459	0,021

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 6 = M. Risorius

Kanal 7 = Platysma

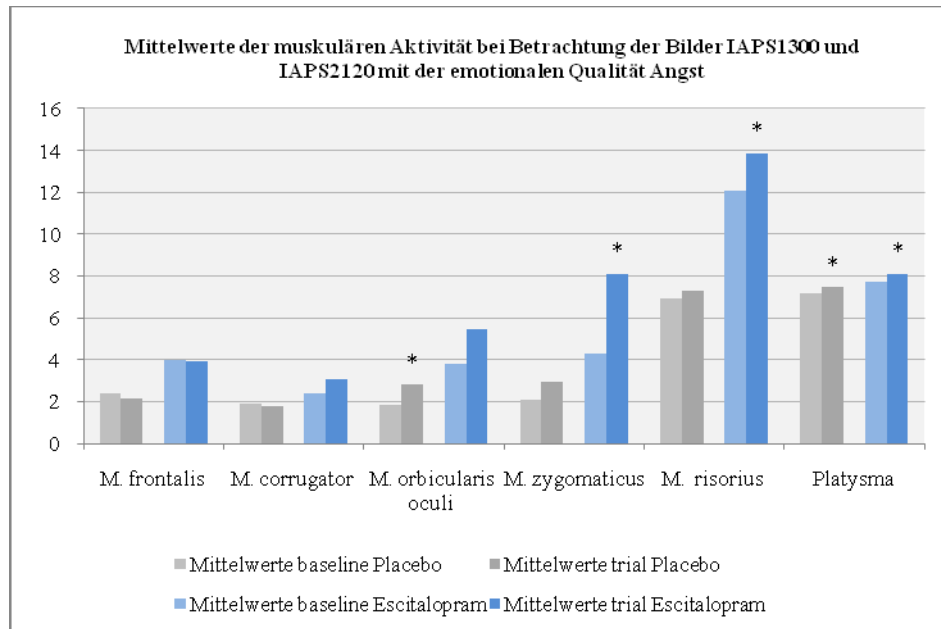
baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes

trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

Std. Abw. = Standardabweichung

n.s. = nicht signifikant

Nach Einnahme von Placebo zeigt sich eine signifikante Reaktion des M. orbicularis oculi sowie des Platysma. Nach Einnahme von Escitalopram zeigt sich eine signifikante Reaktion des M. zygomaticus, des M. risorius sowie des Platysma.



Graphik 7 : Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS1300 und IAPS2120 mit der emotionalen Qualität Angst in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet.

Tabelle 22 zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte der muskulären Reaktion bei Betrachtung der Bilder IAPS6313 und IAPS3530, die beide Angst auslösen, in den beiden Behandlungskonditionen Placebo und Escitalopram in einer Gruppe von n=13 Probanden.

Behandlungs-kondition	Kanal	Mittel-werte baseline	Std. Abw.	Mittel-werte trial	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,245	2,750	2,252	2,394	n.s.
Placebo	2	2,486	2,241	4,100	3,758	0,011
Placebo	3	1,435	0,837	1,736	1,109	n.s.
Placebo	5	2,438	2,651	2,084	2,133	n.s.
Placebo	6	7,058	1,423	7,195	1,406	n.s.
Placebo	7	7,070	1,510	7,217	1,628	n.s.
Escitalopram	1	4,548	5,135	4,930	4,93	n.s.
Escitalopram	2	1,968	2,013	3,969	3,338	0,011
Escitalopram	3	3,311	2,980	3,228	2,428	n.s.
Escitalopram	5	3,930	3,029	3,767	3,031	n.s.
Escitalopram	6	10,999	6,462	11,96	8,093	0,019
Escitalopram	7	7,573	2,895	7,729	2,94	n.s.

Kanal 1 = M. frontalis

Kanal 2 = M. corrugator

Kanal 3 = M. orbicularis oculi

Kanal 5 = M. zygomaticus

Kanal 6 = M. Risorius

Kanal 7 = Platysma

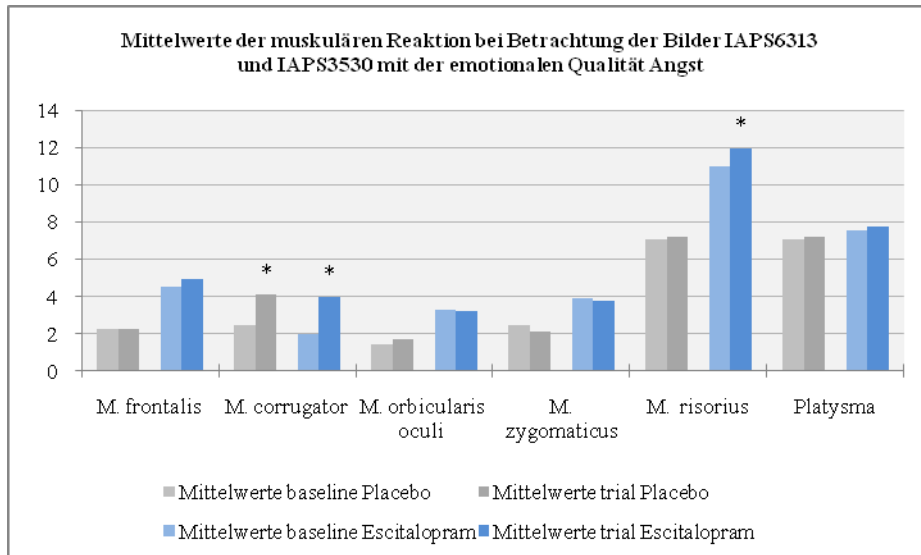
baseline = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes

trial = mittlere Verlaufslage der EMG-Kurve während der ersten 10s der Betrachtung des Bildes

Std. Abw. = Standardabweichung

n.s. = nicht signifikant

Es zeigt sich nach Einnahme von Placebo eine signifikante Reaktion des M corrugator. Nach Einnahme von Escitalopram kommt es zu einer signifikanten Reaktion des M. corrugator und des M. risorius.



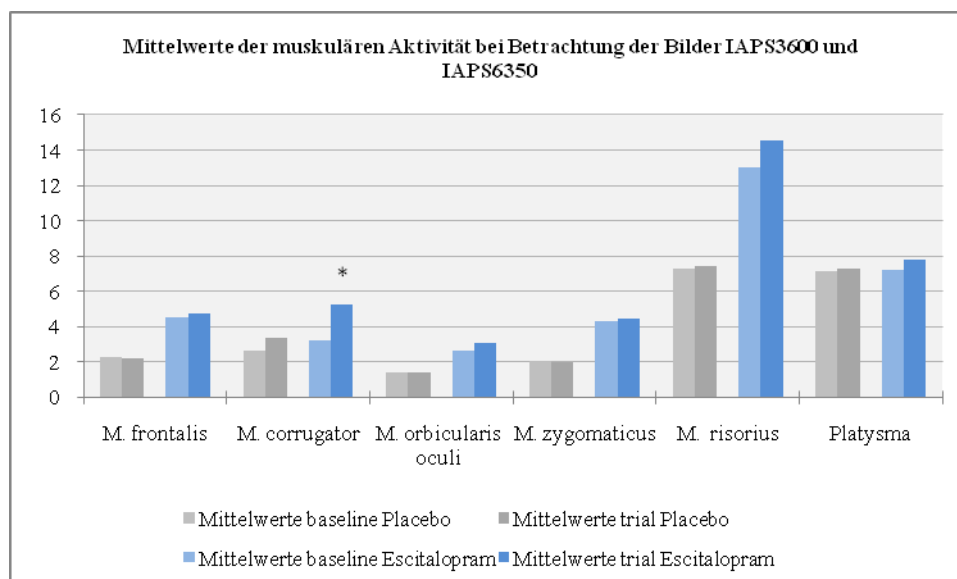
Graphik 8: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS6313 und IAPS3530 mit der emotionalen Qualität Angst in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet.

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte der muskulären Reaktion bei Betrachtung der Bilder IAPS3600 und IAPS6350, die beide Angst auslösen, in den beiden Behandlungskonditionen Placebo und Escitalopram in einer Gruppe von n=13 Probanden.

Behandlungs-kondition	Kanal	Mittel-werte baseline	Std. Abw.	Mittel-werte treatment	Std. Abw.	p (Sign.) nach Wilcoxon
Placebo	1	2,245	2,75	2,201	2,409	n.s.
Placebo	2	2,624	2,149	3,335	2,8	n.s.
Placebo	3	1,441	0,956	1,387	0,646	n.s.
Placebo	5	2,074	2,511	2,001	2,198	n.s.
Placebo	6	7,254	1,795	7,45	2,26	n.s.
Placebo	7	7,158	1,627	7,283	1,84	n.s.
Escitalopram	1	4,548	5,135	4,732	5,39	n.s.
Escitalopram	2	3,22	2,768	5,234	4,23	0,003
Escitalopram	3	2,63	1,64	3,066	2,007	n.s.
Escitalopram	5	4,328	3,442	4,421	3,656	n.s.
Escitalopram	6	12,999	9,911	14,531	10,099	n.s.
Escitalopram	7	7,183	2,365	7,794	2,91	n.s.

Es zeigt sich nach Einnahme von Placebo keine signifikante muskuläre Reaktion bei Betrachtung des Angst –auslösendes Bildes mit der Nummer IAPS3600 bzw. IAPS6350.

Nach Einnahme von Escitalopram kommt es zu einer signifikanten Reaktion des M. corrugator.



Graphik 9: Graphische Darstellung der muskulären Aktivität bei Betrachtung der Bilder IAPS3600 und IAPS6350 mit der emotionalen Qualität Angst in den beiden Behandlungskonditionen Placebo, respektive Escitalopram, in einer Gruppe von n=13 Probanden. Die Balken stellen die Mittelwerte der mittleren Verlaufslage der EMG-Kurve bei Betrachtung eines Graubildes (baseline), respektive während der ersten 10 Sekunden der Betrachtung des Bildes (trial), dar. Signifikante Veränderungen der muskulären Aktivität sind mit einem Sternchen über dem Balken gekennzeichnet.

4. Diskussion

Wir führten eine Untersuchung an 14 männlichen Probanden durch, die alle in Bezug auf den 5-HTTLPR, die Promoterregion des Serotonintransporter kodierenden Gens, homozygot für das l-Allel waren. Untersucht wurden die kognitive Leistung in neuropsychologischen Tests, die subjektive Bewertung emotionsauslösender Bilder, die Leistung in der Erkennung der in Gesichtern ausgedrückten Emotionen, und die unterschiedliche mimische Reaktion bei der Betrachtung emotionsinduzierender, visueller Stimuli nach sechswöchiger Therapie mit Placebo, respektive Escitalopram. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in den folgenden Abschnitten im Einzelnen diskutiert.

4.1. Ergebnisse der Neuropsychologie

Die Probanden zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Escitalopram oder Placebo. Dieses Ergebnis spricht gegen eine Beeinflussung der Lern- und Merkfähigkeit, der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung, des Kurzzeitgedächtnisses, und generell Geschwindigkeit und Effizienz der Leistung durch SSRI.

In der Studie der Arbeitsgruppe um Harmer (Harmer u. a. 2002) hatte die einmalige Gabe von Citalopram zu einer Besserung des längerfristigen Enkodierens und Wiedergabe von verbalem Material geführt. In Anlehnung dazu würde man einen Effekt in der Durchführung des AVLТ erwarten, vor allem in der Wiedergabe der gehörten verbalen Inhalte nach Distraction – dieser ließ sich in unserer Studie nicht nachweisen.

In dieser Studie wurden die neuropsychologischen Tests nach langfristiger Einnahme von Escitalopram bzw. Placebo durchgeführt. Es wäre denkbar, dass die bisher beobachteten Auswirkungen einer kurzfristigen Manipulation des Serotonin-Angebotes

sich bei längerfristiger Einnahme von SSRI nicht replizieren lassen. Die bei depressiven Patienten beobachtete Besserung der kognitiven Funktionen nach Therapie mit SSRI ist dafür kein Gegenargument, da es sich hierbei um eine Besserung nach Remission der depressiven Episode handeln könnte.

4.2. Ergebnisse der subjektiven Bewertung der Bilder

Beim Vergleich der subjektiven Bewertung für die emotionsauslösenden Bilder nach der Einnahme von Verum oder Placebo ergaben sich signifikante Unterschiede in der Bewertung der Bilder mit der Qualität „Angst“ und der Qualität „Trauer“, den so genannten negativen Emotionen. Die Bilder, die eine so genannte positive Emotion (Freude, erregte Freude) hervorrufen, wurden nicht in Abhängigkeit von der Einnahme von Escitalopram oder Placebo unterschiedlich bewertet. Dies spricht für eine Modulation der Verarbeitung negativer Emotionen durch SSRI, die Verarbeitung positiver Emotionen wurde nicht beeinflusst.

Dieses Ergebnis entspricht zum Teil den Ergebnissen vorangegangener Studien: Harmer et al hatten eine Beeinflussung der Wahrnehmung negativer Reize schon nach einmaliger (Harmer u. a. 2002; Harmer, Bhagwagar, u. a. 2003) oder siebentägiger Gabe (Harmer u. a. 2004; Harmer u. a. 2006) von Citalopram beobachtet. Nach einmaliger Gabe wurde ein besseres Erkennen negativer Reize beobachtet, nach siebentägiger Gabe jedoch ein vermindertes Erkennen von Angst und Ärger, sowie eine verminderte Reaktion der Amygdala. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass SSRI noch vor Eintritt der eigentlichen antidepressiogenen Wirkung, die erst nach einigen Wochen zu vermerken ist, einen Einfluss auf die Emotionsverarbeitung haben. Unsere an einer Population gesunder Probanden durchgeführte Studie spricht auch für einen direkten Einfluss der SSRI auf die Modulation der Emotionsverarbeitung, da negative Reize als „weniger negativ“ wahrgenommen werden. Bemerkenswert ist, dass dieser Effekt ohne eine für den Probanden erkennbare Veränderung der Befindlichkeit stattfindet, da die Ergebnisse der Differentiellen Affektskala keine signifikanten Unterschiede nach Einnahme von Escitalopram bzw. Placebo zeigt.

Die bisher publizierten, oben genannten Studien zeigten ein schnelleres, korrekteres Prozessieren negativer Informationen nach Einnahme von Citalopram, in dieser Studie hingegen werden negative Informationen nach Einnahme von Escitalopram als qualitativ weniger negativ empfunden.

Dieses hätte eine besondere Bedeutung im Kontext der Wirkungsweise der SSRI, die bis heute nicht abschließend geklärt ist. Wenn die Modulation der Emotionsverarbeitung direkt durch Escitalopram beeinflusst werden kann, könnten die daraus resultierenden „positiveren“ Gedankengänge einen günstigen Einfluss auf die Therapie einer eventuell vorhandenen Depression haben – ein Ansatz der in dieser Form in der kognitiven Verhaltenstherapie der Depression genutzt wird. Die gleiche Hypothese schlugen Harmer et al (Harmer u. a. 2006) vor, die 2006 zeigten, dass eine siebentägige Einnahme von Escitalopram zu einer Verminderung der Reaktion der Amygdala auf „versteckte“, sprich subliminale, Angst-assoziierte Stimuli (in ihrer Studie handelte es sich um Angst zeigende Gesichtsausdrücke) hat.

Unterstützt wäre diese Hypothese durch den bereits nach einmaliger oder siebentägiger Gabe von Escitalopram nachzuweisenden Effekt auf die Emotionsverarbeitung und die erst nach einigen Wochen erkennbare Besserung der Depression, oder bzw. die je nach Patient unterschiedliche Latenzzeit bis zum Eintritt einer klinischen Besserung. Eine mögliche frühe Wirkung auf die Emotionsverarbeitung könnte ein Indikator für ein Ansprechen auf die medikamentöse Therapie sein. Fehlt diese Wirkung, könnte dies den behandelnden Psychiater schon zu einem frühen Zeitpunkt zu einer Umstellung der Medikation veranlassen, was die Leidenszeit des Patienten deutlich verkürzen würde.

Zu diskutieren bleibt, ob dieser signifikante Effekt nur in der Gruppe der für den 5-HTTLPR l/l homozygoten Probanden zu vermerken ist, da für diese ein besseres Ansprechen auf SSRI gezeigt wurde (Smeraldi u. a. 1998; Yu u. a. 2002).

4.3. Ergebnisse EMG

4.3.1. Betrachtung des Bildes mit der emotionalen Qualität Trauer

Sowohl in den Action Units des von Ekman und Friesen (P. Ekman & W. Friesen 1978) entwickelten FACS (facial action coding system), als auch in den Studien die mittels Gesichts-EMG Methode durchgeführt wurden (Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976b; Dimberg 1990b), ist der M. corrugator supercilii Kennmuskel des traurigen Gesichtsausdruckes, wobei es selten zu einer isolierten Kontraktion kommt – es handelt sich eher um eine gleichzeitige Kontraktion des M. corrugator supercilii, M. depressor supercilii und Procerus. Waller et al (Waller u. a. 2006) gelang es darzustellen, dass diese Muskeln auch einzeln erregbar sind. Interessanterweise entspricht der Gesichtsausdruck, der durch isolierte Erregung des Corrugator entsteht, dem von Duchenne als Schmerz beschriebenen Gesichtsausdruck.

Bei Studien in denen die mimische Aktivität depressiver Patienten untersucht wurde, ging ein Abnehmen des Ruhetonus in diesem Muskel nach antidepressiver Therapie mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einher (Schwartz u. a. 1978).

In unserer Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Reaktionen in der Mimik der Probanden bei der Betrachtung des Bildes mit der emotionalen Qualität Trauer, weder nach Einnahme von Placebo noch nach Einnahme von Escitalopram.

Kennzeichen des Trauer-Gefühls ist eine Reaktion des M. corrugator supercilii (Darwin 1877; Dimberg 1990f; P. Ekman & W. Friesen 1978; Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976a, Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976b), man hätte also bei der Betrachtung des Bildes eine Reaktion auf Kanal 2 (M. corrugator) erwartet. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Reaktion wäre die Annahme, dass das Bild nicht „stark“ genug ist, das heißt, es kann keine ausreichende Emotion auslösen. In der subjektiven Bewertung der Bilder wird es jedoch als traurig empfunden, wobei diese Empfindung nach Gabe von Escitalopram quantitativ geringer ausfällt. Unter

Umständen erzeugt das Bild Trauer, ist jedoch nicht „traurig genug“, um eine mimischen Reaktion auszulösen.

Eine Korrelation zwischen Intensität einer Emotion und Ausprägtheit des mimischen Ausdruckes ist bisher nicht beschrieben. Es ist naheliegend anzunehmen, dass intensive Emotionen mit einem starken mimischen Ausdruck einhergehen. Dies wird unter anderem durch Studien suggeriert, die die Mimik depressiver oder Psychose-Patienten untersuchen und dabei die aus dem klinischen Alltag bekannte reduzierte emotionale Erlebniswelt psychisch kranker Patienten in dem verminderten mimischen Muskelspiel wiederfinden, genauso wie sich nach einer erfolgreichen Therapie die mimische Reaktion auf Stimuli verändert, man könnte auch sagen, normalisiert.

Studien bei depressiven Patienten hatten schon vor längerer Zeit gezeigt (Schwartz u. a. 1978), dass eine Abnahme des Ruhetonus des M. corrugator supercilli nach zweiwöchiger medikamentöser Therapie mit einer Abnahme der depressiven Symptomatik, gemessen mit der Hamilton-Skala, einhergeht. Interessanterweise zeigten die Ergebnisse einer Bewertung mit der Zung-Skala, bei der es sich um eine Selbstbeurteilungsskala handelt, im Unterschied zu der Hamilton-Skala, die eine Fremdbeurteilungsskala darstellt, ein immer noch depressives Selbstbild des Patienten. Diese Ergebnisse wurden als Indiz dafür interpretiert, dass physiologische Veränderungen möglicherweise noch vor der bewussten Wahrnehmung des Patienten, dass seine Symptomatik sich bessert, auftreten.

Die in dieser Studie untersuchten Probanden sind alle für das 5-HTTLPR homozygot für das l-Allel. Zu diskutieren bleibt, ob die gleiche Untersuchung bei s-Allel Trägern ein gleiches Ergebnis zeigen würde – das l-Allel könnte möglicherweise vor „negativen“ Emotionen schützen, während das s-Allel eher mit Neurotizismus (Lesch u. a. 1996; Greenberg u. a. 2000; Sen u. a. 2004), Hoffnungslosigkeit, Aggression und Schuldgefühl (Gonda u. a. 2009) assoziiert ist.

4.3.2. Betrachtung des Bildes mit der emotionalen Qualität entspannte Freude

Menschen, die Freude empfinden, lächeln. Eine unbestrittene Beobachtung, deren universelle Gültigkeit von kaum einem Emotionsforscher in Frage gestellt wird. Die Kontraktion des M. zygomaticus erzeugt dieses Lächeln. Auch das Gesichts-EMG in unterschiedlichen Studien zeigte ein Aktivitätsanstieg des M. zygomaticus nach visuell angenehmen Stimuli (Jancke 1992; Dimberg & Thunberg 1998h; Larsen u. a. 2003).

Ekman gelang durch Beobachtung eine weitere Unterscheidung zwischen dem „echten“, von ihm „felt smile“ bezeichnet, und „unechten“ Lächeln, und zwar deutete die Mitreaktion des M. orbicularis oculi auf ein echtes Lächeln hin, das Ausbleiben der Kontraktion dieses Muskels sprach im Gegensatz dazu für ein so genanntes „soziales“, also erlerntes, Verhalten und nicht für eine wirklich gefühlte Emotion (P. and W. V. F. Ekman 1982). Diese Hypothese ließ sich durch die EMG-Methode bestätigen (Wolf, Mass, Ingenbleek, u. a. 2005). Zusätzlich dazu unterschieden Wolf et al in der gleichen Studie noch zwischen entspannter und erregter Freude. Als Kennzeichen für das höhere so genannte „arousal“, welches das Gefühl der erregten Freude charakterisiert, beschrieben die Autoren die Reaktion des M. depressor anguli oris. Diese Beobachtungen wurden bisher noch nicht repliziert.

Wir analysierten die mimische Reaktion auf zwei repräsentative Bilder, die die Emotion entspannte Freude auslösen.

Das erste ausgesuchte Bild, IAPS 1470 für Messung 1 und IAPS 1440 für Messung 2, löste nach Gabe von Placebo einen signifikanten Aktivitätsabfall des M. corrugator supercili aus, was für eine positive, Freude-orientierte Emotion spricht (Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976a). Nach Gabe von Escitalopram zeigt sich zusätzlich zu der immer noch vorhandenen signifikanten Entspannung des M. corrugator, eine Kontraktion des M. orbicularis oculis und M. zygomaticus. Wie schon bei Ekman (P. and W. V. F. Ekman 1982) beschrieben und bei Wolf (Wolf, Mass, Ingenbleek, u. a. 2005) bestätigt, entspricht die gleichzeitige Reaktion dieser beiden Muskeln dem Gefühl entspannter, echter Freude; bei Ekman auch als „felt smile“ bezeichnet.

Das zweite Bild mit dieser emotionalen Qualität, IAPS 1710 in der Messung 1 und IAPS 5200 in der Messung 2, erzeugte nach Einnahme von Placebo keine mimische Reaktion. Nach Einnahme von Escitalopram jedoch zeigte sich eine verminderte Kontraktion, also eine Entspannung, des M. corrugator supercili, und spricht wie bereits beschrieben für eine Verminderung der Emotion Trauer.

Die Muster der mimischen Reaktionen bei Betrachtung der Freude-erregenden Bilder entsprechen der bisher in der Literatur beschriebenen Mustern für Freude. Diese Reaktion fällt nach Einnahme von Escitalopram ausgeprägter aus. Die Tatsache, dass eines der beiden Bilder ein echtes Lächeln provoziert hat, während das andere nur zu einer Entspannung des M. corrugator supercilii führte, könnte an der unterschiedlichen Intensität der von den Bildern erzeugten Freude liegen – die beiden Reaktionen sind gleich gerichtet, jedoch nicht gleich stark ausgeprägt.

Diese deutlichen Unterschiede in der Placebo- und Verumsituation sind in dieser Form nicht in der subjektiven Bewertung der gesehenen Bilder anzutreffen. Die Bilder werden nicht als mehr oder weniger Freude-auslösend nach Escitalopram oder Placebo bewertet.

4.3.3. Betrachtung des Bildes mit der emotionalen Qualität erregte Freude

Sowohl nach Einnahme von Placebo als auch nach Einnahme von Escitalopram erzeugt das Bild mit der emotionalen Qualität erregte Freude eine signifikante Kontraktion des M. zygomaticus und des M. orbicularis oculi, entsprechend einem echten Lächeln.

Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Kontraktionen anderer Muskeln. Interessanterweise zeigt sich auch keine Abnahme der über dem M. corrugator supercilii gemessenen Spannung, möglicherweise ein Indiz dafür, dass eine Entspannung dieses Muskels eine mögliche, aber keine notwendige Komponente der in der Mimik ausgedrückten Emotion Freude oder erregte Freude ist.

4.3.4. Betrachtung des Bildes mit der emotionalen Qualität Angst

Zu der mimischen Darstellung des Gefühles Angst gab es bisher unterschiedliche Standpunkte: Darwin beschrieb den M. corrugator, den M. frontalis und das Platysma als Kennmuskel des mimischen Ausdrucks der Angst (Darwin 1877). Ekman hingegen postulierte den M. risorius und den M. frontalis als Angst-darstellend, dadurch wird die Augenbraue hoch- und der Mundwinkel schräg nach unten gezogen (P. Ekman 1980). Ekman schloß eine Beteiligung des Platysma nicht aus, attribuierte ihm jedoch keine große Bedeutung. Dimberg, einer der Pioniere in der Verfeinerung der Gesichts-EMG-Technik, stellte fest, dass Angst-induzierende Stimuli zu einer erhöhten Aktivität des M. corrugator führten, während nicht Angst-auslösende Stimuli eine erhöhte Aktivität des M. zygomaticus zur Folge hatten (Dimberg 1986c).

Hinkelmann et al (Hinkelmann u. a. 2010) analysierten den mimischen Ausdruck der Emotion Angst nach Induktion von Panik-artigem Angstgefühl in einer Gruppe gesunder Probanden durch Gabe von CCK-4 mittels der in dieser Arbeit beschriebenen EMG-Technik. Dies führte zu einer Aktivierung des M. risorius und des Platysma, der M. frontalis zeigte keine Reaktion.

Es wurden die muskulären Reaktionen bei Betrachtung von drei Angst-auslösenden Bildern analysiert. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich.

Bei Betrachtung der Bilder IAPS1300 und IAPS2120 kommt es unter Placebo zu einer signifikanten Reaktion des M. orbicularis oculi und des Platysma, nach Einnahme von Escitalopram zeigt sich eine Kontraktion des M. zygomaticus, des M. risorius und des Platysma.

Bei Betrachtung der Bilder IAPS6313 und IAPS3530 reagiert unter Placebo der M. corrugator, unter Escitalopram kommt es zu einer signifikanten Reaktion des M. corrugator und des M. risorius.

Im Falle der Bilder IAPS3600 und IAPS6350 zeigt sich nur nach Einnahme von Escitalopram eine signifikante Reaktion, und zwar des M. corrugator.

Zusammenfassend kann man von einer insgesamt erhöhten Reaktivität der mimischen Muskulatur nach Einnahme von Escitalopram sprechen. Die Reaktion des M. orbicularis oculi unter Placebo sowie die Reaktion des M. zygomaticus unter Escitalopram nach

Betrachtung des ersten Angst-auslösenden Bildes war nicht erwartet, diese Muskeln sind nicht typisch für den mimischen Ausdruck der Emotion Angst. Da dieses Ergebnis nach Betrachtung der folgenden Bildern nicht mehr auftrat, könnte es sich um ein Artefakt gehandelt haben, wobei eine Reaktion des M. zygomaticus und somit eine Verschiebung der emotionalen Reaktion in Richtung eines Lächelns und somit einer positiveren Stimmungslage unserer Hypothese der Modulation der emotionalen Reaktion durch SSRI entsprechen würde. In der Escitalopram-Situation kam es zusätzlich zur Reaktion des M. risorius und Platysma, beide Kennmuskel der Emotion Angst.

Bei Betrachtung des zweiten Angst-auslösenden Bildes kam es sowohl unter Placebo als auch unter Escitalopram zu einer Reaktion des M. corrugator. Dies wiederholte sich auch in der Escitalopram-Kondition nach Betrachtung des letzten Angst-auslösenden Bildes. Die Mitreaktion dieses Muskels könnte als Zugehörigkeit zum mimischen Ausdruck der Emotion Angst, so wie schon von Darwin gesehen, gewertet werden. Eine andere mögliche Erklärung wäre die Annahme der Arbeitsgruppe um Dimberg (Dimberg 1986c, Dimberg 1987e, Dimberg 1990d), dass der M. corrugator als Kennmuskel „negativer Gefühle“ zu werten ist. Somit wäre seine Mitreaktion nur als Hinweis auf ein allgemein „negatives“ Gefühl, und nicht als Beweis für die Emotion Angst zu verstehen.

Zusätzlich reagierte nach Einnahme von Escitalopram der M. risorius, wie bereits erwähnt, ein Kennmuskel der mimischen Darstellung der Emotion Angst.

In keiner der Situationen zeigte sich eine Kontraktion des M. frontalis, von Ekman (P. Ekman & W. Friesen 1978) als Kennmuskel der mimischen Darstellung der Emotion Angst beschrieben. Dieses Ergebnis war konform mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe Hinkelmann et al (Hinkelmann u. a. 2010).

Man könnte argumentieren, dass die gemessene muskuläre Erregung als ungerichtetes „arousal“ zu werten ist, und nicht als Ausdruck von Angst. Dem entgegenzusetzen ist die subjektive Bilderbewertung in der die Bilder mit der emotionalen Valenz Angst auch Angst erzeugten, ein unter Escitalopram signifikativ weniger ausgeprägtes Gefühl.

4.3.5. Zusammenfassende Betrachtung der EMG-Ergebnisse

Für die Emotion Trauer ließ sich im EMG kein entsprechendes Korrelat, wie zum Beispiel eine Kontraktion des M. corrugator supercilli, nachweisen.

Betrachtet man jedoch die mimische Reaktion auf zwei der Bilder mit der emotionalen Valenz Freude, auf zwei der Bilder mit der emotionalen Valenz erregte Freude und auf ein Angst-auslösendes Bild, wie in der Tabelle dargestellt, so kann man zusammenfassend sagen, dass die Probanden nach Einnahme von Escitalopram signifikant mehr mimische Aktivität zeigen.

Hierzu sind mehrere Erklärungsansätze denkbar: einmal, unserer Hypothese entsprechend, hat Escitalopram einen Effekt auf die emotionale Prozessierung von Reizen und führt zu einer verstärkten Wahrnehmung von Emotionen, die eine positive Valenz haben, und/oder zu einer „positiveren“ Wahrnehmung von dargebotenen Reizen. Durch diese nun verstärkt empfundene Freude, entspannt oder erregt, kommt es zu einer deutlicheren mimischen Darstellung der gefühlten Emotion, dies in der Annahme, dass quantitativ stärkere Emotionen zu stärkerem Ausdruck in der Mimik führen. Bezüglich der Emotion Angst müsste man dann schlussfolgern, dass die Probanden nach Einnahme von Escitalopram mehr Angst empfunden haben, was dem Ergebnis der subjektiven Bewertung der Bilder durch die Probanden widerspricht - dieses zeigt nämlich ein signifikant geringeres Empfinden von Angst nach Einnahme von Escitalopram.

Die zweite mögliche Erklärung ist ein direkter Einfluss von Escitalopram auf Mimik. Hierzu gibt es bis dato keine weiteren Studien, die die Wirkung von Escitalopram auf die Mimik gesunder Probanden untersuchen. Bekannt sind Untersuchungen an depressiven Patienten (Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976a, Schwartz, Fair, Salt, Mandel & Klerman 1976a; Schwartz u. a. 1978), deren reduziertes mimisches Muskelspiel nach Therapie eine Besserung zeigte, was mit einer Remission der Grunderkrankung erklärt wurde. Nimmt man jetzt einen direkten Einfluss der SSRI auf die Mimik an, so stellt sich die Frage, ob eine ausgeprägtere mimische Reagibilität einen unabhängigen therapeutischen Effekt hat. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre die Bedeutung der Mimik in der sozialen Interaktion und die Bedeutung der sozialen Interaktion in der Therapie psychischer Erkrankungen.

Wie aus anderen Studien bekannt (Merens u. a. 2007), hat ein erhöhtes Serotonin-Angebot eine bessere Konzentrationsleistung und bessere Aufmerksamkeit zur Folge. Dies wird in dieser Studie durch die durchgeführten neuropsychologischen Tests nicht bestätigt. Nimmt man jedoch an, dieser Effekt wäre da, jedoch nicht stark genug um in unserer Testung aufzufallen, ist es vorstellbar, dass ein „wacherer“, konzentrierterer Proband verstärkt und ausdrucksstärker auf ihm präsentierte Stimuli reagiert, sprich, die von ihm dargebotenen mimischen Reaktionen sind stärker.

Um diese Hypothesen zu bestätigen oder zu verwerfen, bedarf es weiterer Studien bei einem größeren Probanden-Kollektiv.

4.4. Erkennen der in der Mimik dargestellten Emotionen

Bei den Probanden beobachteten wir eine Tendenz, unter Placebo Gesichtsausdrücke falsch zu interpretieren. Es handelte sich in den meisten Fällen um negative Emotionen, die als Angst missdeutet wurden. Diese Tendenz zeigte nach Gabe von Escitalopram eine Besserung.

Durch die zahlenmäßig kleine Gruppe erreichten die Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Die bisherigen Untersuchungen zum Thema Beeinflussung der Emotionsverarbeitung durch Erhöhung des Serotonin-Spiegels entweder durch Gabe eines SSRI oder durch Zufuhr von Tryptophan, berichteten über besseres Erkennen von in Mimik ausgedrückten Emotionen: bei Harmer et al (Harmer, Bhagwagar, u. a. 2003) kam es in einer Gruppe von weiblichen Probanden nach einmaliger Gabe von Citalopram intravenös zu einem „besseren Erkennen“ der Gesichter, die die Emotionen Freude und Angst ausdrückten. Es handelte sich um Bilder aus dem Pictures of Facial Affect (P. Ekman & W. Friesen 1976), die in der Intensität der von ihnen ausgedrückten Emotionen verändert wurden, so dass sie eine Emotion in der Intensität zwischen 0% (=neutral) und 100% (=volle Emotion) zeigten. Probanden, die Citalopram erhalten hatten, zeigten ein besseres Erkennen im Bereich der nur schwach in der Mimik

vorhandenen Emotionen. Bei Browning et al (Browning u. a. 2007) kam es bei ähnlichem Versuchsaufbau zu einem besseren Erkennen der Emotion „Angst“ nach einmaliger Gabe von Citalopram.

In der hier beschriebenen Studie kam es auch zu einem besseren Erkennen der in der Mimik ausgedrückten Emotionen nach Langzeiteinnahme von Escitalopram. Die Ausgangssituation ist jedoch verschieden. Zunächst wurden den Probanden keine unterschiedlich intensiven Emotionen präsentiert, es handelte sich immer um das Bild, welches die Emotion in 100% Intensität darstellt. Die Probanden in dieser Untersuchung zeigten eine Tendenz, in der Placebo-Situation Gesichtsausdrücke falsch zu interpretieren, und nicht eine Tendenz, vorhandene Emotionen zu übersehen. Auffällig ist, dass es sich bei den falsch interpretierten Emotionen um „negative“ Emotionen wie Angst und Trauer handelt.

Das Nicht-Erkennen von Emotionen in der Mimik wurde bisher häufiger untersucht und unterschiedlichen Gründen zugeschrieben. Ein in mehreren Studien nachgewiesener Zusammenhang (Parker u. a. 1993; Mann u. a. 1994; Pandey & Mandal 1997; Lane u. a. 2000) besteht zwischen Alexithymie und dem schlechteren Erkennen von Emotionen. Das Konstrukt Alexithymie beinhaltet: a.) Schwierigkeit, Emotionen zu erkennen und zu benennen; b.) Schwierigkeit, zwischen Emotionen und körperlichen Wahrnehmungen der Erregung zu unterscheiden; c.) eingeschränkte Phantasiewelt; d.) ein nach Außen gerichteter kognitiver Typ (G. J. Taylor u. a. 1991).

Um Alexithymie als mögliche Ursache für das falsche Interpretieren der gezeigten mimischen Darstellungen auszuschließen, ließen wir alle Probanden die Toronto Alexithymia Scale oder TAS-20 durchführen. Bei der Toronto Alexythymia Scale handelt es sich um eines der meist benutzten Instrumente um Alexthymie zu messen. Es handelt sich um eine 20 Fragen enthaltende Selbstbeurteilungsskala. Diese kann man in drei Unterpunkte unterteilen: 1.Fragen zu Schwierigkeiten, Emotionen zu erkennen, 2. Fragen zu Schwierigkeiten, Emotionen zu beschreiben und 3. Fragen, die ein nach Außen orientiertes Denken prüfen. Die Ergebnisse der Testauswertung wies bei einem der Probanden auf eine mögliche Alexithymie hin, wobei der errechnete Wert sich im oberen Normbereich befand, die von allen anderen Probanden errechneten Werte lagen im Normbereich. Es besteht also kein Hinweis dafür, dass Alexithymie für die in dieser

Studie beobachteten Tendenz, in der Mimik dargestellte Emotionen falsch zu interpretieren, in Frage kommt.

Eine andere in der Literatur angegebene mögliche Ursache für das Fehlinterpretieren in der Mimik dargestellter Emotionen ist Ängstlichkeit (anxiety) (Rossignol u. a. 2005). Dies würde auch eine Besserung nach Gabe von Escitalopram erklären. In der Durchführung der differentiellen Affektskala wurde nicht direkt nach dem Affekt „Ängstlichkeit“ gefragt, sondern nach „Angst“. Die von den Probanden angegebenen Antworten hatten keinen Hinweis auf eine besonders ängstliche Stimmungslage gezeigt, auch zeigte sich keine Veränderung nach Gabe von Escitalopram für den Affekt Angst. In dem Vergleich der differentiellen Affektskalen nach Behandlung mit Escitalopram respektive mit Placebo hatte sich nur ein schwacher Trend für die Emotion „Trauer“ gezeigt, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht hat. Das Ergebnis entspricht jedoch der klassischen Wirkung eines SSRI, nämlich Trauer/depressive Stimmungslage zu mindern.

Weitere Studien zeigen, dass Depression (Leppanen u. a. 2004) und Alkoholismus (Townshend & Duka 2003) das Erkennen von mimisch neutralen Gesichtern beeinflussen. Da die in dieser Studie untersuchte Probandengruppe gesund ist, kommt Depression oder Alkoholismus als möglicher Grund nicht in Frage.

Zu diskutieren ist, ob ein Aufmerksamkeitsmangel zu der falschen Interpretation der in den gezeigten Gesichtern dargestellten Emotionen geführt hat. Die differentielle Affektskala fragt nach der Aufmerksamkeit, da es sich dabei jedoch um eine Selbsteinschätzung handelt, kann das Ergebnis verfälscht sein. Nach Gabe von Escitalopram zeigte sich eine Besserung in der Emotionserkennung. Es gibt Hinweise, dass eine indirekte Serotonin-Spiegel Erhöhung durch Erhöhung des Tryptophan-Spiegels bei gesunden Probanden die Aufmerksamkeit positiv beeinflusst (Merens u. a. 2007). Die von uns jedoch durchgeführten neuropsychologischen Tests zeigten keine unterschiedliche Ergebnisse nach Einnahme von Placebo bzw. Escitalopram, was eigentlich gegen eine Veränderung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung spricht.

Ein weiterer Grund für das falsche Interpretieren von in Gesichtern dargestellten Emotionen sind Schäden der Amygdala (Morris u. a. 1996). Dies sei nur zur

Vollständigkeit erwähnt, es gibt in der in dieser Studie untersuchten Probandengruppe keinen Hinweis auf Schäden der Amygdala.

Die nicht erreichte Signifikanz wird möglicherweise mit der kleinen Probandenanzahl erklärt. Eine Untersuchung an einer größeren Gruppe ist erstrebenswert. Auch ist der Vergleich mit der Gruppe der Probanden, die für das s/s Allel homozygot sind, erstrebenswert.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Frage, ob SSRI die Emotionsverarbeitung und die mimische Reaktion auf emotionsinduzierende Stimuli bei gesunden Probanden verändern.

Wir untersuchten die unterschiedliche Leistung in einer neuropsychologischen Testbatterie, die unterschiedliche Leistung in der Erkennung der in Gesichtern ausgedrückten Emotionen und die unterschiedliche mimische Reaktion bei der Betrachtung emotionsauslösender visueller Stimuli nach sechswöchiger Einnahme von Escitalopram respektive Placebo in einer Gruppe von 14 männlichen Probanden die alle in Bezug auf den 5-HTTLPR – die Promoterregion des Gens, welches den Serotonintransporter kodiert – homozygot für das l-Allel waren.

Nach Einnahme von Escitalopram wurden Bilder, die Angst und Trauer auslösten, als weniger Angst-auslösend und als weniger traurig empfunden. Dies bestätigt unsere Hypothese, dass Escitalopram die Prozessierung negativer Emotionen moduliert und ist konform mit der bisher zu dem Thema publizierten Literatur. Es gab keine Unterschiede in der Beurteilung der Bilder, die positive Emotionen auslösten.

In der EMG-Messung zeigte sich eine deutlich ausgeprägtere Reagibilität nach Einnahme von Escitalopram, insbesondere bei der Betrachtung der Bilder, die entspannte oder erregte Freude auslösten.

Die Ergebnisse sprechen für eine direkte Beeinflussung der Emotionsverarbeitung durch Escitalopram, was eine Bedeutung in der bisher nicht ausreichend geklärten Wirkungsweise der SSRI haben könnte. Der durch die EMG-Messung suggerierte direkte Einfluss von SSRI auf die Mimik könnte vor dem Hintergrund der Bedeutung

der Mimik in der sozialen Kommunikation unabhängiger Teil des therapeutischen Effektes von Escitalopram darstellen.

Eine in der Placebosituation beobachtete Tendenz, Gesichtsausdrücke falsch zu interpretieren, besserte sich nach Einnahme von Escitalopram. Unter Umständen ist die Ursache dafür die auch in anderen Studien beobachtete Tendenz vor allem negative Stimuli schneller und korrekter zu verarbeiten. Die Ergebnisse erreichten keine Signifikanz.

Die Einnahme von Escitalopram hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse neuropsychologischer Tests.

Mögliche Schwächen dieser Untersuchung sind die geringe Anzahl der Probanden sowie die Tatsache, dass alle Probanden männlich sind. Erstrebenswert ist der Versuch der Replikation dieser Daten in einer Untersuchung an mehreren Probanden, sowie der Vergleich mit einer Gruppe von Probanden, die bezüglich des 5-HTTLPR-Gen nicht homozygot für das l-Allel, oder aber idealerweise homozygot für das s-Allel sind.

Literaturverzeichnis

- Adolphs, R., 2002. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 1(1), S.21-62.
- Anguelova, M., Benkelfat, C. & Turecki, G., 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, 8(7), S.646-53.
- Arias, B. u. a., 2003. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol*, 23(6), S.563-7.
- Averill, J.R., 1995. In the eyes of the beholder. In *The Nature of Emotion. Fundamental Questions*. Paul Ekman, Richard Davidson. NY: Oxford University Press.
- Ball, D. u. a., 1997. The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport*, 8(5), S.1301-4.
- Bhagwagar, Z. u. a., 2004. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am J Psychiatry*, 161(1), S.166-8.
- Bourke, C., Douglas, K. & Porter, R., 2010. Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(8), S.681-696.
- Brodie, T.G., 1900. The immediate action of an intravenous injection of blood-serum. *J Physiol*, 26(1-2), S.48-71.
- Browning, M. u. a., 2007. A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol*, 21(7), S.684-90.
- Buck, R., 1980. Nonverbal behavior and the theory of emotion: the facial feedback hypothesis. *J Pers Soc Psychol*, 38(5), S.811-24.
- Cacioppo, J.T. u. a., 1986. Electromyographic activity over facial muscle regions can differentiate the valence and intensity of affective reactions. *J Pers Soc Psychol*, 50(2), S.260-8.
- Caspi, A. u. a., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), S.386-9.
- Collier, D.A. u. a., 1996. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*, 1(6), S.453-60.

- Csukly, G. u. a., 2008. Basic emotions and psychological distress: association between recognition of facial expressions and Symptom Checklist-90 subscales. *Comprehensive Psychiatry*, 49(2), S.177-183.
- Dahlstroem, A. & Fuxe, K., 1964. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, S.SUPPL 232:1-55.
- Darwin, C., 1877. Der Ausdruck der Gemüthsbewegungen bei dem Menschen und den Thieren.
- Dimberg, U., 1990a. Facial electromyographic reactions and autonomic activity to auditory stimuli. *Biol Psychol*, 31(2), S.137-47.
- Dimberg, U., 1990b. Facial electromyography and emotional reactions. *Psychophysiology*, 27(5), S.481-94.
- Dimberg, U., 1982. Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology*, 19(6), S.643-7.
- Dimberg, U., 1986c. Facial reactions to fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Biol Psychol*, 23(2), S.153-61.
- Dimberg, U., 1990d. Facial reactions to fear-relevant stimuli for subjects high and low in specific fear. *Scand J Psychol*, 31(1), S.65-9.
- Dimberg, U., 1987e. Facial reactions, autonomic activity and experienced emotion: a three component model of emotional conditioning. *Biol Psychol*, 24(2), S.105-22.
- Dimberg, U., 1990f. Perceived unpleasantness and facial reactions to auditory stimuli. *Scand J Psychol*, 31(1), S.70-5.
- Dimberg, U. & Lundquist, L.O., 1990g. Gender differences in facial reactions to facial expressions. *Biol Psychol*, 30(2), S.151-9.
- Dimberg, U. & Thunberg, M., 1998h. Rapid facial reactions to emotional facial expressions. *Scand J Psychol*, 39(1), S.39-45.
- Ebstein, R.P. u. a., 1997. No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry*, 2(3), S.224-6.
- Edwards, J., Jackson, H.J. & Pattison, P.E., 2002. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22(6), S.789-832.
- Ekman, P., 1994. All Emotions are Basic. In *The Nature of Emotions. Fundamental Questions*. Oxford University Press, S 15-19.
- Ekman, P., 1992. Are there basic emotions? *Psychol Rev*, 99(3), S.550-3.

- Ekman, P., 1980. Asymmetry in facial expression. *Science*, 209(4458), S.833-4.
- Ekman, P., 1971. Universals and Cultural Differences in Facial Expressions of Emotion. In *Nebraska Symposium on Motivation 1971*. University of Nebraska Press, S 207-283.
- Ekman, P. and W.V.F., 1982. Felt, False, and Miserable Smile. *Journal of Nonverbal Behaviour*, 6(4), S.238 - 253.
- Ekman, P. & Friesen, W., 1978. *Facial Action Coding System*, Palo Alto: CA: Consulting Psychologist Press.
- Ekman, P. & Friesen, W., 1976. *Pictures of Facial Affect*, Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Ekman, P., Levenson, R.W. & Friesen, W. V., 1983. Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science*, 221(4616), S.1208-10.
- Ekman, P., Sorenson, E.R. & Friesen, W. V., 1969. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science*, 164(875), S.86-8.
- Fava, M., 2000. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 2, S.10-2.
- Fridlund, A.J. & Cacioppo, J.T., 1986. Guidelines for human electromyographic research. *Psychophysiology*, 23(5), S.567-589.
- Friesen, Wallace V, Hagen, J.C. & Ekman, Paul, 2002. *Facial action coding system*, Salt Lake City, Utah: Research Nexus.
- Fuxe, K., 1965. Evidence for the Existence of Monoamine Neurons in the Central Nervous System. Iv. Distribution of Monoamine Nerve Terminals in the Central Nervous System. *Acta Physiol Scand Suppl*, S.SUPPL 247:37+.
- Gaebel, W. & Wolwer, W., 1992. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242(1), S.46-52.
- Gelernter, J. & Freimer, M., 1994. PstI RFLP at the SERT locus. *Hum Mol Genet*, 3(2), S.383.
- Gonda, X. u. a., 2009. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(2), S.106-13.
- Greenberg, B.D. u. a., 2000. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet*, 96(2), S.202-16.
- Hamm, A.O. & Vaitl, D., 1993. Emotionsinduktion durch visuelle Reize: Validierung einer Stimulationsmethode auf drei Reaktionsebenen. *Psychologische Rundschau*, 44, S.143-161.

- Harmer, C.J. u. a., 2002. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(1), S.106-10.
- Harmer, C.J., Bhagwagar, Z., u. a., 2003. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 28(1), S.148-52.
- Harmer, C.J., Hill, S.A., u. a., 2003. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry*, 160(5), S.990-2.
- Harmer, C.J. u. a., 2006. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry*, 59(9), S.816-20.
- Harmer, C.J. u. a., 2004. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*, 161(7), S.1256-63.
- Heils, A. u. a., 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6), S.2621-4.
- Hinkelmann, K. u. a., 2010. CCK-4: Psychophysiological conditioning elicits features of spontaneous panic attacks. *Journal of psychiatric research*, 44(16), S.1148-53.
- Hoefgen, B. u. a., 2005. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 57(3), S.247-51.
- Humble, M. & Wistedt, B., 1992. Serotonin, panic disorder and agoraphobia: short-term and long-term efficacy of citalopram in panic disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 6 Suppl 5, S.21-39.
- Izard, C.E., 1992. Basic emotions, relations among emotions, and emotion-cognition relations. *Psychol Rev*, 99(3), S.561-5.
- James, W., 1890. The Emotions. In *The Principles of Psychology*. Cambridge, Massachusetts and London, England: Harvard University Press, S 1058 - 1097.
- Jancke, L., 1992. [EMG reactions of mimetic muscles after repeated presentation of pictures with positive, negative and neutral content]. *Z Exp Angew Psychol*, 39(3), S.434-54.
- Jorm, A.F. u. a., 2000. Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: a longitudinal study from infancy to the mid-teens. *Mol Psychiatry*, 5(5), S.542-7.
- Kellner, Michael u. a., 2009. The selective serotonin re-uptake inhibitor escitalopram modulates the panic response to cholecystokinin tetrapeptide in healthy men depending on 5-HTTLPR genotype. *Journal of Psychiatric Research*, 43(6), S.642-648.

- Lane, R.D. u. a., 2000. Pervasive emotion recognition deficit common to alexithymia and the repressive coping style. *Psychosom Med*, 62(4), S.492-501.
- Lang, P.J. & Bradley, M.M., 2008. *The International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*, University of Florida: Gainesville, FL.
- Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N., 2008. *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8*, University of Florida: Gainesville, FL.
- Larsen, J.T., Norris, C.J. & Cacioppo, J.T., 2003. Effects of positive and negative affect on electromyographic activity over zygomaticus major and corrugator supercilii. *Psychophysiology*, 40(5), S.776-85.
- Lazary, J. u. a., 2008. New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiatry*, 64(6), S.498-504.
- Leppanen, J.M. u. a., 2004. Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res*, 128(2), S.123-33.
- Lesch, K.P. u. a., 1994. Organization of the human serotonin transporter gene. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 95(2), S.157-162.
- Lesch, K.P. u. a., 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), S.1527-31.
- Machleidt, W., Gutjahr, L. & Mügge, A., 1989. *Grundgefühle: Phänomenologie, Psychodynamik, EEG - Spektralanalytik.*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Mann, L.S. u. a., 1994. Alexithymia, affect recognition, and the five-factor model of personality in normal subjects. *Psychol Rep*, 74(2), S.563-7.
- Marsh, A.A. u. a., 2006. Impaired recognition of fear facial expressions in 5-HTTLPR S-polymorphism carriers following tryptophan depletion. *Psychopharmacology (Berl)*, 189(3), S.387-94.
- Mendlewicz, J. u. a., 2004. Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Hum Genet*, 12(5), S.377-82.
- Merens, W., Willem Van der Does, A.J. & Spinhoven, P., 2007. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *J Affect Disord*, 103(1-3), S.43-62.
- Mogg, K. u. a., 1995. A follow-up study of cognitive bias in generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther*, 33(8), S.927-35.
- Morris, J.S. u. a., 1996. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383(6603), S.812-5.

- Munafo, M.R. u. a., 2009. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry*, 65(3), S.211-9.
- Normile, H.J. & Altman, H.J., 1988. Enhanced passive avoidance retention following posttrain serotonergic receptor antagonist administration in middle-aged and aged rats. *Neurobiol Aging*, 9(4), S.377-82.
- Ortony, A. & Turner, T.J., 1990. What's basic about basic emotions? *Psychological Review*, 97(3), S.315-331.
- Osinsky, R. u. a., 2008. Variation in the serotonin transporter gene modulates selective attention to threat. *Emotion*, 8(4), S.584-8.
- Pandey, R. & Mandal, M.K., 1997. Processing of facial expressions of emotion and alexithymia. *Br J Clin Psychol*, 36 (Pt 4), S.631-3.
- Park, S.B. u. a., 1994. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology*, 33(3-4), S.575-88.
- Parker, J.D., Taylor, G.J. & Bagby, R.M., 1993. Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychother Psychosom*, 59(3-4), S.197-202.
- Piñeyro, G. & Blier, P., 1999. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacological Reviews*, 51(3), S.533-591.
- Pollock, B.G. u. a., 2000. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), S.587-90.
- Ramamoorthy, S. u. a., 1993. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(6), S.2542-6.
- Ravna, A.W., 2006. Three-dimensional models of neurotransmitter transporters and their interactions with cocaine and S-citalopram. *World J Biol Psychiatry*, 7(2), S.99-109.
- Reitan, R.M., 1955. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 19(5), S.393-394.
- Riedel, W.J. u. a., 1999. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl)*, 141(4), S.362-9.
- Risch, N. u. a., 2009. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 301(23), S.2462-2471.
- Rocca, C.C. de A. u. a., 2009. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, 31(2), S.171-180.

- Rossignol, M. u. a., 2005. The perception of fearful and happy facial expression is modulated by anxiety: an event-related potential study. *Neurosci Lett*, 377(2), S.115-20.
- Russell, J.A., 1994. Is there universal recognition of emotion from facial expression? A review of the cross-cultural studies. *Psychol Bull*, 115(1), S.102-41.
- Schmidt-Azert, L., 1996. *Lehrbuch der Emotionspsychologie*, Stuttgart: Kohlhammer S.
- Schmitt, J.A. u. a., 2000. Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol*, 14(1), S.21-9.
- Schönplugh, W., 2000. Geschichte der Emotionskonzepte. In *Emotionspsychologie, Ein Handbuch*. Weinheim: Beltz, Psychologie VerlagsUnion, S S.20.
- Schroeter, S., Levey, A.I. & Blakely, R.D., 1997. Polarized expression of the antidepressant-sensitive serotonin transporter in epinephrine-synthesizing chromaffin cells of the rat adrenal gland. *Mol Cell Neurosci*, 9(3), S.170-84.
- Schwartz, G.E. u. a., 1978. Facial electromyography in the assessment of improvement in depression. *Psychosom Med*, 40(4), S.355-60.
- Schwartz, G.E., Fair, P.L., Salt, P., Mandel, M.R. & Klerman, G.L., 1976a. Facial expression and imagery in depression: an electromyographic study. *Psychosom Med*, 38(5), S.337-47.
- Schwartz, G.E., Fair, P.L., Salt, P., Mandel, M.R. & Klerman, G.L., 1976b. Facial muscle patterning to affective imagery in depressed and nondepressed subjects. *Science*, 192(4238), S.489-91.
- Sen, S., Burmeister, M. & Ghosh, D., 2004. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127B(1), S.85-9.
- Sheline, Y.I. u. a., 2001. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50(9), S.651-8.
- Smeraldi, E. u. a., 1998. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3(6), S.508-11.
- Talvenheimo, J. & Rudnick, G., 1980. Solubilization of the platelet plasma membrane serotonin transporter in an active form. *J Biol Chem*, 255(18), S.8606-11.
- Taylor, G.J., Bagby, R.M. & Parker, J.D., 1991. The alexithymia construct. A potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics*, 32(2), S.153-64.
- Taylor, M.J. u. a., 2006. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63(11), S.1217-23.

- Tewes, U., 1994. *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*, Bern: Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber.
- Townshend, J.M. & Duka, T., 2003. Mixed emotions: alcoholics' impairments in the recognition of specific emotional facial expressions. *Neuropsychologia*, 41(7), S.773-82.
- Umbriaco, D., Anctil, M. & Descarries, L., 1990. Serotonin-immunoreactive neurons in the cnidarian *Renilla koellikeri*. *J Comp Neurol*, 291(2), S.167-78.
- Wade, P.R. u. a., 1996. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci*, 16(7), S.2352-64.
- Waller, B.M. u. a., 2006. Intramuscular electrical stimulation of facial muscles in humans and chimpanzees: Duchenne revisited and extended. *Emotion*, 6(3), S.367-82.
- Wankerl, M., Wüst, S. & Otte, C., 2010. Current developments and controversies: does the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) modulate the association between stress and depression? *Current Opinion in Psychiatry*, 23(6), S.582-587.
- Westermann, R. u. a., 1996. Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: a meta-analysis. *European Journal of Social Psychology*, 26(4), S.557-580.
- Wingen, M., Kuypers, K.P. & Ramaekers, J.G., 2007. Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI. *J Psychopharmacol*, 21(5), S.477-85.
- Wolf, K., Koppel, S., u. a., 2005. [Identification of possible cognizance parameters of „mimic disintegration“ in schizophrenia using facial electromyography]. *Nervenarzt*, 76(9), S.1103-4, 1105-8.
- Wolf, K. & Machleidt, W., 1993. Der Spiralprozess der fünf Grundgefühle als Autopoiese des psychischen Systems. *Zeitschrift für systemische Therapie*, 11(2), S.72-84.
- Wolf, K., Mass, R., Ingenbleek, T., u. a., 2005. The facial pattern of disgust, appetite, excited joy and relaxed joy: an improved facial EMG study. *Scand J Psychol*, 46(5), S.403-9.
- Wolf, K., Mass, R., Kiefer, F., Eckert, K., u. a., 2005. The influence of olanzapine versus risperidone on facial expression of emotions in schizophrenia--preliminary results of a facial electromyogram study. *J Clin Psychopharmacol*, 25(3), S.278-81.
- Wolf, K., Raedler, T., Henke, K., Kiefer, F., u. a., 2005. The face of pain--a pilot study to validate the measurement of facial pain expression with an improved electromyogram method. *Pain Res Manag*, 10(1), S.15-9.

- Yu, Y.W. u. a., 2002. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 7(10), S.1115-9.
- Zanardi, R. u. a., 2000. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*, 20(1), S.105-7.
- Zhou, F.C. u. a., 1998. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence. *Brain Research*, 805(1-2), S.241-254.

Danksagung

Mein Dank geht an Prof. Wiedemann für die freundliche Überlassung des Themas und an Dr. Hinkelmann für die besonders gute Betreuung.

Ich möchte auch allen Probanden danken, die an der Studie teilgenommen haben.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: