

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

Der Einfluss des 5-HTT Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung und die Wirkung von SSRI bei Gesunden

Dissertation

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

vorgelegt von:

Julia Gompf

aus Hamburg-Bergedorf

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.06.2016**

**Veröffentlicht mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

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

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter/in: PD Dr. M. Rose

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	6
1.1 Emotionen.....	6
1.2 Das serotonerge System/ Der Serotonintransporter.....	12
1.3 5-HTT-Gen Polymorphismus	14
1.4 Emotionsverarbeitung psychiatrischer Patienten versus Gesunder, und der Einfluss von Pharmaka	15
1.5 Der 5-HTT-Genotyp, Persönlichkeitszüge und psychiatrische Erkrankungen.....	18
1.6 Der 5-HTTLPR-Polymorphismus und SSRI	19
1.7 Das neuronal serotonerge System, der 5-HTTLPR-Polymorphismus und kognitive Funktionen	20
1.8. Zusammenfassung der Studienlage und Hypothesen	22
2. Material und Methoden	27
2.1 Probanden	27
2.2 Der Wirkstoff Escitalopram.....	28
2.3 Neuropsychologische Testverfahren	29
2.4 EMG-Untersuchung.....	31
2.5 Untersuchungsdesign	34
2.6 Ergebnisauswertung und statistische Methoden.....	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Probanden	38
3.2 Neuropsychologie	39
3.3 Differentielle Affektskala	43
3.4 Gesichts-EMG	45
3.5 Subjektive Bewertung der Bilder.....	52
3.6 Gesichtererkennungstest	57
4. Diskussion	58
4.1 Neuropsychologie	58
4.2 Differentielle Affektskala	59
4.3 Ergebnisse der Gesichts-EMG-Messungen	61
4.4 Subjektive Bewertung der Bilder.....	74
4.5 Gesichtererkennungstest	79
4.6 Schlussfolgerung.....	80

5. Zusammenfassung.....	82
6. Abkürzungsverzeichnis.....	83
7. Literaturverzeichnis.....	84
8. Danksagung.....	103
9. Lebenslauf.....	104
10. Eidesstattliche Erklärung.....	105

1. Einleitung

Wesentlicher Bestandteil vieler unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen ist eine Störung des Affektes und der Emotionsverarbeitung. Vor allem aus verhaltenstherapeutischer Sicht sind diese Störungen entscheidend zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankungen. Forschungen auf diesem Gebiet tragen zu einem besseren Verständnis der Psychopathogenese psychiatrischer Erkrankungen und Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten bei.

Aus bisherigen Studienergebnissen geht hervor, dass sich emotionale Reaktionen, Bewertungen und Emotionsverarbeitungen durch Psychopharmaka modulieren lassen. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben eine nachgewiesene therapeutische Wirkung bei Depressionen und Angsterkrankungen und werden dementsprechend eingesetzt.

Der 5-HTTLPR-Polymorphismus hat Einfluss auf die transkriptionale Aktivität des 5-HTT-Gens, was zu einer unterschiedlich starken Expression des humanen Serotonin-Transporters führt. Studien haben gezeigt, dass der 5-HTTLPR-Polymorphismus Einfluss auf die Wirkung der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer hat. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen gefunden. Daraus könnte man schließen, dass die Emotionsverarbeitung vom 5-HTTLPR-Polymorphismus beeinflusst wird.

1.1 Emotionen

Begriffsklärung/ Versuch einer Definition

“Emotion ist ein seltsames Wort. Fast jeder denkt, er versteht, was es bedeutet, bis er versucht es zu definieren. Dann behauptet praktisch niemand mehr, es zu verstehen“ (Übers. des Verfassers: Schmidt-Atzert 1996, S.18).

Der Begriff Emotion ist zusammengesetzt aus “ex” lat. für “heraus” und “Motio” lat. für “Bewegung” oder “Erregung”.

Frijdas hat 1986 Definitionselemente zu dem Begriff Emotion aufgestellt, die von Oatley und Jenkins 1996 zu einer Arbeitsdefinition zusammengefügt wurden. Hier heißt es unter anderem, dass eine Emotion gewöhnlicher Weise als ein bestimmter mentaler Zustand erlebt wird, der manchmal von körperlichen Veränderungen, Ausdruckserscheinungen und Handlungen begleitet oder gefolgt wird (Otto 2000, S. 16).

Eine Abgrenzung von Begriffen, die im Kontext mit Emotionen verwendet werden, ist unabdingbar. Das „Gefühl“, häufig als Synonym für Emotion verwendet, beschreibt eher den Teilaspekt der subjektiven Wahrnehmung einer Emotion. Ein anderer, im Umfeld verwendeter Begriff, ist der Affekt. Mit einem Beiklang des Heftigen und Unkontrollierbaren, taugt dieser jedoch nicht als übergreifende Bezeichnung. Die „Stimmung“ ist keine Reaktion auf unmittelbare Reize und beschreibt vielmehr mittel- und langfristige emotionale Veränderungen. Der Ausdruck der „Empathie“ oder des „Mitgefühls“ ist vor allem durch eine soziale Komponente von den anderen Begriffen abzugrenzen und beschreibt die Fähigkeit sich in den emotionalen Zustand einer anderen Person einzufühlen.

Der Begriff Emotion hat den Vorteil, dass er gegenüber den vorangegangenen Bezeichnungen als umfassende Beschreibung für alle emotionalen Prozesse benutzt werden kann (Merten 2003).

Historischer Überblick/ Forschungsstand

Das Thema Emotionen hatte lange Zeit seinen Platz in der Moralpsychologie (Ethik), wobei sich der Begriff „Gefühl“ als Teilaspekt der Emotion partiell mit dem Begriff der Moral deckte. Auch andere philosophische Disziplinen, wie die Ästhetik oder die Metaphysik, beschäftigten sich mit Gefühlen (Schönpflug 2000, S.19). Einige Fragestellungen der aktuellen Emotionspsychologie wurden bereits in den Anfängen philosophischer Theorien behandelt, und als sich die Psychologie als Einzelwissenschaft verselbstständigte und im 19. Jahrhundert in Teildisziplinen aufgliederte, wurden vor allem in der Allgemeinen Psychologie und der Sozialpsychologie traditionelle Ansätze aus vorhandenen Gefühlstheorien als psychologische Theorien neu formuliert (Otto 2000, S. 20). Es wurden körperliche Reaktionen in emotionalen Prozessen betont, und somatisch-physiologische Begleiterscheinungen von Gefühlen systematisch untersucht (Schönpflug 2000). Zahlreiche Theorien zur Gefühlsentstehung, deren Ausdruck und Bedeutung, haben sich in verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen entwickelt. Neben evolutionstheoretischen und philosophischen Erklärungsmodellen gibt es allein in der Psychologie und Psychiatrie die psychoanalytischen, psychophysiologischen, ausdrucks- und kognitionstheoretischen Ansätze, außerdem attributions- und einschätzungstheoretische, sozial-konstruktivistische, entwicklungspsychologische, partikuläre und integrative Emotionstheorien (Otto 2000).

In den **kognitionstheoretischen Ansätzen** werden kognitiven Prozessen bei der Entstehung von Emotionen eine zentrale Rolle zugeschrieben.

Die **DET** (differential emotions theory, engl.: differentielle Emotionstheorie) von Izard (1989) stellt eine Gegenposition hierzu dar. Er beschreibt darin die Kognition nicht als Bestandteil oder Auslöser, sondern als Folge der Emotion.

Die James-Lange-Theorie hatte ebenfalls großen Einfluss. Unabhängig voneinander entwickelten der Amerikaner William James und der Däne Carl Lange ihre Theorien, die erstmals 1884 bzw. 1885/ 1910 veröffentlicht wurden. Zentraler Gedanke dieser Theorie ist, dass die körperlichen Veränderungen nicht, wie allgemein angenommen, eine Folge des Gefühls sind, sondern dessen Ursache. Ähnlich könnten die Ergebnisse einiger neuerer Studien interpretiert werden, in denen die mimische Darstellung bestimmter Emotionen zu einer Wahrnehmung derselben führt (Ekman et al. 1983; Ekman 1992).

Der „**Soziale Konstruktivismus**“ interpretiert Emotionen als sozial definierte Erlebens- und Verhaltensmuster mit instrumentellem Wert, die innerhalb einer Gruppe oder Gesellschaft aktiv und mehr oder weniger verbindlich ausgehandelt werden (Weber 2000).

Die **Evolutionsbiologischen Theorien**, die auf die Entdeckungen und Arbeiten von Darwin zurückgehen, sind dadurch charakterisiert, dass Emotionen ein phylogenetisches Erbe darstellen und nur unter dem Aspekt von Selektionsprozessen zu verstehen sind. 1872 veröffentlichte Darwin sein Buch, „The Expression of Emotions in Man and Animals“. Auch wenn die im ersten Kapitel dargestellten verwendeten Forschungsmethoden die heutigen Standards nicht mehr erfüllen finden seine Thesen immer noch Zustimmung. Er erklärt Ausdruck, also Mimik, Gestik, Körperhaltung und physiologische Prozesse vor einem evolutionstheoretischen Hintergrund, als durch Kognition ausgelöst und der Kommunikation dienend. Er habe Gemeinsamkeiten mit dem tierischen Emotionsausdruck, sei angeboren und universell, könne jedoch sekundär durch gelernte Konventionen modifiziert werden (Darwin C 1877).

Paul Ekman ist wohl der engagierteste Verfechter der Theorie und beschäftigt sich, wie auch Izard und Tomkins, vor allem mit dem mimischen Ausdruck, der Frage nach der kulturellen Universalität und eventuellen Ähnlichkeiten im Ausdruck unserer phylogenetischen Vorfahren (Merten 2003, S. 26). Bereits 1969 beschrieb Ekman überkulturelle Elemente in der Mimik in seinen Studien mit verschiedenen Kulturgruppen. Hierunter waren auch Populationen aus Papua Neuguinea und Borneo, die damals noch isoliert und dadurch Bildmedien nicht ausgesetzt waren. 1971 stellt er seine Theorie des „facial affect program“ vor, welches sich im Nervensystem eines jeden Menschen befinde und bestimmte Muskelbewegungen im Gesicht mit bestimmten kulturübergreifenden Basisemotionen wie

Freude, Trauer, Ärger, Angst, Überraschung und Ekel unwillkürlich verbinde. Die Universalität dieser Emotionen belegt er anhand von vier Experimenten mit verschiedenen Kulturen. Zwei dieser Kulturen waren visuell isoliert, womit er den schon früh geäußerten Einwand, dass die universalen Ausdrucksformen in nicht westlichen Kulturen durch Bildmedien erlernt sein könnten, statt durch ein gemeinsames evolutionäres Erbe vorgegeben, entkräftete. Er betont jedoch auch den Aspekt, dass Gesichtsausdrücke willentlich kontrolliert werden können, was nach erlernten individuellen bzw. kulturspezifischen Darstellungsregeln, den sogenannten „Display Rules“ unbewusst passiere (Ekman 1971).

Ähnliche Ergebnisse fand Izard (1994) in Studien mit Teilnehmern aus den USA, England, Deutschland, Spanien, Frankreich, Schweiz, Griechenland und Japan.

Eibl-Eiblsfeld (1970), Fulcher (1942), Goodenough (1932) und Thompson (1941) zeigten, dass blinde Kinder ähnliche Gesichtsausdrücke vorweisen wie sehende. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass Gesichtsausdrücke ausschließlich auf Lernen durch Imitieren basieren.

In späteren Publikationen wird von Paul Ekman das Konzept der Familien von Emotionen, die ähnliche affektive Zustände zusammenfassen, eingeführt. Jede Emotionsfamilie charakterisiere sich hier durch ein evolutionsgeschichtlich entstandenes Hauptthema und erlernte Variationen. Er entwirft eine nähere Definition für Basisemotionen und versteht dabei alle Emotionen als Basisemotionen, wobei die Bezeichnung „Basis“ auf die Bedeutung der Evolution als Ursache für die Entwicklung der Eigenschaften und Funktionen verschiedener Emotionen hinweist (Ekman 1994).

Machleidt konnte mittels EEG-Messungen bei einer Gruppe von Probanden während so genannter Imaginationsübungen, in denen freudige und negative Erlebnisse unter Anleitung nacherlebt wurden, empirisch unterstützen, dass fünf Grundgefühle existieren – Trauer, Freude, Angst, Aggression/ Schmerz und Hunger. Sie seien durch spezifische Muster im EEG charakterisierbar. Sie müssen nicht durch Aktivierung entstehen und man könne sie nicht „abschalten“. Die Interferenzen unter den Gefühlen erfolgen in allen Abstufungen, wobei die Gefühle in einer Rein- oder Mischform vorliegen (Machleidt et al. 1989).

Vor dem Hintergrund dieser empirischen Untersuchungen werden von Wolf und Machleidt die fünf Grundgefühle - Trauer, Freude, Angst, Aggression/ Schmerz und Hunger – beschrieben (Wolf u. Machleidt 1993).

Emotionsinduktion

Um Emotionen wissenschaftlich zu betrachten und einen Nachweis von Kausalbeziehungen zu erhalten, ist es notwendig, diese experimentell herzustellen, Fremdvariablen weitestgehend auszuschließen und Validität zu gewährleisten. Es wurden unterschiedliche Verfahren wie Imagination, soziale Interaktion, emotionsauslösende Geschichten, Musik oder Filmaufnahmen sowie das bewusste Manipulieren der Mimik dazu entwickelt.

Nach einer Metaanalyse von Westermann et al. (Westermann et al. 1996) sei die Präsentation von Filmaufnahmen und Geschichten am besten geeignet um sowohl positive wie auch negative Emotionen valide zu induzieren.

Ekman und Friesen stellten 1976 ein systematisiertes Set von Bildern, die „Pictures of Facial Affect“, zusammen. Hier konzentrierten sie sich zunächst auf die Präsentation von Gesichtern, die folgende sechs Emotionen ausdrücken: Freude, Trauer, Angst, Wut, Ekel und Überraschung.

Lang et al. stellte 1993 das International Affective Picture System (IAPS) vor. Es beinhaltet 480 Fotografien, die zum Hervorrufen von Emotionen validiert wurden und in Valenz und Erregung variieren. 2008 publizierten Lang und Bradley (Lang u. Bradley 2008) diese Bilderreihe zuzüglich Instruktionsanweisungen.

Emotionsmessung

1978 entwickelten Ekman und Friesen das Facial Action Coding System, abgekürzt FACS (Ekman u. Friesen 1978), ein System, das alle visuell unterscheidbaren Gesichtsbewegungen kategorisch erfasst. Die Mess- bzw. Beobachtungseinheit ist die Action Unit (AU). Davon gibt es 44, die durch Nummern und keine verbalsprachlichen Benennungen gekennzeichnet sind. Dadurch lassen sich suggestive Implikationen ausschließen. Sie resultieren aus der Kontraktion eines einzelnen oder mehreren Gesichtsmuskeln, die unabhängig voneinander innerviert werden. Damit kann Mimik von Fotos oder Filmaufnahmen einheitlich kodiert werden. Dieses System wurde von beiden Forschern 1984 weiterentwickelt und vereinfacht, indem sie nur noch die Gesichtsbewegungen, die sie als emotionsrelevant ansahen, erfassten. Sie nannten es Emotional FACS, abgekürzt EMFACS (Kaiser u. Wehrle 2000).

Das Gesichts-EMG bietet im Vergleich zum FACS oder EMFACS, welche nur auf visuell erkennbare Gesichtsaktivitäten anwendbar sind, die Möglichkeit vor-sichtbare oder nicht sichtbare Aktivitäten der mimischen Muskulatur zu erfassen. Mit Hilfe des Oberflächen-EMG

werden Spannungsveränderungen, die aus Muskel-Aktionspotentialen resultieren, gemessen. Damit repräsentiert das EMG immer eine zeitliche und räumliche Aggregation elektrischer Signale von Muskeln, die sich bis zur Körperoberfläche ausbreiten, jedoch nicht zwangsläufig eine sichtbare Bewegung hervorrufen (Otto 2000, S. 9).

Bereits 1976 konnten Schwartz et al. in Studien, in denen Probanden bestimmte Emotionen imaginieren sollten, unterschiedliche und für die Emotion spezifische Gesichts-EMG-Muster nachweisen. Es ergaben sich vor allem erhöhte Aktivitäten über dem M. corrugator supercilii und M. depressor anguli oris bei Trauer, erhöhte Aktivität über allen vier gemessenen Muskeln (M. corrugator, M. depressor anguli oris, M. frontalis, M. masseter) für Ärger oder Wut und abgeschwächte Aktivität über dem M. corrugator bei positiven Emotionen (Schwartz et al. 1976).

In einer Pilotstudie mit 16 Probanden zeigten Cacioppo et al. (1986) nach Präsentation positiv und negativ erregender Bilder, dass die über dem Gesicht gemessenen EMG-Aktivitäten unterschiedliche Muster für positive bzw. negative emotionale Reaktionen aufweisen. Diese konnten nach den bis zu diesem Zeitpunkt publizierten Beobachtungen in Qualität und Intensität den gezeigten Bildern zugeordnet werden. Diese Ergebnisse, und das sich daran anschließende Experiment mit 28 Teilnehmern mit ähnlichen Ergebnissen, spricht gegen die Annahme, dass gemessene EMG-Aktivitäten durch den allgemein erhöhten Muskeltonus aufgrund von undifferenzierter Erregung (engl.: arousal) entstehen. Im gleichen Jahr publizierten Fridlund und Cacioppo (1986) Richtlinien zur Gesichts-EMG Messung. Dabei legten sie sowohl physikalische Größen, Anlagepunkte der Elektroden und Richtlinien für die Auswertung der gemessenen Daten fest.

Dimberg fasst 1990 die Ergebnisse einiger von ihm und Mitarbeitern durchgeführter Studien zusammen, die die Annahme unterstützen, dass Gesichtsmuskelaktivität, gemessen in phasischen Gesichts-EMG-Reaktionen, eine generelle Komponente emotionaler Antworten darstellt. In den gesamten von ihm präsentierten Studien wurde die Aktivität zweier Gesichtsmuskeln, des M. corrugator und des M. zygomaticus, mittels EMG gemessen. Er konnte nachweisen (Dimberg 1982, Dimberg 1990, Dimberg u. Lunquist 1988), dass verschiedene visuelle und auditive Stimuli spontan unterschiedliche, doch bezogen auf den jeweiligen Stimulus, konsistente negative oder positive Gesichts-EMG-Reaktionen evozieren. Zwei weitere Studien (Dimberg und Thell 1988, Dimberg 1988) lassen darauf schließen, dass Gesichts-EMG-Reaktionen weitgehend mit der subjektiven Wahrnehmung der Probanden, der emotionalen Reaktion auf einen Stimulus betreffend, übereinstimmen. In einigen seiner

Studien wurden gleichzeitig Hautwiderstand und Herzfrequenz als Messgrößen für das Autonome Nervensystem (ANS) abgeleitet. Aus diesen Ergebnissen kann zumindest eine Kongruenz für aversive Stimulation mit Antworten des ANS als Schlussfolgerung gezogen werden. Genauso konnte übereinstimmend mit vorangegangenen Studien (Schwartz et al. 1980, Buck et al. 1972, Dimberg und Lundquist 1988) zusammenfassend gezeigt werden, dass Frauen stärker ausgeprägte Gesichts-EMG-Reaktionen als Männer darbieten. Mit einem weiteren Experiment (Dimberg 1990a) konnte er zudem nachweisen, dass die Gesichts-EMG-Technik bei der Unterscheidung der Reaktionen von Probanden mit spezifischen Ängsten sensitiv ist.

Eine Technik zur Gesichts-EMG Ableitung wurde von Wolf et al. in mehreren Studien weiterentwickelt und validiert (Wolf et al. 2004a-c und 2005), so dass bis zu 10 Gesichtsmuskeln simultan im vor-sichtbaren Bereich erfasst werden können. Es konnten im Wesentlichen die bis dahin beschriebenen mimischen Muster als Ausdruck von Emotionen mit dieser neuen Methode repliziert werden. Es zeigte sich z.B. die Aktivierung des M. zygomaticus zusammen mit dem M. orbicularis oculi bei echter Freude, die von Ekman als „felt smile“ bezeichnet wurde (Ekman 1982). Außerdem gelang eine Differenzierung zwischen erregter und entspannter Freude, wobei während der erregten Freude zusätzlich der M. depressor anguli oris aktiviert wurde, was als charakteristisch für die Qualität Erregung (engl. arousal) auch innerhalb anderer Emotionen gedeutet wurde (Wolf et al. 2005).

1.2 Das serotonerge System/ Der Serotonintransporter

Serotonin

Schon Anfang des letzten Jahrhunderts war bekannt, dass beim Zerfall von Thrombozyten eine blutdrucksteigernde Substanz im Serum auftritt. Der Arbeitsgruppe von M. M. Rapport, A. A. Green und I. H. Page, in den USA, gelang es 1948, aus 210 Litern Rinderblutserum wenige Milligramm einer kristallinen Substanz zu gewinnen. Sie wurde nach ihrer Herkunft und wegen ihrer „gefäßtonisierenden“ Wirkung Serotonin genannt (Forth, Henschler, Rummel 2001, S 221).

Die chemische Struktur wurde im Wesentlichen schon damals aufgeklärt. Es ist wie das Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin und das Histamin ein Amin, chemisch 5-Hydroxytryptamin, kurz 5-HT. Der größte Teil des 5-HT im menschlichen Körper wird in den enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa gespeichert, wo es die Peristaltik anregt. Nur ein kleiner Teil befindet sich in den Thrombozyten, Lymphozyten und den serotonergen

Neuronen. In den Zellkörpern der serotonergen Neuronen wird aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan, über 5-Hydroxy-Tryptophan die Transmittersubstanz 5-HT. Dieses wird entlang des Axons zu den Nervenendigungen transportiert und dort in Vesikeln gespeichert.

Serotonerge Neurotransmission

Wird eine serotonerge Zelle erregt, entleert sich ein Teil der Vesikel durch Exozytose in den synaptischen Spalt. Von dort wird ein Großteil des Serotonins durch ein spezifisches, membranständiges Transportprotein, den Serotonintransporter, kurz 5-HTT, in die präsynaptischen Nervenendigungen zurücktransportiert. Der zurückgebliebene kleine Teil diffundiert an die Rezeptoren der prä- und postsynaptischen Membran, wo es entweder erregungssteigernd- oder hemmend wirkt. Danach wird das 5-HT durch die neurale Monoaminoxidase (MAO A+B) oder die extraneurale Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert. Abbauprodukt des Serotonins ist die 5-Hydroxy-indolyl-essigsäure. Es gibt einen ionotropen Serotoninrezeptor, den 5-HT₃-Rezeptor. Dieser wurde an der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii nachgewiesen und führt bei Aktivierung zu Erbrechen. Dem gegenüber stehen zahlreiche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Diese werden in 5-HT₁ bis 5-HT₇-Rezeptoren gruppiert. Von den 5-HT₁ und 5-HT₂-Rezeptoren gibt es mehrere Subtypen.

Der Serotonintransporter

Der Serotonintransporter (SERT) ist ein aus 630 Aminosäuren bestehendes Protein, mit 12 transmembranären Domänen, verbunden über extra- und intrazelluläre Loops (Hoffman et al 1991). Über ihn gelangt das 5-HT im Co-Transport mit einem Na⁺- und einem Cl⁻ Ion durch die präsynaptische Membran. Dabei ist der Na⁺ Konzentrationsgradient, der durch die Na⁺/K⁺ ATPase der Plasmamembran generiert wird, die treibende Kraft. Er ist verantwortlich für den aktiven Serotonintransport in Neurone, enterochromaffine Zellen, Thrombozyten und andere Zellen. Im zentralen Nervensystem kommt der SERT in perisynaptischen Membranen der Nervenenden und dendritischen Verzweigungen in der Umgebung von Serotonin enthaltenden Zellkörpern im Mittelhirn und Hirnstamm vor. Dort vermittelt er den schnellen Rücktransport des nach neuronaler Stimulation abgegebenen 5-HT. Folglich trägt er eine kritische Rolle in der homöostatischen Regulation, der Stärke, Dauer und räumlichen Verteilung der Signale, die Serotoninrezeptoren erreichen (Murphy et al. 2004).

So ist der Serotonintransporter Aktionsort diverser therapeutischer Substanzen, wie auch unterschiedlicher Suchtmittel. Während Tricyclische Antidepressiva und Kokain unselektiv an Monoamintransporter, also auch an den Dopamintransporter (DAT) und den Noradrenalintransporter (NAT), als kompetitive Inhibitoren binden, wirken die SSRI (englisch: selective serotonin reuptake inhibitors) wie z.B. Paroxetin oder Escitalopram inhibitorisch überwiegend am SERT (Torres et al. 2003). Sie hemmen dadurch die präsynaptische Wiederaufnahme des Serotonins und erhöhen damit die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt (Ravna 2006).

In Positronen-Emissions-Tomographie-Studien konnten mit Hilfe des ^{11}C markierten DASB (3-amino-4-benzonitril) SERT Bindungsstellen im menschlichen Gehirn visuell lokalisiert werden. Die höchste SERT Dichte fand sich hier im Hypothalamus, eine intermediäre Dichte im Mittelhirn und Thalamus und die geringste in kortikalen Regionen, der weißen Substanz und Cerebellum (Murphy 2004). In situ Hybridisierungsstudien wiesen eine überwiegende Expression des 5-HTT in den medialen und dorsalen Raphekernen nach (Mortensen et al. 1999). Genauso wurden SERT in Immunreaktivitätsstudien in den Raphekernen jedoch auch über das gesamte Gehirn verteilt und hier mit der höchsten Dichte im cerebralen Cortex und der CA1 und CA3 Regionen des Hippocampus nachgewiesen (Qian et al. 1995, Sur et al. 1996)

1.3 5-HTT-Gen Polymorphismus

Der humane Serotonintransporter (5-HTT) wird von einem Gen kodiert, welches 14 Exons beinhaltet, die ca. 31 kb umfassen. Es befindet sich auf dem Chromosom 17q11.1-q12 (Ramamoorthy et al. 1993) und trägt das offizielle Gen-Symbol SLC6A4 (englisch: solute carrier family 6 (neurotransmitter, serotonin) member 4) (Gelernter et al. 1995). Zusätzlich zu etlichen Domänen, die die SERT-Expression in serotonergen Neuronen selektiv regulieren können, ist die transkriptionale Aktivität des humanen SERT-Gens durch ein repetitives Element unterschiedlicher Länge moduliert. Es ist in der 5' angrenzenden Region, circa 1,4 kb aufwärts von der Transkriptionsstartseite lokalisiert und wird als 5HTT genlinked polymorphic region (5HTTLPR) bezeichnet. 5HTTLPR Allele sind meist zusammengesetzt aus 14 („short“ oder „s“ allel) oder 16 („long“ oder „l“ allel) repetierenden Elementen. Jedes dieser repetierenden Elemente beinhaltet 20 bis 23 Basenpaare (Murphy et al. 2004). Drei weitere Variationen wurden beschrieben. Eine Tandem Wiederholung in Intron 2 (VNTR= englisch: variable number tandem repeat), eine G zu T Transversion in einer mutmaßlichen

Adenylationsseite in der 3' UTR Region und eine ca. 380 bp Deletion (del(17)(q11.2)) zwischen der 5HTTLPR und der Transkriptionsstartseite, welche in vivo instabil sein könnte und evtl. zu einem Mosaizismus mit Unterschieden in der Expression des SERT in Zellen und Gewebe führt und so möglicherweise in den 5HTTLPR-abhängigen Mechanismus involviert ist (Murphy et al. 2004).

Die Untersuchung einer nordamerikanisch/europäischen Population zeigte eine 5HTTLPR-Genotyp Verteilung von 32% ll, 49% sl und 19% ss (Lesch 1996). Unterschiedliche Allel und Genotyp Verteilungen zeigen sich in anderen Populationen, besonders in Asien wo sich ein zweifach höheres Vorkommen des ss Genotyps zeigte (Gelernter et al. 1997). 1999 untersuchten Gelernter et al. den 5HTTLPR- und den Intron 2 VNTR-Polymorphismus an 7 aus unterschiedlichen Regionen stammenden Populationen. Die Ergebnisse, dass die Allel-Frequenzen beider Systeme große globale Variationen zeigen, könnten ein möglicher Grund für teilweise diskordante Ergebnisse unterschiedlicher Studien dazu sein (Gelernter et al. 1999).

Die s und l 5HTTLPR Varianten modulieren auf unterschiedliche Weise die Transkriptionsaktivität des SERT-Promoter, was zu einer differierenden Dichte an SERT mRNA und Protein und zu verschiedenen Aktivitäten der 5HT-Aufnahme in humanen Lymphoblasten, Thrombozyten und im Zentralen Nervensystem führt (Lesch et al. 1996, Greenberg et al. 1999, Little et al. 1998). Mit einer Ausnahme (Hanna et al. 1998) wurde in denselben Studien das s-Allel als dominant nachgewiesen (Greenberg 1999). Dass die s-Variante zu einer geringeren SERT-Expression und Funktion führt, war das Ergebnis unterschiedlicher Studien (Greenberg et al. 1999, Little et al. 1998, Hanna et al. 1998, Whale et al. 2000, Reist et al 2001, Eichhammer et al. 2003, Neumeister et al. 2002).

1.4 Emotionsverarbeitung psychiatrischer Patienten versus Gesunder, und der Einfluss von Pharmaka

Störungen des Affektes und der Emotionsverarbeitung sind als zentrale klinische Symptomatik innerhalb unterschiedlicher psychiatrischer Erkrankungen anzutreffen. Dabei wird die negative Emotionsverarbeitung aus verhaltenstherapeutischer Sicht, im Rahmen des „kognitiven Modells der Depression“ (Beck 1992), als wichtiger Faktor zur Aufrechterhaltung einer Depression postuliert und scheint durch pharmakologische Therapie beeinflussbar zu sein (Mogg et al. 1995, Sheline et al. 2001).

Während die pharmakologische Wirkung von SSRI, also die Blockade der Serotonintransporter, sofort nach der ersten Einnahme messbar ist, tritt ein klinisch relevanter therapeutischer Effekt erst nach einigen Wochen auf (Frazer u. Benmansour 2002). Aktuellere Studien haben ergeben, dass der therapeutische Effekt von SSRI bei einem großen Teil der Responder innerhalb der ersten 2 Wochen (early response) zu messen ist (Ostad Haji et al. 2013, Soares et al. 2014) und dieser „frühe“ Effekt einen hohen Vorhersagewert für die therapeutische Wirksamkeit des SSRI darstellt.

Bei Gesunden zeigen SSRI keinen Effekt auf die Stimmung. Bisher ist unklar, wie es genau dazu kommt, dass SSRI einen positiven Effekt auf die Symptome von Depressionen und Angsterkrankungen haben. Doch die Ergebnisse einiger Studien, die im Folgenden beschrieben werden, deuten darauf hin, dass SSRI bei Depressiven wie auch Gesunden einen positiven Effekt auf die Emotionsverarbeitung haben und das auch schon nach kurzfristiger Einnahme. So hat sich in der Forschung diesbezüglich eine Theorie entwickelt, nach der der früh in der Therapie mit SSRI messbare positive Effekt auf die Emotionsverarbeitung und -wahrnehmung verantwortlich ist für die spätere therapeutische Wirkung bei Depressionen und Angsterkrankungen.

In einer Studie von Tranter et al. (2009) mit depressiven Patienten, die über 6 Wochen doppelblind und Placebo kontrolliert mit Citalopram oder Reboxetin behandelt wurden, zeigte sich nach 2 Wochen mittels eines Gesichter-Erkennungs-Tests, eine Zunahme der Fehlerfreiheit im Erkennen von Ekel, Freude und Überraschung unter beiden Medikamenten versus Placebo. Nach 6 Wochen konnte keine weitere Veränderung diesbezüglich gemessen werden. Allerdings wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Erkennung von Freude-Gesichtern schon nach 2 Wochen und klinischer Verbesserung nach 6 Wochen deutlich. Dies unterstützt die Annahme, dass frühe Veränderungen der Verarbeitung emotionaler Stimuli der späteren klinischen Wirkung von Antidepressiva zugrunde liegen könnten.

Auch bei Gesunden konnte in einigen Studien ein Einfluss von SSRI auf die Emotionsverarbeitung nachgewiesen werden.

Knutson et al. (1998) konnten zeigen, dass SSRI bei Gesunden zu einer Reduktion negativer affektiver Erfahrungen und einer erhöhten sozialen Kooperationsbereitschaft führt. Es ergaben sich unter Paroxetin versus Placebo reduzierte Werte für Feindseligkeit, sowie generell niedrigere Werte für negative Affekte. Dabei zeigte sich kein Anstieg positiver Affekte. Messbar signifikant erhöht war auch eine soziale Kooperationsbereitschaft unter

Citalopram. Knutson beschreibt die erniedrigte negative Affektivität und erhöhte soziale Kooperationsbereitschaft signifikant korrelierend mit der gemessenen SSRI-Plasmakonzentration.

Harmer et al. (2003) untersuchten die Wirkung von SSRI auf die Emotionsverarbeitung gesunder Probanden anhand des Gesichter-Erkennungs-Tests. Es wurden ausschließlich weiblichen Probanden nach 10 mg Citalopram i.v. oder Placebo Gesichtsausdrücke, assoziiert mit 5 Basisemotionen (Freude, Trauer, Angst, Wut und Ekel), präsentiert. Hier zeigte sich nach einer Einzeldosis Citalopram ein schnelleres und besseres Erkennen von Gesichtern, die die Emotion Freude und Angst ausdrückten. In Hinsicht auf die anderen Emotionen und die allgemeine Befindlichkeit der Probandinnen gab es keine Unterschiede.

In einer weiteren Studie von Harmer et al. (2004) mit 42 gesunden weiblichen und männlichen Probanden, die doppelblind über sieben Tage Citalopram 20 mg/ Tag, Reboxetin 8 mg/ Tag oder Placebo bekamen, ergab sich unter beiden Wirkstoffen im Vergleich zum Placebo ein signifikant niedrigeres Ergebnis für das Erkennen von negativen Gesichtsausdrücken wie Wut und Angst, und eine signifikant geringere startle response (engl. für Schreckreaktion) im Kontext mit Bildern negativ emotionalen Inhalts unter Citalopram. Außerdem zeigte sich unter beiden Wirkstoffen beim Wiederabfragen von Wörtern emotionaler Valenz die Wiedergabe von positiven Wörtern im Vergleich zu negativen Wörtern erhöht. Gleichzeitig ergaben sich keine Unterschiede in der allgemeinen Befindlichkeit der Probanden.

In einer folgenden doppelblind Placebo kontrollierten Studie mit gesunden Probanden, die über sieben Tage Citalopram oder Placebo erhielten, konnten Harmer et al. (2006) eine reduzierte Amygdala-Aktivität im Zusammenhang mit bedrohlichen Bildern sowie eine niedrigere Aktivität im Hippocampus und im medial präfrontalen Cortex während Angst-relevanter Stimuli unter Citalopram Konditionen aufzeigen. Darüber hinaus wurden weniger angstaussdrückende Gesichter erkannt. Es zeigte sich kein Einfluss des Citalopram auf Amygdalaaktivität und subjektive Reaktion während des Betrachtens von Freude ausdrückenden Gesichtern.

In einer Studie von Kemp et al. (2004) zeigte sich kein Unterschied der subjektiven Bewertung von visuell emotionsinduzierendem Material nach einer doppelblind und Placebo kontrollierten Einmalgabe von 20 mg Citalopram bei gesunden Probanden. Elektrophysiologisch konnte allerdings eine stärkere Antwort auf positive Stimuli und eine schwächere Antwort auf negative Stimuli unter Citalopram versus Placebo gemessen werden.

2007 konnten Browning et al. nachweisen, dass nach einer doppelblind und Placebo kontrollierten Einmalgabe von Citalopram, die Erkennungsrate von angstgefüllten Gesichtsausdrücken, die startle response sowie die Aufmerksamkeit auf positive Worte unter Citalopram versus Placebo erhöht waren. Daraus schloss er, dass eine akute Gabe von SSRI die Verarbeitung von angstbezogenen Stimuli bei gesunden Probanden erhöht.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse kurz- und mittelfristige SSRI-Effekte auf die soziale und emotionale Wahrnehmung bei gesunden Probanden beider Geschlechter, die für die therapeutische Wirkung bei depressiven Patienten relevant sein könnten.

Vor allem die Tatsache, dass nach akuter Gabe von Escitalopram bei gesunden Probanden die positive Emotionswahrnehmung erhöht ist (Harmer et al. 2003), wobei die allgemeine Befindlichkeit unbeeinflusst bleibt, könnte ein Hinweis auf eine mögliche therapeutisch relevante Wirkung des SSRI sein. Harmer et al. (2009) wiesen nach, dass depressive Patienten im Unterschied zu gesunden Probanden weniger positive Gesichtsausdrücke erkannten, langsamere Reaktionen auf sie selbst betreffende positive Persönlichkeitseigenschaften und weniger Erinnerungen an positive Informationen darboten.

1.5 Der 5-HTT-Genotyp, Persönlichkeitszüge und psychiatrische Erkrankungen

Folgende Studien fanden Zusammenhänge zwischen dem kurzen Allel (l-Allel) des 5-HTTLPR Polymorphismus und der Entstehung ängstlicher Persönlichkeitszüge, sowie psychiatrischer Erkrankungen in Abhängigkeit mit emotionalem Stress:

Lesch et al. fand 1996, dass der 5-HTTLPR Polymorphismus sowohl bei Individuen als auch Geschwisterpaaren 3-4% der totalen Abweichung und 7-9% der erblichen Varianz in Bezug auf „Anxiety-related“ Persönlichkeitszüge begründet. Mehrere Studien fanden zudem einen positiven Zusammenhang zwischen dem s-Allel, in ss oder sl-Variante, und Neurotizismus (Lesch et al. 1996; Mazzanti et al. 1998, Greenberg 2000).

Diese Ergebnisse wurden in einigen Studien zunächst nicht repliziert (Ball et al. 1997, Ebstein et al. 1997, Jorm et al. 1998). In einer großen Metaanalyse mit 23 Studien über den Zusammenhang des 5-HTTLPR-Polymorphismus und Persönlichkeitsmerkmalen, wurde die Assoziation zwischen der ss-Variante und Neurotizismus jedoch bestätigt (Sen et al. 2004).

Der 5-HTT scheint auch ein wichtiger Modulator der Hirnreifung während der Pränatalphase zu sein, wodurch man annehmen kann, dass die Zusammenhänge zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und unterschiedlichen Persönlichkeitsmerkmalen in der Embryonalphase zu finden sind (Greenberg 2000). Hinweise hierfür finden sich in Tierversuchen. Mäuse mit

genetischem 5-HTT-Promotergen-Defekt seien deutlich ängstlicher (Wichems et al. 1998). Auch bei Rhesus-Affen wurde der 5-HTTLPR-Polymorphismus gefunden. Nach Lesch et al. (1997) und Champoux et al. (1999) zeigen wenige Tage alte Affenbabys mit ss-Allel vermehrte Stressreaktionen. Battaglia et al. konnten 2005 nachweisen, dass Schüchternheit im Kindesalter mit dem s-Allel des 5-HTT assoziiert ist.

In einer prospektiv-longitudinalen Studie mit einer Geburtenkohorte in Neuseeland wurde von Caspi et al. (2003) untersucht, warum negative life-events bei einigen Menschen zu Depressionen führen und bei anderen nicht. Sie fanden eine Gen x Umwelt Interaktion. Individuen mit einem oder zwei Kopien des s-Allel des 5-HTT Promoter Polymorphismus zeigten im Zusammenhang mit negativen Lebensereignissen signifikant mehr depressive Symptome, diagnostizierte Depressionen und Suizidalität, als Individuen, die homozygot für das l-Allel waren. Kendler (2005) konnte ebenfalls für die ss-Variante ein höheres Risiko für Depression und Angst nach "stressfull life-events" als für die sl- oder ll-Variante nachweisen. Auch Hoefgen et al. (2005) konnten zeigen, dass das s-Allel signifikant häufiger bei Patienten mit einer Major Depression vorkommt. Lin und Tsai (2004) zeigten in einer Metaanalyse ein signifikant erhöhtes Suizidrisiko assoziiert mit dem s-Allel bei psychiatrischen Patienten. Hairi et al. (2005) konnten nachweisen, dass die ss-Variante mit mehr Amygdala-Aktivität bei der Präsentation von Angst-Gesichtern bei Gesunden korreliert. Genauso zeigten gesunde Probanden mit einem oder zwei s-Allelen mehr Amygdala-Aktivität bei der Präsentation aversiver IAPS-Bilder (Heinz et al. 2004).

1.6 Der 5-HTTLPR-Polymorphismus und SSRI

Einige Studienergebnisse weisen darauf hin, dass ein Einfluss von SSRI auf Emotionswahrnehmung- und Verarbeitung sowie die antidepressive Wirkung bei Patienten, die an einer depressiven Erkrankung leiden, positiv mit dem Vorhandensein des l-Allels korrelieren.

Arias et al. (2003) zeigten an einer Gruppe von 131 Patienten mit einer Major Depression, dass der ss-Genotyp mit einer verlängerten Krankheitsdauer unter Citalopram-Behandlung (non-remission nach 12 Wochen) und einem 3-fach erhöhten Risiko, nicht zu remittieren, assoziiert ist.

In der Studie von Yu et al. (2002) wurde mit 121 chinesischen Probanden, die ebenfalls an einer Major Depression erkrankt waren, eine signifikant höhere antidepressive Wirkung von

Fluoxetin beim ll-Genotyp als bei Trägern der s-Homozygote, gemessen an depressiven Symptomen, nachgewiesen.

Taylor et al. (2010) kamen jedoch in einer Metaanalyse von 28 Studien zu dem Resultat, dass es diesbezüglich keinen signifikanten Zusammenhang gibt. Im Gegensatz dazu haben Porcelli et al. (2012) in ihrer Metaanalyse von Studien, die diese Fragestellung untersucht haben, zwischen Asiaten und Kaukasiern unterschieden. Hier ergab sich für Kaukasier ein signifikanter Zusammenhang zwischen l-Allel-Trägern und einem besseren Ansprechen auf SSRI sowie einer höheren Remissionsrate bei Patienten mit Depression.

Studien, in denen der direkte Einfluss von SSRI auf emotionale Wahrnehmung und Reaktion oder Emotionsverarbeitung sowie die Stimmung bei Gesunden in Abhängigkeit vom 5-HTT-Gen-Polymorphismus untersucht wurden, liegen bisher nicht vor.

Allerdings ist wie in 1.4 beschrieben ein Einfluss von SSRI auf Emotionsverarbeitung und Persönlichkeitszüge auch bei Gesunden nachgewiesen worden. Im selben Abschnitt wird auch von einer gestörten Emotionsverarbeitung bei depressiven Erkrankungen, und positiven Effekten auf diese unter SSRI-Therapie mit einhergehender klinischer Verbesserung berichtet. Die bisher gefundenen Zusammenhänge bezüglich SSRI und der Emotionsverarbeitung einerseits und dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und SSRI andererseits lassen vermuten, dass eine Abhängigkeit der Wirkung von SSRI auf die Emotionsverarbeitung bei Gesunden vom 5-HTTLPR-Polymorphismus besteht.

1.7 Das neuronale serotonerge System, der 5-HTTLPR-Polymorphismus und kognitive Funktionen

Das neuronale serotonerge System hat Einfluss auf Lern- und Gedächtnisprozesse (Altman & Normile 1988; Harvey 2003; Meneses 2003). Die Studienergebnisse sind jedoch uneinheitlich: Während McEntee und Cook zeigen konnten, dass die Stimulation der Serotoninaktivität die Lern- und Gedächtnisleistungen verschlechtert und die Blockade zu einer Verbesserung führt (McEntee u. Crook 1991), ergaben andere Studien genau das Gegenteil (Bammer 1982, Flood und Cherkin 1987). Diese Widersprüche könnten mit unterschiedlichen Methoden, die kognitiven Funktionen zu testen, Dosis und Spezifität der unterschiedlichen Wirkstoffe, sowie des Zeitpunktes der Verabreichung und damit der Manipulation des serotonergen Systems, zusammenhängen (Altman und Normile 1988).

Eine Methode, um die Rolle von 5-HT in Bezug auf tierisches und menschliches Verhalten zu untersuchen, ist die ATD. Dies ist eine Abkürzung für englisch: „acute tryptophan depletion“.

Durch Reduzierung der 5-HT-Vorstufe L-Tryptophan im Plasma wird die zentrale Serotonin-Synthese herabgesetzt, wodurch es schnell zu einer geringeren Freisetzung von 5-HT im ZNS bei Menschen (Nishizawa et al. 1997, Carpenter et al. 1998, W. A. Williams et al. 1999) und Tieren (Biggio et al. 1974, Gartside et al. 1992) kommt.

In einer Studie von Park et al. (1994) zeigte sich durch ATD die Lernleistung im visuellen Diskriminierungstest und der gepaarten Assoziation, insbesondere der Abruf, beeinträchtigt. Auch die Arbeitsgruppe von Riedel fand einen negativen Effekt auf die Gedächtnisfunktion durch die Herabsetzung von 5-HT im Gehirn mittels ATD (Riedel et al. 1999, Riedel et al. 2002)

Schmitt et al. (2000) kam in einer Untersuchung, in der durch die ATD-Methode der Effekt einer Serotoninkonzentrationsherabsetzung auf verschiedene kognitive Funktionen 5 und 9 Stunden nach ATD gemessen wurde, ebenfalls zu dem Resultat, dass das Langzeitgedächtnis, jedoch nicht das Kurzzeitgedächtnis negativ beeinflusst wird. Wenn allerdings ATD nach Erlernen neuer Wörter induziert wurde, gab es keinen Effekt mehr, was dafür spricht, dass ein künstlich erzeugter Serotoninmangel eine Störung der Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses herbeiführt. Zudem stellte sich unter ATD die fokussierte Aufmerksamkeit als verbessert heraus. Dies könnte als Effekt der Abnahme der inhibitorischen Aktivitäten des Serotonins im Cortex angenommen werden.

Eine Reihe von Studien untersuchte den Effekt von SSRI auf kognitive Funktionen bei Gesunden. Harmer et al. (2002) konnte nachweisen, dass die einmalige Gabe von Citalopram zu einer Verbesserung des Enkodierens und des Wiedergebens von zuvor gehörtem Material nach einiger Zeit führt, ohne jedoch die kurzfristige Abrufbarkeit zu beeinflussen. Hier zeigte sich also nach einmaliger SSRI-Gabe ein positiver Effekt auf das Langzeitgedächtnis und kein Unterschied bezüglich der Leistung des Kurzzeitgedächtnisses oder der Aufmerksamkeit.

Andere Studien fanden jedoch keine Effekte von SSRI auf Gedächtnisfunktionen (Wingen et al. 2006) oder psychomotorische Funktionen (Wingen et al. 2005, Paul et al. 2007).

Die inkonsistenten Ergebnisse sind am ehesten durch methodische Unterschiede verursacht (Knorr & Kessing 2010).

Die Mehrheit der Studien untersuchte einen Mix aus gesunden Probanden mit oder ohne affektive Störungen in der Familienanamnese. Es wurden wenige Informationen über Faktoren, die das Ergebnis der Studie beeinflussen können, wie Alter, Geschlecht, psychiatrische Erkrankungen in der Familienanamnese, Medikamentenkonzentrationen und

Ethnizität angegeben. Die Qualität der Studien war teilweise sehr schlecht (Knorr & Kessing 2010).

Da der 5-HTTLPR-Polymorphismus Einfluss auf die SERT-Dichte im ZNS und diese wiederum eine Wirkung auf die serotonerge Aktivität hat, ist eine weitere interessante Frage, ob die verschiedenen Gen-Varianten mit unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten assoziiert sind. In Diskrepanz zu den Befunden, die eine Herabsetzung der Serotoninkonzentration im ZNS eher mit einer Verschlechterung unterschiedlicher kognitiver Fähigkeiten assoziieren, scheinen s-Allel-Träger in bestimmten kognitiven Testverfahren besser abzuschneiden als l-Allel-Träger, obwohl man aus oben erwähnten Studien schließen kann, dass die serotonerge Aktivität bei den s-Allel-Trägern niedriger ist:

In einer Studie von Borg et al. (2009) erbrachten s-Allel-Träger im Gegensatz zu der ll-Gruppe bessere Ergebnisse im Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Da dieser Test allerdings sehr komplexe kognitive Anforderungen stellt - Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis, die visuelle Verarbeitung, Lernen, strategische Planung, die Sensibilität für Ablenkung, Einsatz von Feedback und Anpassung auf Impulse werden benötigt – kann man hieraus nicht ableiten, auf welche kognitive Leistung der 5-HTTLPR-Polymorphismus Einfluss hat.

In einem Daueraufmerksamkeitstest schnitten die Träger der ss-Homozygote besser ab als die Träger der sl- oder ll-Variante (Strobel et al. 2007). Weiterhin kamen Rosier et al. (2006) zu dem Ergebnis, dass die ss-Variante einen positiven Einfluss auf visuelles Planen hat und in einer weiteren Studie von Rosier et al. (2007) zeigten ss-Homozygote gegenüber ll-Homozygoten in Aufmerksamkeitstests und Leistungen des episodischen Gedächtnisses bessere Ergebnisse.

1.8. Zusammenfassung der Studienlage und Hypothesen

Störungen des Affektes und der Emotionsverarbeitung sind bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen anzutreffen. Dabei wird die negative Emotionsverarbeitung aus verhaltenstherapeutischer Sicht, im Rahmen des „kognitiven Modells der Depression“ (Beck 1992) als wichtiger Faktor zur Aufrechterhaltung einer Depression angenommen.

Mit Hilfe der Gesichts-EMG-Methode konnten Veränderungen der mimischen Reaktionen bei Depressiven festgestellt werden, die sich abhängig von der klinischen Symptomatik zeigten.

Systematisierte Reihen von Bildern wie die Pictures of Facial Affect (Ekman & Friesen 1976) und das International Affective Picture System (Lang & Bradley 2008) sind zur Induktion von Emotionen geeignet.

Mittels Gesichts-EMG lassen sich visuell nicht erkennbare emotionale Reaktionen messen. Nach dem EMFACS von Ekman und Friesen und durch nachfolgende Gesichts-EMG-Studien belegt, können einige Basisemotionen bestimmten Gesichtsmuskelaktivitätsmustern zugeordnet werden.

SSRI haben Einfluss auf die Emotionsverarbeitung sowohl bei depressiven als auch bei gesunden Probanden. SSRI, über einen längeren Zeitraum eingenommen, scheinen einen Shift negativer Emotionen in eine positive Richtung zu bewirken (Knutson et al. 1998; Harmer et al. 2004 und 2006). Auch nach Einmalgabe von SSRI kommt es zu diesem Ergebnis. Nur die Emotion Angst scheint nach Akutgabe eines SSRI verstärkt (Harmer et al. 2003; Browning et al. 2007).

Der 5-HTTLPR-Polymorphismus ist assoziiert mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen. Die s-Variante scheint mit Neurotizismus zu korrelieren (Sen et al. 2004), was wiederum ein Vulnerabilitätsmerkmal für Depressionen darstellt. Es gibt Studien in denen ein direkter Zusammenhang des s-Allels mit einer höheren Anfälligkeit an einer Depression zu erkranken gefunden wurde (Caspi et al. 2003, Kendler 2005, Hoefgen 2005).

Aus einigen wissenschaftlichen Untersuchungen geht hervor, dass das l-Allel mit einem besseren Ansprechen von SSRI bei depressiven Patienten assoziiert ist (Yu et al. 2002; Aries et al. 2003). Nach der Metaanalyse von Porcelli et al. (2012) ergibt sich dieser Zusammenhang allerdings nur für Kaukasier.

Ob eine Abhängigkeit der SSRI-Effekte vom 5-HTTLPR-Polymorphismus bei gesunden Probanden besteht wurde bisher nicht untersucht.

Einige Studienergebnisse belegen eine Assoziation des s-Allels mit besseren kognitiven Leistungen (Borg et al. 2009; Strobel et al. 2007; Rosier et al. 2006 und 2007). Allerdings differieren die Ergebnisse was die spezielle verbesserte kognitive Fähigkeit angeht.

Eine künstliche Herabsetzung der Serotoninsekretion im ZNS hat einen negativen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung (Park et al. 1994; Riedel et al. 1999 und 2002; Schmitt et al. 2000). Jedoch gibt es bezüglich des Effektes von SSRI auf die kognitiven Leistungen gesunder Probanden bisher keine einheitlichen Ergebnisse (Knorr & Kessing 2010).

In einem Review von Harmer et al. (2009a) wird die kognitiv neuropsychologische Theorie zur Wirkweise von Antidepressiva vorgestellt und durch Versuchsergebnisse bestärkt.

Die verzögerte Wirkung eines Antidepressivums auf die Stimmung und damit die subjektiv wahrnehmbare antidepressive Wirkung nach Wochen ist nicht direkt mit der sofort messbaren neuropharmakologischen Wirkung auf die Serotonin- oder Noradrenalintransporter erklärbar. Sofort messbar ist jedoch eine positive Veränderung der Emotionsverarbeitung in Form von Wahrnehmung und Erinnerung bei depressiven Patienten sowie gesunden Probanden (Harmer et al. 2003 und 2004 und 2009a, Kemp et al. 2004, Browning et al. 2007). Diese kognitiven Verarbeitungsunterschiede von negativen und positiven Informationen existieren bekannterweise während eines depressiven Zustandes und tragen wohl auch zur Aufrechterhaltung der Depression bei. Es gibt zunehmende Hinweise dafür, dass die Neigung zu mehr Aufmerksamkeit für negativ emotionale Informationen und weniger zu positiven auch bei gesunden Menschen, die allerdings ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer depressiven Erkrankung vorweisen, vorkommt (Joormann et al. 2007, Dearing und Gotlib 2009). Auch zeigen gesunde Probanden mit einem hohen Wert für Neurotizismus und damit eines hohen Risikos an einer Depression zu erkranken, dieses Merkmal (Chan et al. 2007). Daraus könnte man schließen, dass die Neigung zu mehr negativen und weniger positiven emotionalen Prozessen selbst ein Vulnerabilitätsmarker für Depressionen darstellt.

In dem Review von Harmer et al. (2009a) werden als mögliche Gründe für das nicht Ansprechen einer antidepressiven Therapie, eine ungünstige zwischenmenschliche Umgebung oder eine schon sehr lange anhaltende und dadurch therapieresistentere negative Haltung genannt. Hier sei hinzugefügt, dass genetische Unterschiede, wie der 5HTTLPR-Polymorphismus, eine Rolle spielen könnten. Ein Zusammenhang zwischen dem l-Allel und einem besseren Ansprechen antidepressiver Therapie mit SSRI, sowie zwischen dem s-Allel und dem Nicht-Ansprechen der Therapie wurde bereits nachgewiesen (Yu et al. 2002, Arias et al. 2003).

Diese Arbeit soll Unterschiede der emotionalen Reaktionen auf emotionsauslösende Stimuli unter Berücksichtigung des 5-HTTLPR-Polymorphismus und Veränderungen nach Langzeitverabreichung eines SSRI bei Gesunden aufzeigen. Im Hinblick auf vorangegangene Studien erwarten wir, dass der 5-HTTLPR-Polymorphismus einen messbaren Einfluss auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von visuell emotionalem Material hat. Wir gehen davon aus, dass sich eine stärkere Reaktion auf negative Stimuli von Seiten der homozygoten s-Allel-

Träger im Vergleich zu den homozygoten l-Allel-Trägern zeigt. Weiterhin nehmen wir an, dass der Einfluss von SSRI bei Individuen mit Homozygotie für das lange 5-HTTLPR-Gen, im Gegensatz zu Individuen mit Homozygotie für das kurze 5-HTTLPR-Gen, stärker ist. Somit müssten die Veränderungen der emotionalen Verarbeitung unter SSRI-Behandlung im Vergleich zu Placebo-Konditionen in der ll-Genotyp-Gruppe ausgeprägter sein. Außerdem kann man nach Resultaten vorangegangener Studien erwarten, dass im Gesichtererkennungstest, wenn sich ein Unterschied ergibt, negative Emotionen von der ss-Genotyp-Gruppe besser erkannt werden, und eine Veränderung unter Escitalopram-Konditionen eher in der ll-Genotyp-Gruppe zu sehen sein wird. Nach der aktuellen Studienlage könnte das Erkennen von Gesichtern, die negative Emotionen ausdrücken, durch SSRI-Langzeiteinnahme vermindert werden.

Bezüglich der allgemeinen Befindlichkeit bei Gesunden erwarten wir nach dem Stand der bisher veröffentlichten Studien keine Unterschiede, weder im Rahmen des Genpolymorphismus noch in Bezug auf die SSRI-Wirkung.

Die bisher veröffentlichten Studien zur Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten durch SSRI sind uneinheitlich. Wenn sich jedoch ein Effekt zeigt, erwarten wir, dass sich dieser in der ll-Gruppe deutlicher darstellt. Abhängig vom 5-HTTLPR-Polymorphismus könnten sich - abgeleitet aus bisher veröffentlichten Studienergebnissen zu dem Thema - in der ss-Genotyp-Gruppe im Gegensatz zur ll-Gruppe bessere kognitive Fähigkeiten darstellen.

Im Folgenden werden die Hypothesen noch einmal zusammengefasst:

H1: Individuen mit einer Homozygotie für das lange 5HTTLPR-Gen (ll-Genotyp) zeigen eine niedrigere subjektive und objektive negative emotionale Reaktion beim Betrachten von Bildern mit negativem Inhalt als Individuen mit einer Homozygotie für das kurze Gen (ss-Genotyp).

H2: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben nach Langzeitgabe einen Einfluss auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von emotional beeinflussendem Material. Wir erwarten diesbezüglich einen stärkeren Effekt des SSRI bei Individuen mit Homozygotie für das lange 5HTTLPR-Gen (ll-Genotyp) als bei Individuen mit einer Homozygotie für das kurze Gen (ss-Genotyp).

H3: Wir gehen davon aus, dass sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der allgemeinen Befindlichkeit in Abhängigkeit des 5HTTLPR-Polymorphismus und unter SSRI-Einnahme bei Gesunden zeigen.

H4: Die Studienlage erlaubt keine Hypothese bezüglich des Effekts von SSRI, über einen langen Zeitraum eingenommen, auf Lang- und Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie die Lernfähigkeit von gesunden Individuen. Wenn sich ein Effekt darstellt, erwarten wir ihn deutlicher in der ll-Gruppe.

Ein Gruppenunterschied könnte sich in Form von besseren kognitiven Fähigkeiten der Individuen mit Homozygotie für das s-Allel darstellen.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Über öffentliche Aushänge wurden 200 gesunde, männliche Probanden in das Screening eingeschlossen und genetisch bezüglich des 5-HTTLPR vorcharakterisiert. Von 200 Teilnehmern zeigten 21 den ss-Genotyp und 96 den ll-Genotyp (siehe auch Kellner et al. J Psych Res 2009 und Laura Dragoi, Dissertation 2012). Von diesen wurden 15 des ll-Genotyps und 15 des ss-Genotyps in die Studie eingeschlossen.

Die Probanden wurden über die Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Die Studie wurde vorher von der lokalen Ethikkommission bewilligt.

Eine aktuelle oder frühere psychiatrische Achse-I Erkrankung wurde durch ein standardisiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I); eine Persönlichkeitsstörung durch ein Selbstauskunftsfragebogen des SKID-II für DSM-IV ausgeschlossen.

Eine körperliche Erkrankung wurde mittels einer Anamneseerhebung und einer klinischen Untersuchung, sowie üblichen klinisch-chemischen Untersuchungen, wie Bestimmung der BSG und CRP, Blutbild und Gerinnung, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte und Blutzucker, TSH und eines Urinstatus, ausgeschlossen. Durch ein Urindrogenscreening wurde Substanzmittelkonsum ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Medikamenteneinnahme in den drei Monaten vor Studienbeginn, die Arbeit im Schichtdienst und die Teilnahme an transkontinentalen Flügen in den vier Wochen vor Studienbeginn und währenddessen.

28 der 30 Probanden waren heterosexuell, zwei waren homosexuell. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 27,3 Jahren.

Die Probanden wurden über 42 Tage mit Escitalopram 10 mg oder Placebo behandelt. Die Zuteilung in einer der Behandlungsarme erfolgte randomisiert und doppelblind. Nach Tag 42 erfolgte eine 3-wöchige Auswaschphase. Anschließend wurden die Probanden 42 Tage mit Placebo oder Verum behandelt. (doppelblind, randomisiert, within-subject cross-over Design).

Der Wirkstoff Escitalopram wurde von den auf dem Markt befindlichen SSRI aufgrund seiner hohen 5-HTT-Rezeptor Bindungskapazität und der hohen Spezifität an diesem Neurotransmitter-System ausgewählt.

Zur Sicherheit der Probanden erfolgten an den Tagen 28 und 42 Blutuntersuchungen wie bei der Eingangsuntersuchung (BSG, CRP, Blutbild, Gerinnung, Leber-, Nierenwerte, Elektrolyte, Blutzucker, TSH). Zusätzlich wurde verblindet die Plasmakonzentration von Escitalopram bestimmt. Nebenwirkungen wurden durch tägliche Nebenwirkungs-Tagebücher und Fremdratingskalen (an den Tagen 0, 14, 28 und 40) erhoben.

Während der Behandlungsphase gaben die Probanden keine relevanten Nebenwirkungen an (siehe Kellner et al. Psych Res 2009). Es ergaben sich keine relevanten Laborveränderungen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Body Mass Index (BMI) und der Escitalopram Plasmakonzentration an Tag 42 zwischen den verschiedenen Genotypen. Ein Proband wurde im Nachhinein aufgrund von nicht zu messender Escitalopram Konzentration am Tag 42 ausgeschlossen.

Die Verblindung der Studienmedikation und die Erstellung der Randomisierungsliste erfolgten 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. Da dies eine Gemeinschaftsarbeit war, erfolgte die Untersuchung der Probanden der II-Gruppe durch Laura Dragoi (siehe L Dragoi, Dissertation 2012), die Untersuchung der ss-Gruppe durch mich. Der Untersuchungsablauf war identisch und wird im Folgenden beschrieben:

2.2 Der Wirkstoff Escitalopram

Zugelassen ist Escitalopram für die Behandlung von Episoden einer Major Depression, von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, von sozialer Angststörung, generalisierter Angststörung und Zwangsstörung. Es zählt zu den Antidepressiva der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und zeichnet sich durch eine duale Bindung an den präsynaptischen Serotonintransportern aus. Dabei zeigt Escitalopram eine hohe Affinität zur primären Bindungsstelle und eine allerdings 1000-fach geringere Affinität zu einer allosterischen Bindungsstelle des 5-HTT. Escitalopram hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu anderen Rezeptoren (5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- und D₂-Rezeptoren sowie α_1 -, α_2 -, β -Adrenorezeptoren und Histamin H₁-, cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren).

Am häufigsten treten Nebenwirkungen in der ersten und zweiten Behandlungswoche auf und nehmen normalerweise bei fortgesetzter Behandlung an Intensität und Häufigkeit ab. Von den Nebenwirkungen, die für SSRI bekannt sind und, entweder aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien oder spontanen Berichten nach der Markteinführung, auch für Escitalopram berichtet wurden, sind im folgenden nur die sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) auftretenden aufgeführt. Zu den sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen zählt Übelkeit. Häufig registrierte Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesie, Tremor, Sinusitis, Gähnen, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, Arthralgie, Myalgie, verminderter Appetit, gesteigerter Appetit, Müdigkeit, Fieber, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit, anormale Träume, verringerte Libido und bei Männern Ejakulationsstörungen sowie Impotenz.

2.3 Neuropsychologische Testverfahren

Es wurden folgende neuropsychologische Tests in dieser Reihenfolge durchgeführt:

VLMT-Abruf

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest ist die deutsche Form des Auditory Verbal Learning. Er beinhaltet serielles Listenlernen mit nachfolgender Distraction, Abruf nach Distraction und nach halbstündiger Verzögerung. Das Testmaterial setzt sich aus zwei Wortlisten zu je 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammen und aus einer aus 30 Wörtern bestehenden Wiedererkennungsliste, die im Rahmen dieser Studie nicht verwendet wurde. Für Wiederholungsuntersuchungen existieren zwei Paralleltestformen.

Es können mit diesem Testverfahren unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses wie die Supraspanne, die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung erfasst werden. Die Wiedererkennungsleistung wurde in dieser Studie nicht registriert.

Test d2

Das d2-Testblatt zeigt 14 Zeilen zu je 47 Zeichen, bestehend aus den Grundzeichen „d“ und „p“ sowie deren Markierungen (ein bis vier senkrechte Striche). Es sind alle „d“ mit zwei

Strichen (target) durchzustreichen. Sie sind eingestreut unter „d“ mit weniger oder mehr als zwei Strichen und „p“ mit ein bis vier Strichen. Jede Zeile beinhaltet 21 oder 22 targets in unregelmäßiger Reihenfolge. Für jede Zeile ist 20 Sekunden Zeit und bei der Aufforderung „nächste Zeile“ soll ohne zu warten mit der nächsten Zeile begonnen werden. Jede der 14 Zeilen wird als Minitest betrachtet. Dies ermöglicht eine Beobachtung des Leistungsverlaufs. Es zählt die Menge der bearbeiteten Zeichen und die Qualität der Bearbeitung, das heißt die Anzahl der Fehler.

Der Test d2 ist eine standardisierte Weiterentwicklung der sogenannten Durchstreichtests. Es wird Geschwindigkeit und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize (Detail/Diskrimination) gemessen. Damit kann die individuelle Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung beurteilt werden.

Zahlennachsprechen

Der Test „Zahlennachsprechen“ ist ein Untertest aus dem Verbalteil des Hamburg-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (Tewes 1994). Zu Beginn wird dem Probanden eine Zahlenfolge vorgelesen (zunächst eine aus drei Zahlen bestehend). Dann soll er diese in gleicher Reihenfolge wiedergeben. War der Proband erfolgreich wird die Zahlenfolge um eine Ziffer verlängert. Bei Misserfolg wird eine andere Zahlenfolge mit gleicher Länge vorgelesen. Wenn zwei Zahlenreihen gleicher Länge nicht korrekt wiedergegeben wurden wird der Test abgebrochen. Im zweiten Teil soll der Proband die ihm vorgelesenen Zahlenfolgen (zu Beginn eine aus zwei Ziffern bestehende) in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Wurde dies korrekt durchgeführt wird die Zahlenfolge um eine Ziffer verlängert. Wurden zwei Zahlenreihen gleicher Länge nicht korrekt in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben, kommt es zum Abbruch.

Anhand des ersten Teils kann die akustische verbale Kurzzeitspeicher-Leistung erfasst werden, der zweite Teil misst die Leistung des Arbeitsgedächtnisses.

Trail-Making Test (TMT)

Der Trail-Making Test (Reitan 1955) ist ein Papier- und Bleistifttest, bestehend aus zwei Teilen. Teil A ist ein Zahlen-Verbindungstest. Es sind Kreise in randomisierter Anordnung mit Zahlen von 1 bis 25 auf ein DIN A 4-Blatt gedruckt. Der Proband soll auf Zeit und fehlerfrei die Zahlen mit einem Bleistift in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Teil B besteht aus 25 zufällig angeordneten Kreisen, die die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A

bis L beinhalten. Der Proband wird aufgefordert die Kreise mit den Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und die mit den Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge abwechselnd möglichst schnell und fehlerfrei zu verbinden. In die Bewertung geht die Zeit ein, die inklusive Fehlerverbesserung pro Test benötigt wird, und die Differenz (TMT-Diff) des Scores (in Sekunden) von TMT-A und B. Mit dem TMT-Diff und dem TMT-B wird die Umstellungsfähigkeit/ Exekutivfunktion beurteilt.

2.4 EMG-Untersuchung

Messtechnik

Die Aktivität der mimischen Muskulatur wurde 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, erhoben. Das Signal wird von den EMG-Elektroden über zwei 5-Kanal-Vorverstärker zu dem portablen EMG-Gerät Varioport geleitet, welches den Hauptverstärker und die Speichereinheit beinhaltet. Dann wird es in Form von Lichtimpulsen über ein Glasfasersystem weitergeleitet und anschließend über die Biodaten-Wandler-Einheit digitalisiert.

In der folgenden Tabelle sind die technischen Daten des EMG-Gerätes analog zu den Vorgaben von Advanced Emotion Finder dargestellt:

Tab. 1

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

Auflösung des Signals	0,122 μ V pro Bit
-----------------------	-----------------------

Diese technischen Einstellungen haben sich in verschiedenen Studien als valide zur Gesichts-EMG-Messung erwiesen (Dimberg 1982, Dimberg 1990b, Dimberg 1990 c, Dimberg & Thunberg 1998, Wolf et al. 2005, Wolf et al. 2005b, Wolf 2004a, Wolf 2004b).

Mit diesem Gerät können mimisch-muskuläre Reaktionen als Muskelsummenpotentiale mit bis zu 1/10 μ V detektiert werden. Dies ermöglicht es Gesichtsregungen zu messen, die weder sichtbar noch dem Probanden bewusst sind. Durch die besonders hohe Trennschärfe des Instrumentes wird eine Minimierung von störenden Muskelstrommessungen benachbarter Muskeln, so genannte „Cross-Talks“, erreicht.

Messartefakte, die durch Bewegungen des Probanden entstanden sind - wie zum Beispiel Blinzeln etc. - wurden zu einem späteren Zeitpunkt mit Hilfe der Variograph™ Software unter Sichtkontrolle interpoliert.

Emotionsauslösende Stimuli

Um Emotionen auszulösen wurden Bilder aus dem International Affective Picture System (Lang u. Bradley 2008) sowie aus dem Pictures of Facial Affect (Ekman u. Friesen 1976) zeitkontrolliert über einen Videobeamer ca. 2 m vor dem Probanden auf eine Leinwand projiziert.

Damit sich der Proband an die Umgebung adaptieren konnte, wurde ihm am Anfang der Diapräsentation für zwei Minuten ein Grau-Dia gezeigt.

Daraufhin erfolgte die Präsentation von 19 Bildern aus dem International Affective Picture System, gefolgt von 9 Gesichtern aus dem Pictures Of Facial Affect jeweils für 10s. Vor jedem Bild wurde erneut für 15 s ein Grau-Dia gezeigt um eine „Baseline“ (Grundaktivitätslinie) der Gesichtsmuskelaktivität des Probanden messen zu können.

Es wurden allen Probanden die gleichen Bilder gezeigt. Nur die Dias, die erregte Freude auslösen (mit sexuell ansprechendem Inhalt), unterschieden sich für die homosexuellen Probanden von denen für die Heterosexuellen.

In der folgenden Tabelle sind die Bilder aus dem International Affective Picture System (abgekürzt IAPS) in der präsentierten Reihenfolge für Messung 1 und 2 aufgelistet (He steht

vor den Bildnummern für heterosexuelle Probanden, entsprechend Ho für homosexuelle Probanden).

Tab. 2

Reihenfolge der Präsentation	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	He IAPS 4210 Ho IAPS 4490	IAPS 4300 IAPS 4550
Bild 5	erregte Freude	He IAPS 4680 Ho IAPS 8041	IAPS 4800 IAPS 4530
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	He IAPS 4210 Ho IAPS 4490	IAPS 4300 IAPS 4550
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	He IAPS 4210 Ho IAPS 4490	IAPS 4300 IAPS 4550
Bild 19	entspannte Freude	IAPS 1710	IAPS 1470

Um eine Habituation zu überprüfen wurden die Bilder, die erregte Freude auslösen drei Mal (Bild 4, Bild 10 und Bild 18) gezeigt.

Es folgt eine Tabelle mit den Bildern aus dem Pictures of Facial Affect (Ekman, Friesen 1976) in der präsentierten Reihenfolge für Messung 1 und Messung 2.

Tab. 3

	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	IMG0073.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

2.5 Untersuchungsdesign

Am Versuchstag stellte sich der Proband um 15:00 Uhr im Labor für neurokognitive und Emotionsforschung des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf vor. Nach der Begrüßung wurden die neuropsychologischen Tests durchgeführt. Daraufhin erfolgte zunächst die Erfassung der emotionalen Stimmung der Probanden mittels der Differentiellen Affekt Skala. Anschließend fand die EMG-Untersuchung in einem abgedunkelten, elektrisch- und geräuschabgeschirmten Raum statt.

Der Proband saß hierfür in einem Sessel mit 2 m Abstand zur Leinwand, auf welche die emotionsauslösenden Bilder projiziert wurden. Die zur Messung verwendeten Geräte waren in dieser Position des Probanden für ihn nicht sichtbar.

Vor Elektrodenauftragung wurde die bartlose Gesichtshaut mit medizinischem Alkohol (70% V/V) gereinigt. Folgend wurden die zu beklebenden Hautareale mit abrasiver Elektrodenpaste

(Hellige Epicont) zur Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit aufgeraut. Anschließend wurden Hellige Miniatur Ag/AgCl Oberflächenelektroden mit einem Innendurchmesser von 6 mm mit Elektrodencreme (Synapse Conductive Elektrode Creme) gefüllt und bipolar auf der linken Gesichtshälfte des Probanden angebracht. Zur Lokalisation der Elektroden orientierten wir uns an den Vorgaben von Fridlund und Cacioppo (1986) wie in der folgenden Tabelle beschrieben.

Lokalisation der Elektroden:

Tab. 4

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 Knochenkante 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	½ cm lateral der Mittellinie, jeweils ca. ½ cm oberhalb und unterhalb des am meisten vorgewölbten Punktes am Kinn
EDA-Elektrode	Thenar der linken Hand, dicht nebeneinander

Um den korrekten Sitz der Elektroden direkt zu überprüfen, wurde vor der EMG-Messung eine Testmessung durchgeführt. Der Proband wurde aufgefordert die Stirn zu runzeln, die Augen zu schließen, die Nase zu rümpfen, zu lächeln und die Mundwinkel herabzuziehen.

Nach der EMG-Messung wurden die Elektroden entfernt und der Proband aufgefordert wieder im Vorraum Platz zu nehmen. Hier wurde zunächst die Visuelle Analogskala für die Bilder aus dem IAPS ausgefüllt und als Letztes der Gesichtererkennungstest durchgeführt.

2.6 Ergebnisauswertung und statistische Methoden

Innerhalb der Gruppe der ss-homozygoten Probanden wurde zunächst ein T-Test durchgeführt um auf signifikante Unterschiede bezüglich der Neuropsychologie, der Differentiellen Affektskala und der Visuellen Analogskala zu prüfen.

In einem zweiten Schritt wurden beide Gruppen (ss- und ll-Genotyp) in einer Analyse verglichen: Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels T-Test für kontinuierliche Variablen (Alter, BMI) und Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen auf Signifikanz überprüft. Unterschiede der Mittelwerte von Neuropsychologischen Scores, Differentieller Affektskala und Visueller Analogskala zwischen den beiden Stichproben wurden in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung auf Signifikanz geprüft, mit den Hauptfaktoren „Genotyp“ als Gruppenfaktor und „Behandlung“ (Messwiederholung).

EMG-Auswertung

Mittels einer speziellen Software der Firma Variograph™ wurden die von dem EMG-Gerät aufgezeichneten Kurven für jeden Kanal separat ausgewertet.

Auf der Zeitachse wurden 3 sec vor dem Bildsignal (also -3sec bis 0 sec) als baseline (B) sowie 10sec nach Bildsignal (also 0 sec bis 10 sec) als „trial“-Phase (A) definiert und die mittleren Verlaufslagen in micV ermittelt. Baseline und Trial wurden zur „Activation Density“ (Abk.: ad) verrechnet, die folgendermaßen definiert ist:

$ad = A2 / (A2 + B2)$ mit A = Trialphase und B = Baseline. Die „Activation Density“ hat einen Wert zwischen 0 und 1. Werte bei 0,5 bedeuten, dass sich keine Änderungen der Aktivität des mimischen Muskels vor und nach einem Challenge ergibt. Gehen die Werte unter 0,5, so zeigt dies eine Relaxation des Muskels, Werte über 0,5 bis 1 zeigen eine Aktivitätssteigerung des Muskels im Vergleich zur Baseline an.

Um zu sehen, ob eine signifikante Aktivitätsänderung nach Challenge eintritt, wird die ad in einem T-Test auf Signifikanz geprüft. Die 0-Hypothese ist die Balance zwischen baseline und trial, also keine Aktivitätsänderung (d.h. $ad = 0,5$). Zur Überprüfung der Gruppen und Behandlungseffekte wurde eine ANOVA mit Messwiederholungsdesign verwendet.

Die Auswertung des fEMG wurde in Kooperation mit Dr. Yassouridis (AG Biostatistik, Max-Planck-Institut München) weiter entwickelt. Auch die EMG-Ergebnisse aus der Arbeit von Laura Dragoi wurden mit diesem Verfahren neu ausgewertet und werden in dieser Arbeit mit dem ss-Genotyp verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

Ein Proband der ll-Gruppe musste nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihm in den Blutuntersuchungen, die an Tag 28 und 42 zur Bestimmung der Escitalopram-Konzentration gemacht wurden, kein Escitalopram nachzuweisen war. Die Ergebnisse der bei ihm durchgeführten Messungen und Tests wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen.

Das Durchschnittsalter der verbliebenden 14 Probanden der ll-Gruppe lag bei 25,00 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,78 Jahren. Das Durchschnittsalter der 15 Probanden der ss-Gruppe lag bei 29,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,78 Jahren. Das Alter der verschiedenen Genotypgruppen unterschied sich signifikant (Mann-Whitney-u-test, $Z = -2,214$, $p < 0,05$).

Der Durchschnitts-BMI (Body-Mass-Index) der ll-Gruppe lag bei 22,4 kg/m² mit einer Standardabweichung von 2,83 kg/m². Der Durchschnitts-BMI der ss-Gruppe lag bei 22,2 kg/m² mit einer Standardabweichung von 1,86 kg/m². Die mittlere Escitalopram-Konzentration im Serum lag an Tag 42 in der ll-Gruppe, unter Verumkonditionen bei 15,50 mg/dl, mit einer Standardabweichung von 4,01 mg/dl. In der ss-Gruppe lag die mittlere Escitalopram-Konzentration im Serum unter Verumkonditionen bei 15,50 mg/dl, mit einer Standardabweichung von 4,93 mg/dl. In beiden Gruppen war die Escitalopram-Konzentration im Serum unter Placebokonditionen gleich null.

3.2 Neuropsychologie

Vergleich der Mittelwerte innerhalb des ss-Genotyps unter Placebo und Verum

Tab. 5: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nach Durchführung des T-Testes innerhalb der Gruppe des ss-Genotyps unter Placebo und Verum

Test	Kondition	Mittelwert	Standardabweichung	t	p
tmta	Placebo	5,139	5,139	0,428	0,676
	Verum	4,555	4,555		
tmtb	Placebo	13,766	13,766	1,050	0,313
	Verum	14,444	14,444		
d2	Placebo	42,282	42,282	-0,29	0,777
	Verum	50,645	50,645		
zmv	Placebo	1,847	1,847	-1,794	0,096
	Verum	1,900	1,900		
znr	Placebo	1,847	1,847	-0,675	0,512
	Verum	2,925	2,925		
Av7r	Placebo	2,424	2,424	0,836	0,418
	Verum	2,316	2,316		

tmta = Trail-Making Test Teil A

tmtb = Trail-Making Test Teil B

d2 = d2 Test

zmv = Zahlennachsprechen vorwärts

znr = Zahlennachsprechen rückwärts

Av7r = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Im T-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Scores der Neuropsychologie zwischen der Verum- und der Placebokondition.

Gruppenvergleich

In den folgenden Abbildungen 1 – 7 sind die Mittelwerte der erreichten Punktzahlen für die jeweiligen Tests der unterschiedlichen Gruppen (ll-Genotyp, ss-Genotyp) unter Placebo- und Verumkonditionen dargestellt.

Die Ergebnisse der II-Genotypgruppe wurden bereits in der Dissertation von Laura Dragoi abgebildet (siehe L Dragoi, Dissertation 2012).

Es fanden sich keine signifikanten Differenzen, weder als Behandlungseffekt noch als Gruppenunterschied.

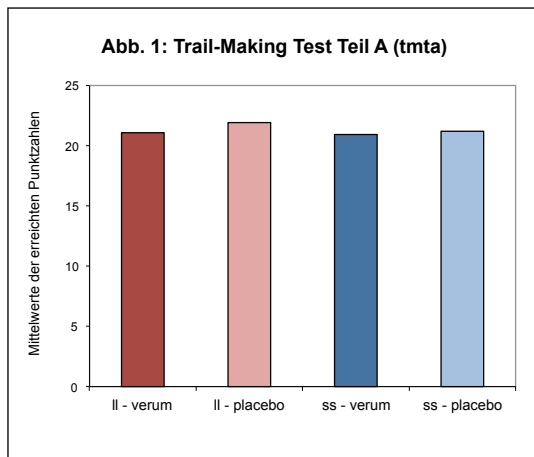


Abb. 1: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen des Trail-Making Tests Teil A (tmta): Verum versus Placebo. $F(27;1)=0,177$; $p=0,677$. II versus ss $F(27;1)=0,062$; $p=0,805$. Unterschiede bezüglich Behandlung, Gruppen oder deren Interaktion sind nicht signifikant.

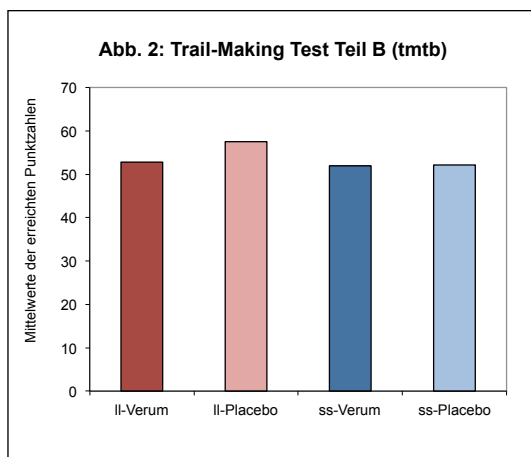


Abb. 2: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen des Trail-Making Tests Teil B (tmtb): Verum versus Placebo. $F(27;1)=0,842$; $p=0,367$. II versus ss $F(27;1)=0,516$; $p=0,479$. Unterschiede bezüglich Behandlung, Gruppe oder deren Interaktion sind nicht signifikant.

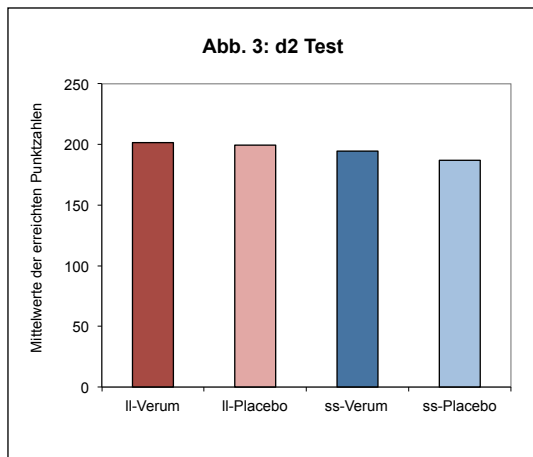


Abb. 3: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen des d2 Tests: Verum versus Placebo. $F(27;1)=0,307$; $p=0,584$. Il versus ss $F(27;1)=0,366$; $p=0,551$. Unterschiede bezüglich Behandlung, Gruppe oder deren Interaktion sind nicht signifikant.

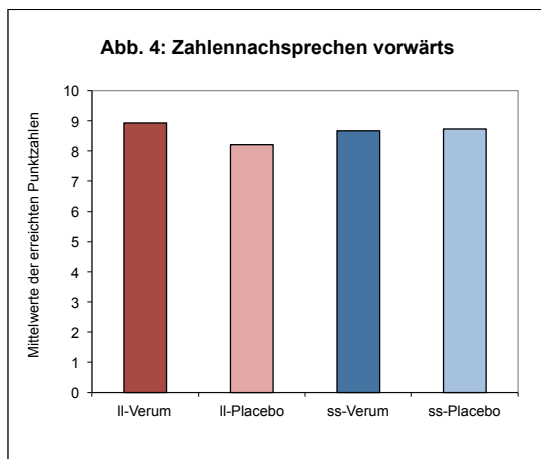


Abb. 4: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen des Zahlennachsprechen vorwärts Tests: Verum versus Placebo. $F(27;1)=1,647$; $p=0,21$. Il versus ss $F(27;1)=0,043$; $p=0,836$. Unterschiede bezüglich Behandlung, Gruppe oder deren Interaktion sind nicht signifikant.

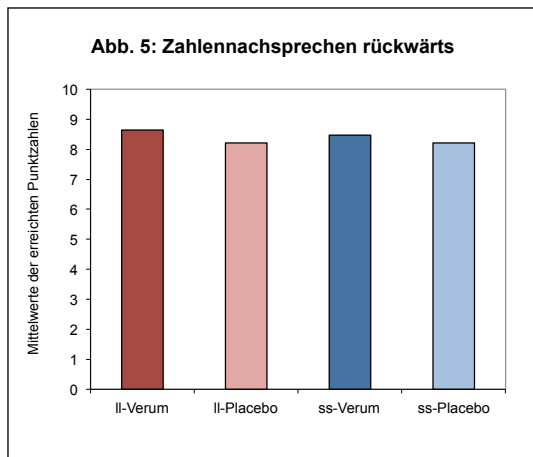


Abb. 5: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen des Zahlennachsprechen rückwärts Tests: Verum versus Placebo. $F(27;1)=0,216$; $p=0,646$. Il versus ss $F(27;1)=0,008$; $p=0,931$. Unterschiede bezüglich Behandlung, Gruppe oder deren Interaktion sind nicht signifikant.

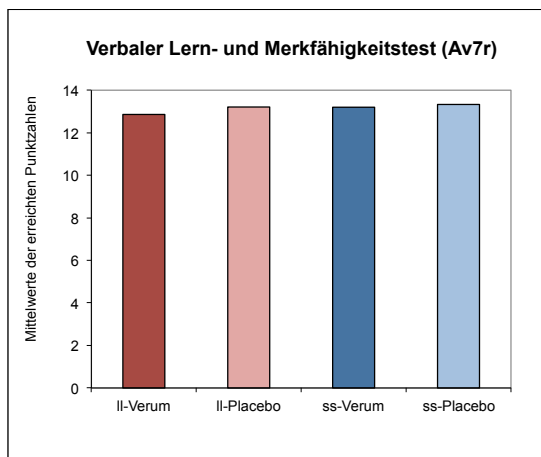


Abb. 6: Mittelwerte der erreichten Punktzahlen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (Av7r): Verum versus Placebo $F(27;1)=0,448$; $p=0,509$. Il versus ss $F(27;1)=0,076$; $p=0,785$. Unterschiede bezüglich Behandlung, Gruppe oder deren Interaktion sind nicht signifikant.

3.3 Differentielle Affektskala

Vergleich der Mittelwerte innerhalb des ss-Genotyps unter Placebo und Verum

Tab. 6: Ergebnisse der Differentiellen Affektskala nach Durchführung des T-Testes innerhalb der Gruppe des ss-Genotyps unter Placebo und Verum.

Emotion	Kondition	Mittelwert	Standardabweichung	t	p
Freude	Placebo	10,23	2,088	0,703	0,495
	Verum	9,77	1,423		
Trauer	Placebo	3,38	0,650	0,000	1,000
	Verum	3,38	0,650		
Wut	Placebo	3,15	0,555	0,356	0,721
	Verum	3,23	0,439		
Angst	Placebo	3,08	0,277	1,477	0,165
	Verum	3,23	0,599		

Im T-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Differentiellen Affektskala zwischen der Verum- und der Placebokondition.

Gruppenvergleich

In den folgenden Diagrammen (Abb. 7 – 10) sind die Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen für Freude, Trauer, Aggression und Angst der unterschiedlichen Gruppen (ss-Genotyp, ll-Genotyp) unter Placebo- und Verum-Konditionen dargestellt.

Die Ergebnisse der ll-Genotypgruppe wurden bereits in der Dissertation von Laura Dragoi abgebildet (siehe L Dragoi, Dissertation 2012).

Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf die Behandlung, die Gruppen oder deren Interaktion (alle $p > 0,1$).

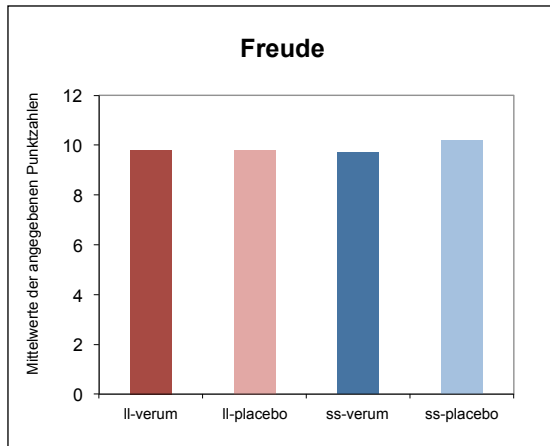


Abb. 7: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der Differentiellen Affektskala für Freude.

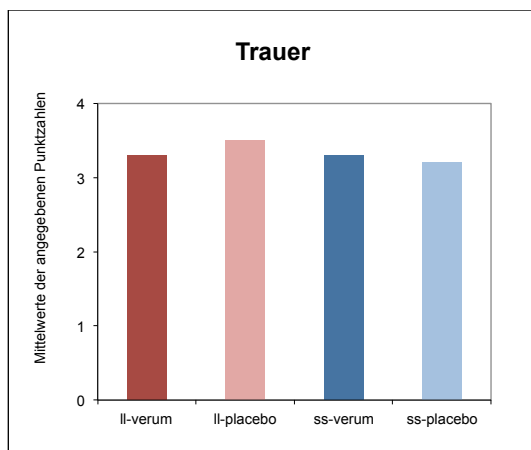


Abb. 8: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der Differentiellen Affektskala für Trauer.

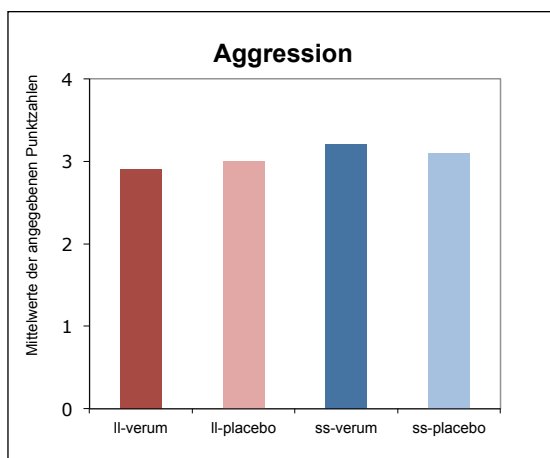


Abb. 9: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der Differentiellen Affektskala für Aggression.

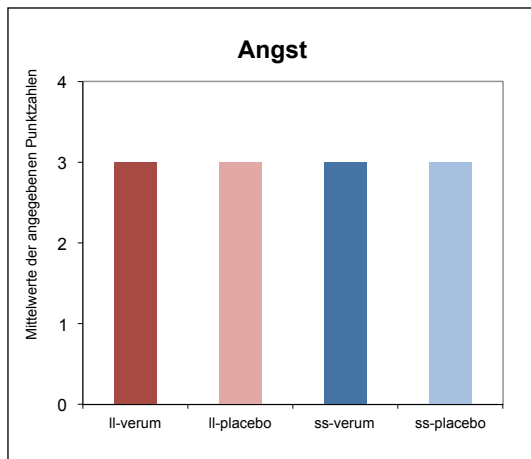


Abb.10: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der Differentiellen Affektskala für Angst.

3.4 Gesichts-EMG

Es wurden nur die EMG-Messungen beim Betrachten der Bilder Nr. 14 (IAPS 9561, IAPS 9560) der Präsentationsreihe zur Induktion von Trauer, Nr. 9 (IAPS 1470, IAPS 1440) und Nr. 19 (IAPS 1710, IAPS 1470) zur Induktion von entspannter Freude und Nr. 7 (IAPS 1300, IAPS 2120), Nr. 12 (IAPS 6313, IAPS 3530) sowie Nr. 16 (IAPS 3600, IAPS 6350) zur Induktion von Angst ausgewertet. Diese haben, gemessen anhand der VAS, die stärksten subjektiven Emotionen ausgelöst.

In Tabelle 7 – 12 ist die „Activation Density“ der einzelnen Gesichtsmuskeln mit Mittelwerten (m), Standardabweichung (s) und Signifikanz (p) dargestellt. Mittelwerte $> 0,5$ stellen eine positive Abweichung von der Baseline und damit eine Muskelaktivitätszunahme dar, Mittelwerte $< 0,5$ stellen eine negative Abweichung von der Baseline und damit eine Muskelaktivitätsabnahme dar.

In den zugehörigen Diagrammen (Abb. 11 – 22) ist die Aktivitätsänderung der mimischen Muskulatur dargestellt. Hierbei zeigt ein positiver Wert eine Aktivitätszunahme des jeweiligen Muskels, ein negativer Wert eine Aktivitätsabnahme. Die signifikanten Aktivitätssteigerungen- oder Abnahmen sind mit einem Sternchen, die auf Trendniveau mit einem Sternchen in Klammern gekennzeichnet.

Tab. 7: Trauer Bild 14

Activation Density	II-Genotyp (n=14)						ss-Genotyp (n=15)					
	Placebo			Verum			Placebo			Verum		
Bild 14	m	s	p	m	s	p	m	s	p	m	s	p
M. frontalis	0,54	0,17	0,41	0,52	0,16	0,71	0,56	0,13	0,10	0,50	0,16	0,96
M. corrugator	(0,61)	0,21	(0,07)	0,53	0,25	0,65	0,63	0,16	0,01	0,63	0,19	0,02
M. orbic. oculi	(0,57)	0,13	(0,08)	0,54	0,12	0,23	0,51	0,16	0,78	0,57	0,11	0,03
M. levator labii	0,51	0,20	0,81	0,53	0,20	0,57	0,53	0,10	0,35	0,60	0,15	0,03
M. zygomaticus	0,51	0,15	0,73	(0,47)	0,06	(0,08)	0,48	0,13	0,60	0,57	0,16	0,10
M. risorius	0,50	0,03	0,85	0,49	0,04	0,39	0,50	0,01	0,22	(0,51)	0,02	(0,06)
Platysma	0,51	0,03	0,33	0,50	0,02	0,77	0,51	0,03	0,35	(0,51)	0,03	(0,09)
M. depr. anguli	0,52	0,06	0,21	0,52	0,07	0,29	0,54	0,1	0,19	0,56	0,09	0,04
M. mentalis	0,52	0,07	0,42	(0,53)	0,05	(0,06)	0,52	0,07	0,22	(0,54)	0,08	(0,07)

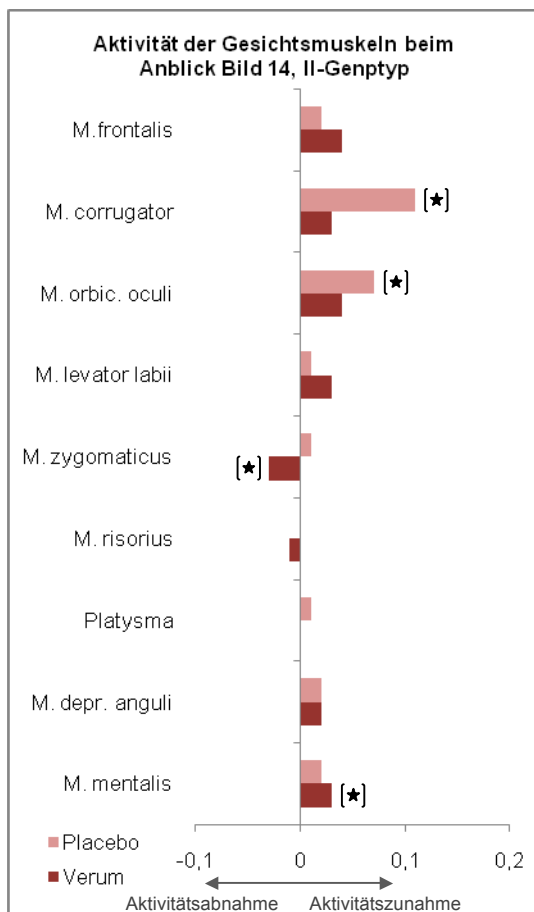


Abb. 11

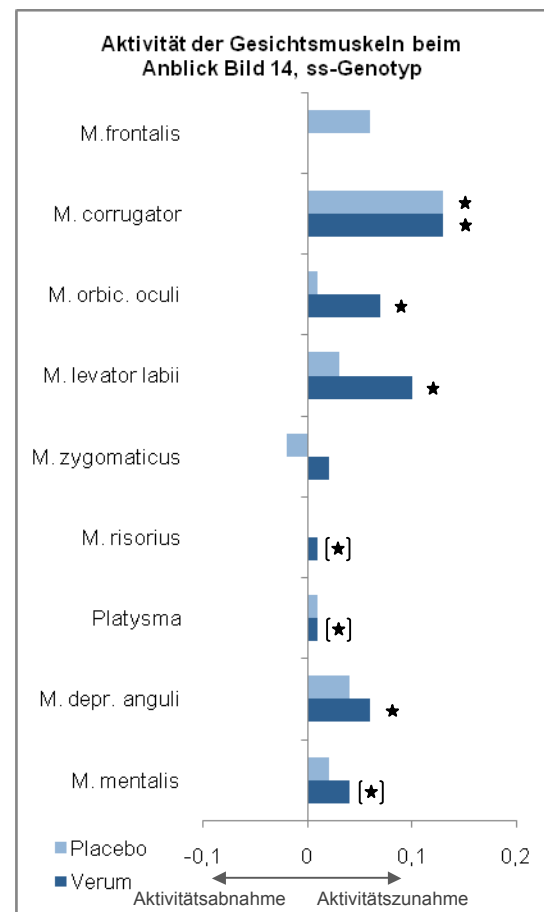


Abb. 12

Tab. 8: Freude Bild 9

Activation Density	ll-Genotyp (n=14)						ss-Genotyp (n=15)					
	Placebo			Verum			Placebo			Verum		
Bild 9	m	s	p	m	s	p	m	s	p	m	s	P
M. frontalis	0,48	0,11	0,57	0,48	0,13	0,55	0,50	0,16	0,93	0,47	0,15	0,38
M. corrugator	0,33	0,16	0,00	0,39	0,23	0,11	0,38	0,16	0,01	0,34	0,19	0,00
M. orbic. oculi	0,57	0,17	0,19	0,65	0,21	0,03	0,63	0,18	0,02	0,58	0,18	0,12
M. levator labii	0,52	0,17	0,62	0,58	0,24	0,27	0,57	0,16	0,14	0,55	0,17	0,24
M. zygomaticus	0,65	0,25	0,05	0,65	0,25	0,05	0,57	0,24	0,28	0,56	0,16	0,19
M. risorius	0,48	0,05	0,13	0,49	0,07	0,72	0,51	0,02	0,20	0,51	0,04	0,22
Platysma	0,49	0,02	0,38	0,50	0,02	0,74	(0,51)	0,02	(0,08)	0,51	0,01	0,19
M. depr. anguli	0,53	0,06	0,10	0,61	0,17	0,03	(0,56)	0,12	(0,06)	0,60	0,15	0,02
M. mentalis	0,51	0,03	0,15	0,51	0,12	0,79	0,53	0,12	0,44	0,54	0,08	0,05

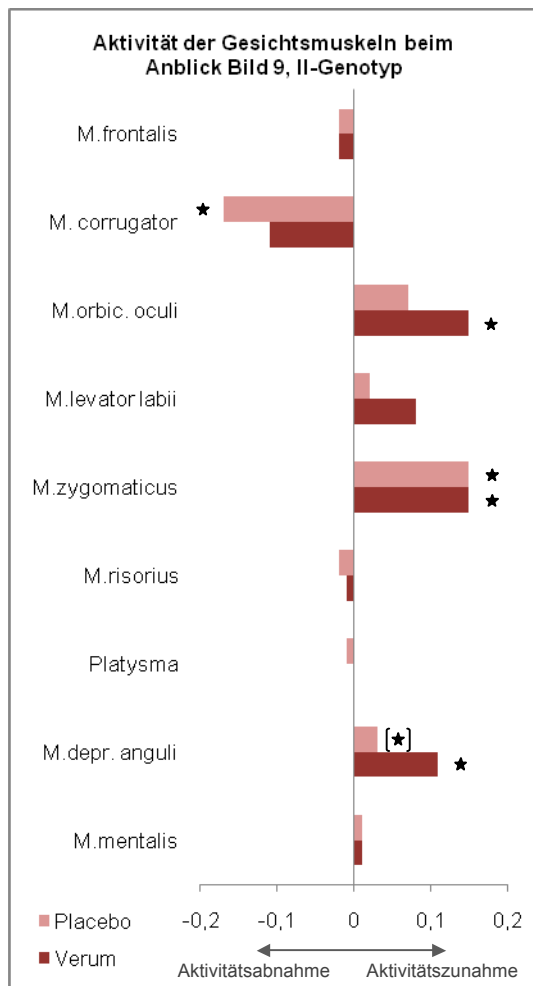


Abb. 13

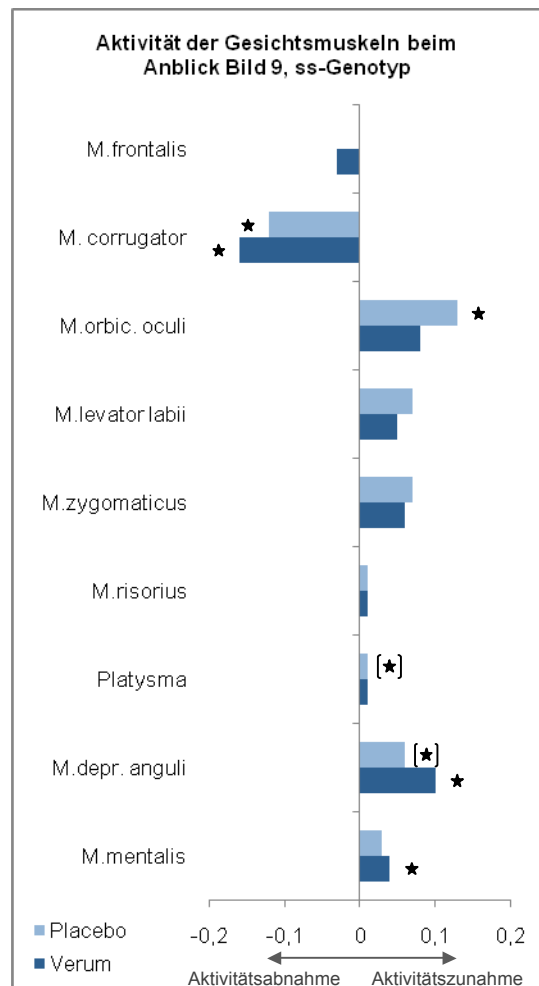


Abb. 14

Tab. 9: Freude Bild 19

Activation Density	ll-Genotyp (n=14)						ss-Genotyp (n=15)					
	Placebo			Verum			Placebo			Verum		
Bild 19	m	s	p	m	s	p	m	s	p	m	s	P
M. frontalis	0,51	0,17	0,79	0,41	0,13	0,03	0,47	0,07	0,16	0,47	0,08	0,18
M. corrugator	0,44	0,24	0,41	0,40	0,19	0,10	0,37	0,23	0,05	0,47	0,22	0,55
M. orbic. oculi	0,64	0,19	0,03	0,55	0,11	0,15	0,56	0,22	0,28	0,52	0,19	0,71
M. levator labii	0,59	0,14	0,03	0,51	0,15	0,74	0,59	0,13	0,02	0,54	0,20	0,46
M. zygomaticus	(0,63)	0,24	(0,07)	0,55	0,17	0,32	0,59	0,21	0,13	0,57	0,20	0,19
M. risorius	0,50	0,06	0,79	0,47	0,08	0,24	0,52	0,05	0,12	0,51	0,06	0,35
Platysma	0,51	0,03	0,45	0,51	0,04	0,41	0,51	0,02	0,17	0,50	0,02	0,99
M. depr. anguli	0,53	0,08	0,20	0,56	0,09	0,05	(0,58)	0,16	(0,07)	0,53	0,10	0,33
M. mentalis	0,49	0,02	0,12	0,50	0,07	0,88	0,52	0,13	0,65	0,51	0,10	0,63

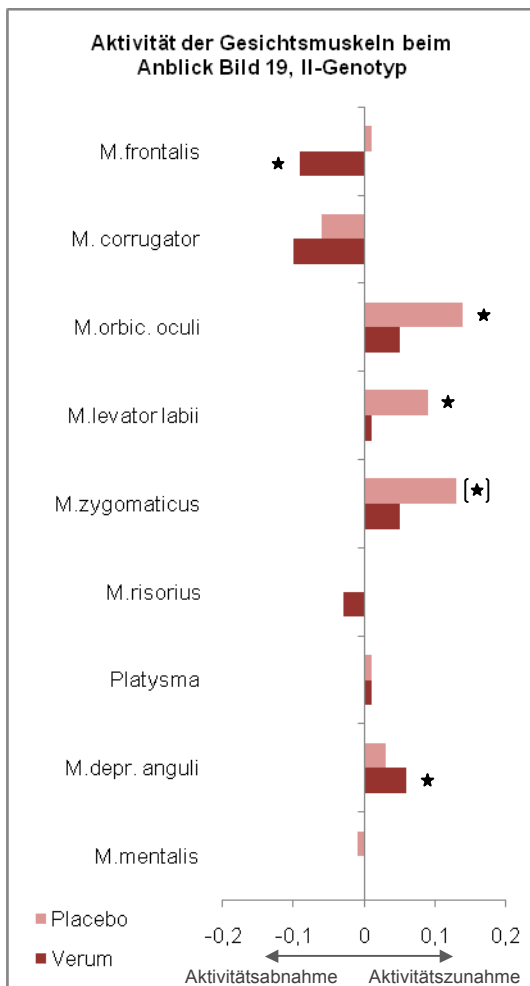


Abb. 15

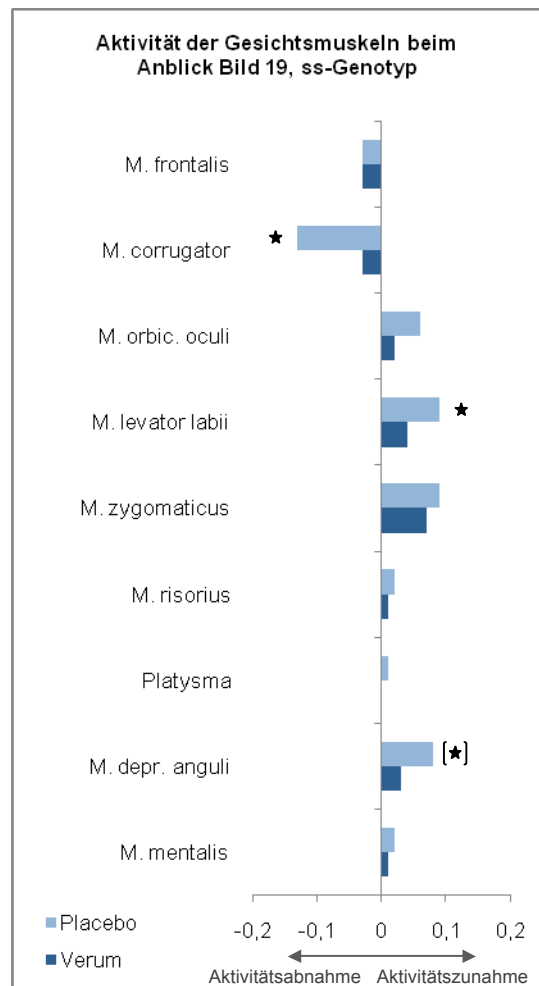


Abb. 16

Tab. 10: Angst Bild 7

Activation Density	ll-Genotyp (n=14)						ss-Genotyp (n=15)					
	Placebo			Verum			Placebo			Verum		
Bild 7	m	s	p	m	s	p	m	s	p	m	s	p
M. frontalis	0,50	0,19	0,99	0,51	0,11	0,74	0,48	0,10	0,56	0,51	0,08	0,72
M. corrugator	0,49	0,20	0,84	0,60	0,23	0,14	0,55	0,23	0,45	0,55	0,23	0,42
M. orbic. oculi	0,62	0,16	0,02	0,60	0,20	0,10	0,65	0,17	0,00	0,55	0,16	0,21
M. levator labii	0,53	0,14	0,45	0,62	0,15	0,01	(0,60)	0,20	(0,07)	0,63	0,17	0,01
M. zygomaticus	(0,64)	0,27	(0,09)	0,67	0,17	0,00	0,61	0,17	0,03	(0,59)	0,17	(0,06)
M. risorius	0,52	0,05	0,22	0,55	0,12	0,17	0,51	0,01	0,05	0,51	0,01	0,12
Platysma	(0,52)	0,04	(0,09)	0,52	0,03	0,03	0,51	0,03	0,36	0,51	0,01	0,03
M. depr. anguli	(0,55)	0,09	(0,08)	0,57	0,15	0,11	(0,57)	0,15	(0,09)	(0,55)	0,10	(0,06)
M. mentalis	0,51	0,05	0,59	0,54	0,08	0,12	0,53	0,11	0,33	0,54	0,10	0,13

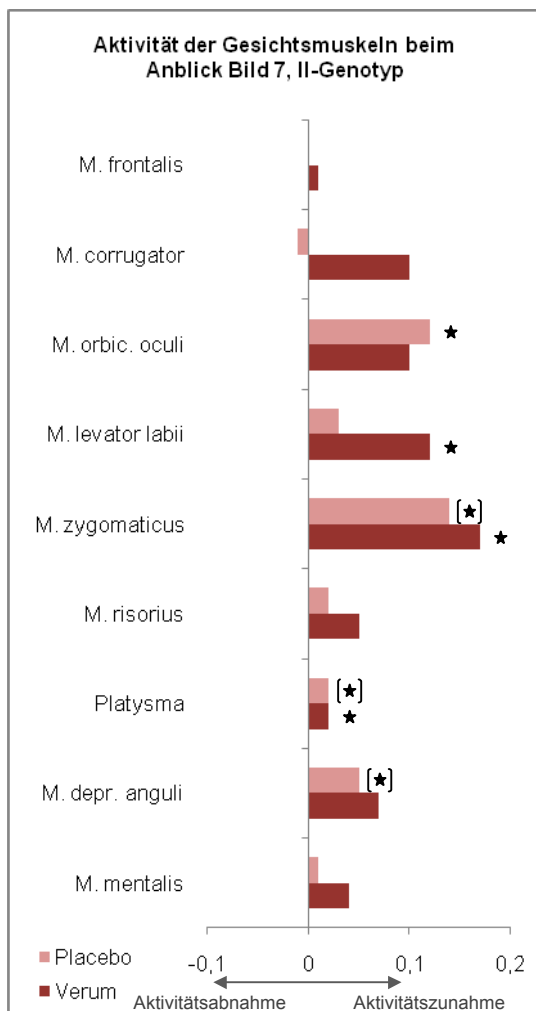


Abb. 17

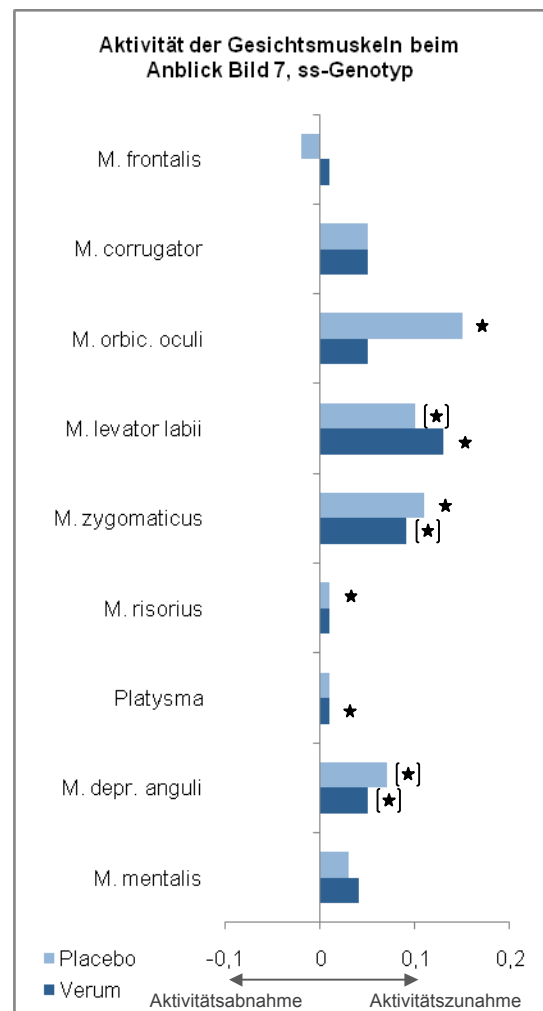


Abb. 18

Tab. 11: Angst Bild 12

Activation Density	ll-Genotyp (n=14)						ss-Genotyp (n=15)					
	Placebo			Verum			Placebo			Verum		
Bild 12	m	s	p	m.	s	p	m	s	p	m	s	p
M. frontalis	(0,61)	0,21	(0,08)	0,54	0,15	0,35	0,57	0,09	0,01	0,53	0,14	0,44
M. corrugator	0,64	0,19	0,02	0,68	0,26	0,03	0,65	0,16	0,00	0,68	0,21	0,01
M. orbic. Oculi	0,56	0,18	0,21	0,51	0,16	0,80	0,62	0,12	0,00	0,55	0,18	0,36
M. levator labii	0,58	0,19	0,13	0,58	0,15	0,08	0,58	0,09	0,01	0,57	0,18	0,16
M. zygomaticus	0,46	0,18	0,50	0,50	0,13	0,94	0,55	0,12	0,15	0,49	0,10	0,75
M. risorius	0,51	0,03	0,24	(0,53)	0,05	(0,07)	0,50	0,01	0,38	0,50	0,01	0,98
Platysma	0,51	0,02	0,16	(0,51)	0,02	(0,07)	0,50	0,01	0,30	0,50	0,01	0,25
M. depr. Anguli	0,51	0,05	0,33	0,48	0,07	0,27	0,51	0,02	0,01	0,49	0,03	0,45
M. mentalis	0,48	0,05	0,23	0,51	0,06	0,54	0,52	0,03	(0,07)	0,50	0,02	0,71

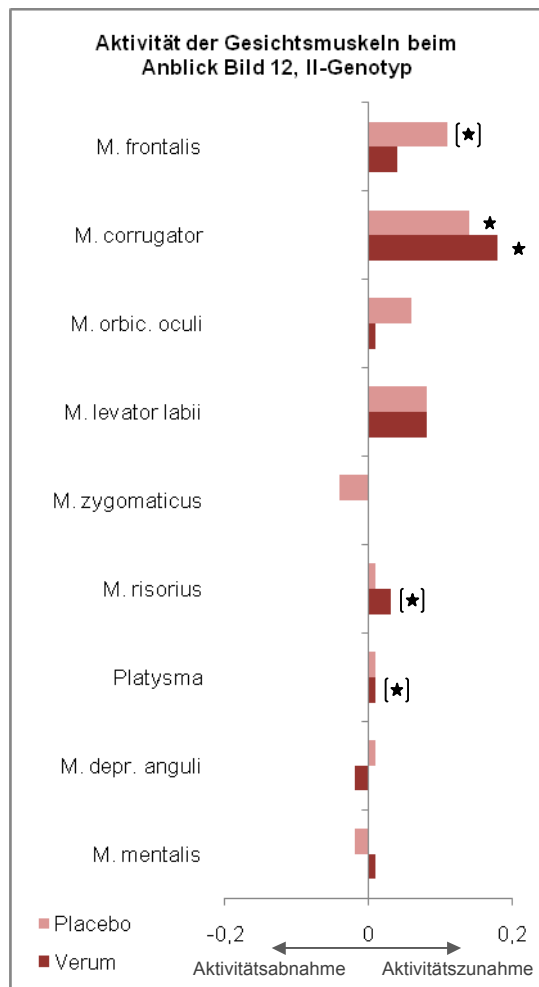


Abb. 19

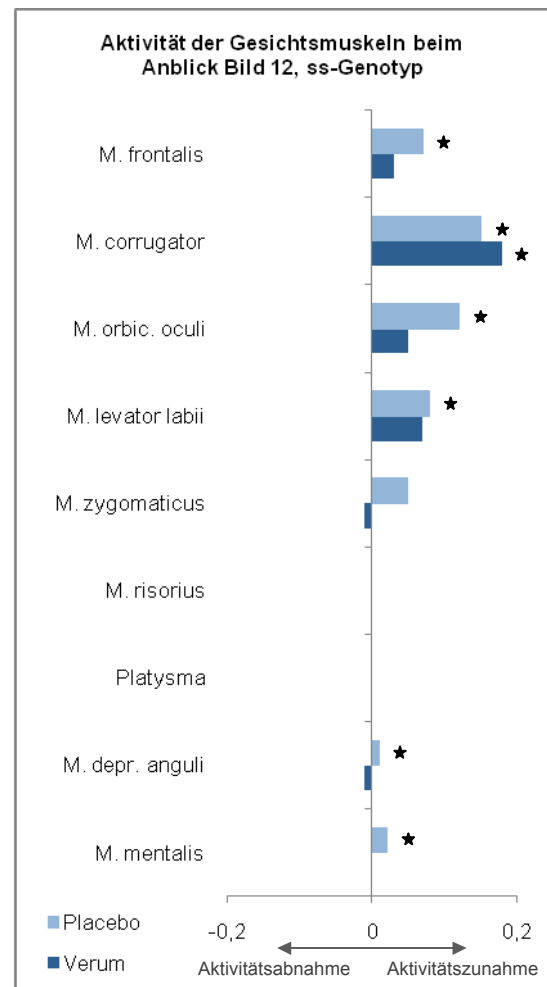


Abb. 20

Tab. 12: Angst Bild 16

Activation Density	ll-Genotyp (n=14)						ss-Genotyp (n=15)					
	Placebo			Verum			Placebo			Verum		
Bild 16	m	s	p	m	s	p	m	s	p	m	s	p
M. frontalis	(0,61)	0,21	(0,08)	0,49	0,12	0,35	0,57	0,09	0,01	0,48	0,17	0,44
M. corrugator	0,64	0,19	0,02	0,70	0,17	0,03	0,65	0,16	0,00	0,57	0,19	0,01
M. orbic. oculi	0,56	0,18	0,21	0,55	0,12	0,80	0,62	0,12	0,00	0,60	0,13	0,36
M. levator labii	0,58	0,19	0,13	(0,60)	0,14	(0,08)	0,58	0,09	0,01	0,60	0,16	0,16
M. zygomaticus	0,46	0,18	0,50	0,47	0,14	0,94	0,55	0,12	0,15	0,52	0,13	0,75
M. risorius	0,51	0,03	0,24	(0,55)	0,11	(0,07)	0,50	0,01	0,38	0,53	0,09	0,98
Platysma	0,51	0,02	0,16	(0,53)	0,09	(0,07)	0,50	0,01	0,30	0,50	0,02	0,25
M. depr. anguli	0,51	0,05	0,33	0,51	0,05	0,27	0,51	0,02	0,01	0,52	0,09	0,45
M. mentalis	0,48	0,05	0,23	0,51	0,05	0,54	(0,52)	0,03	(0,07)	0,49	0,03	0,71

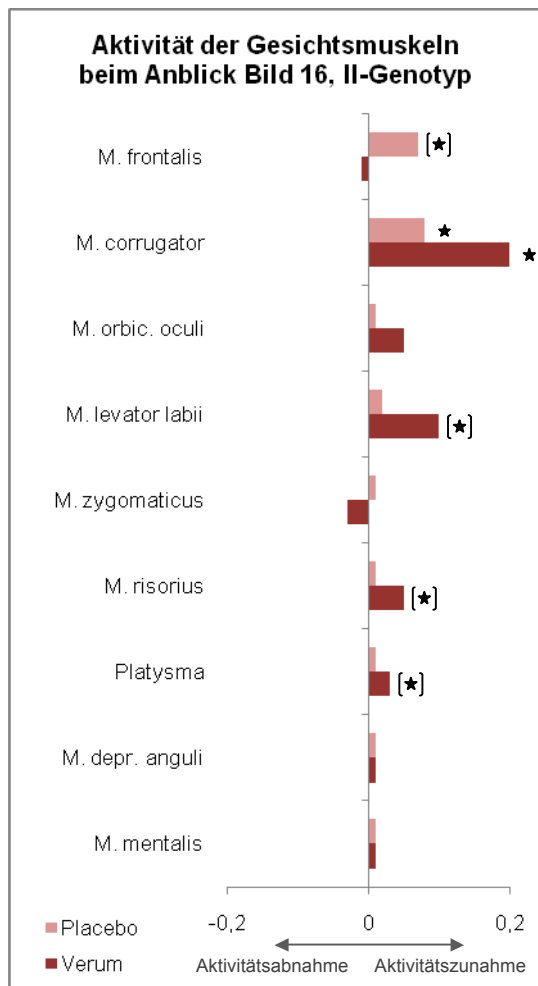


Abb. 21

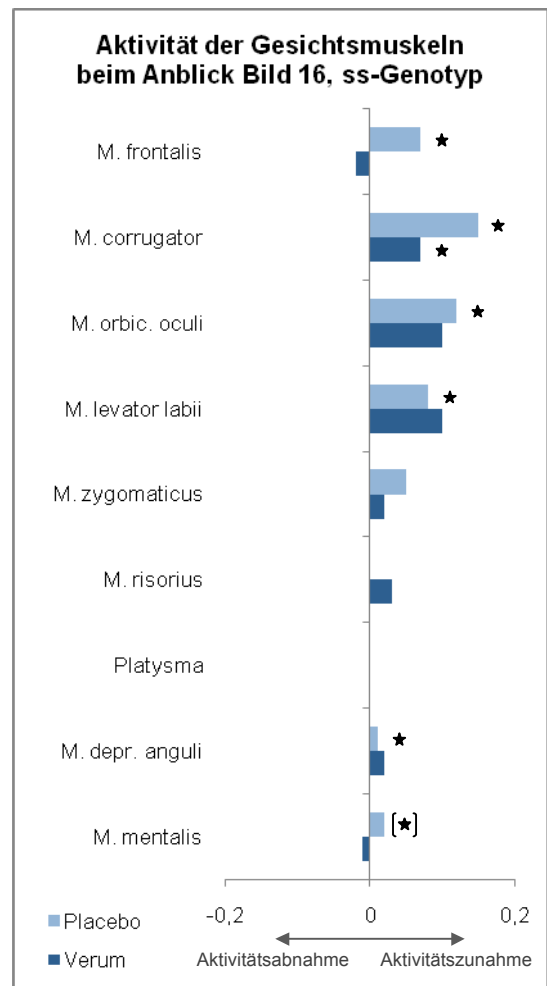


Abb. 22

3.5 Subjektive Bewertung der Bilder

Es wurden die subjektive Bewertung der Trauer auslösenden Bilder mit der Nummer 14 (Messung 1: IAPS 9561, Messung 2: IAPS 9560), die Angst auslösenden Bilder mit der Nummer 7 (Messung 1: IAPS 1300, Messung 2: IAPS 2120), der Nummer 12 (Messung 1: IAPS 6313, Messung 2: IAPS 3530) und der Nummer 16 (Messung 1: IAPS 3600 und Messung 2: IAPS 6250) sowie die Freude auslösenden Bilder mit der Nummer 3 (Messung 1: IAPS 5600, Messung 2: IAPS 5593), der Nummer 9 (Messung 1: IAPS 1470, Messung 2: IAPS 1440), der Nummer 15 (Messung 1: IAPS 5200, Messung 2: IAPS 5200) und der Nummer 19 (Messung 1: IAPS 1710, Messung 2: IAPS 1470) ausgewertet. Die subjektiven Bewertungen der 3 verschiedenen Angst auslösenden sowie der 4 Freude auslösenden Bilder wurden jeweils gemittelt ausgewertet.

Vergleich der Mittelwerte innerhalb des ss-Genotyps unter Placebo und Verum:

Tab. 13: Ergebnisse der subjektiven Bewertung der Trauer auslösenden Bilder nach Durchführung des T-Testes innerhalb der Gruppe des ss-Genotyps unter Placebo und Verum.

Emotion	Kondition	Mittelwert	Standardabweichung	t	p
Freude	Placebo	0,40	1,549	1,000	0,334
	Verum	0,13	0,516		
Verachtung	Placebo	2,07	2,314	0,809	0,432
	Verum	1,47	2,446		
Aggression	Placebo	3,13	2,900	2,171	0,048
	Verum	1,33	1,718		
Interesse	Placebo	4,20	3,121	0,642	0,531
	Verum	3,80	2,933		
Angst	Placebo	1,00	1,414	0,892	0,388
	Verum	0,67	1,175		
Trauer	Placebo	4,07	3,751	1,639	0,123
	Verum	3,00	2,828		

Unter Escitalopram wurden die Bilder mit der emotionalen Valenz Trauer von der Gruppe des ss-Genotyps mit signifikant weniger Aggression bewertet.

Gruppenvergleich

Zur Berechnung einer möglichen Genotyp-Behandlungs-Interaktion wurden beide Genotyp-Gruppen in separaten ANOVAs mit Wiederholungsdesign, mit „Behandlung“ als

Innergruppen-Faktor und „Genotyp“ als Gruppenfaktor analysiert. Über beide Gruppen, also unabhängig vom Genotyp, fand sich ein signifikanter Behandlungseffekt für Escitalopram, mit niedrigeren Ratings für Emotionen negativer Valenz bei den Trauer- und Angst-auslösenden Bildern:

Traurigkeit ($F(1,27) = 8,17; p = 0,008$) beim Ansehen des Trauer induzierenden Bildes und Angst ($F(1,27) = 7,94; p = 0,009$) beim Ansehen des Trauer induzierenden Bildes. Außerdem zeigte sich eine signifikant niedrigere Bewertung unter Escitalopram für Aggression beim Ansehen des Trauer induzierenden Bildes ($F(1,27) = 6,484; p = 0,017$) sowie beim Ansehen der Angst induzierenden Bilder, ebenfalls unabhängig vom Genotyp.

Unterschiede von positiven Bewertungen waren nicht signifikant ($p > 0,1$).

Bei der Bewertung des Freudebildes ergaben sich keine Unterschiede in den Emotionen positiver oder negativer Valenz ($p > 0,1$).

Hier ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen Escitalopram und dem Genotyp (Behandlung x Genotyp, $p > 0,10$, Partial Eta Squared = 0.027).

In den folgenden Diagrammen (Abb. 23 – 28) ist die subjektive Bewertung der Bilder in Form der Mittelwerte, der angegebenen Punktzahlen und der unterschiedlichen Gruppen (II-Genotyp, ss-Genotyp) unter Placebo- und Verumkonditionen dargestellt. Signifikante Unterschiede sind mit einem Sternchen markiert.

Die Ergebnisse der II-Genotypgruppe wurden bereits in der Dissertation von Laura Dragoi abgebildet (siehe L Dragoi, Dissertation 2012).

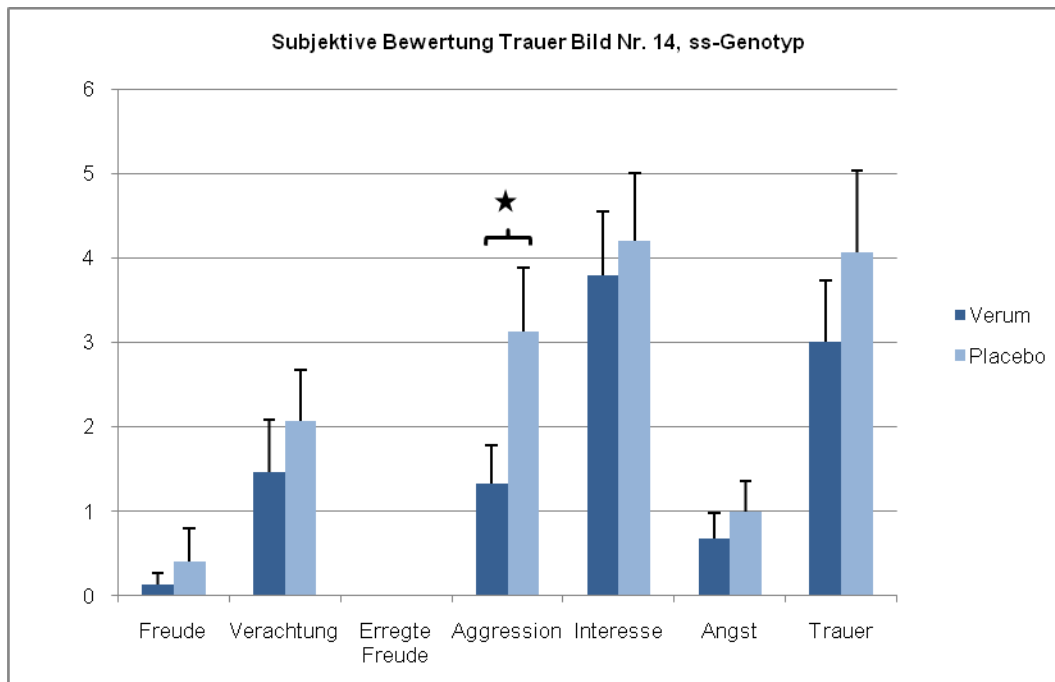


Abb. 23: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der subjektiven Bewertung des Trauer Bildes Nr. 14 der ss-Genotyp-Gruppe unter Placebo und Verum.

Zum Vergleich die Daten aus Dragoi, Dissertation 2012

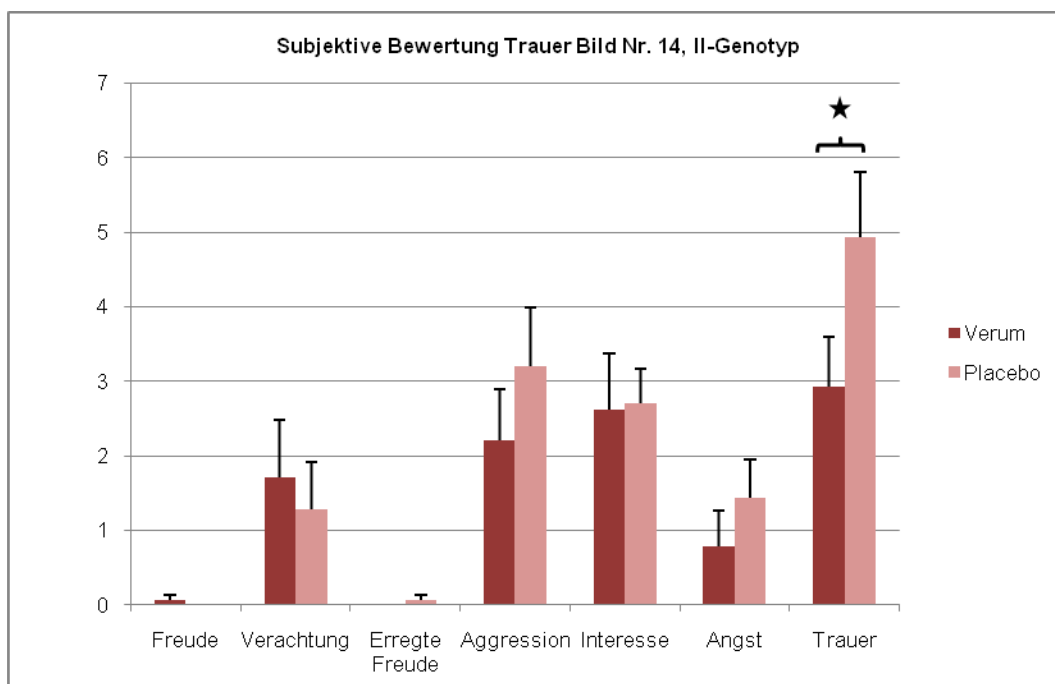


Abb. 24: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der subjektiven Bewertung des Trauer Bildes Nr. 14 der ll-Genotyp-Gruppe unter Placebo und Verum.

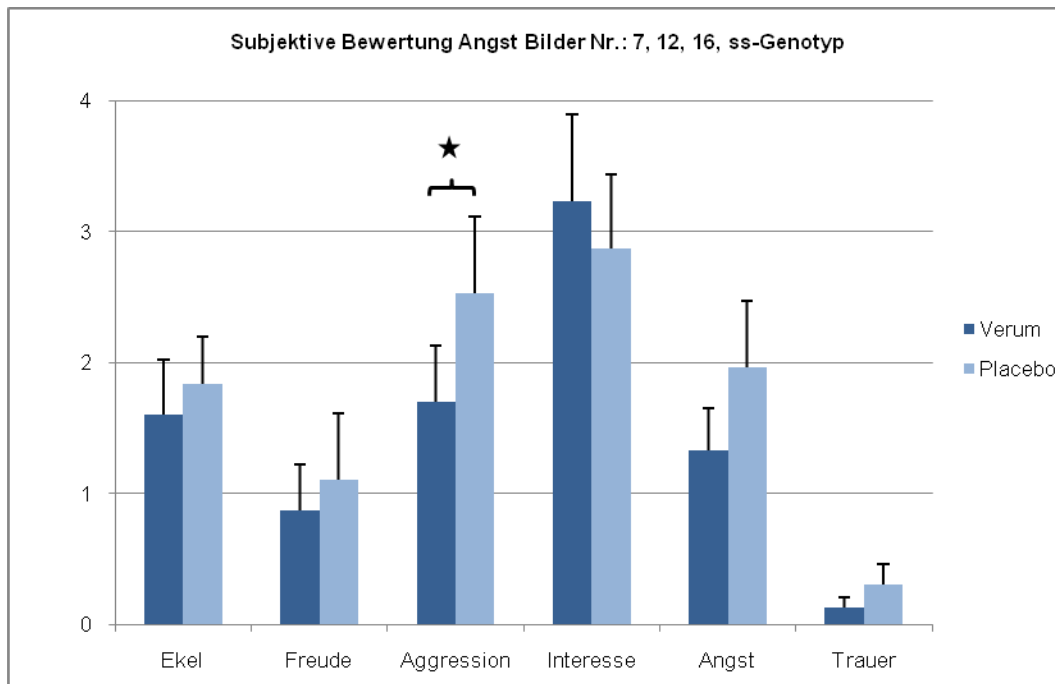


Abb. 25: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der subjektiven Bewertung der Angst Bilder Nr. 7, 12, 16 der ss-Genotyp-Gruppe unter Placebo und Verum.

Zum Vergleich die Daten aus Dragoi, Dissertation 2012

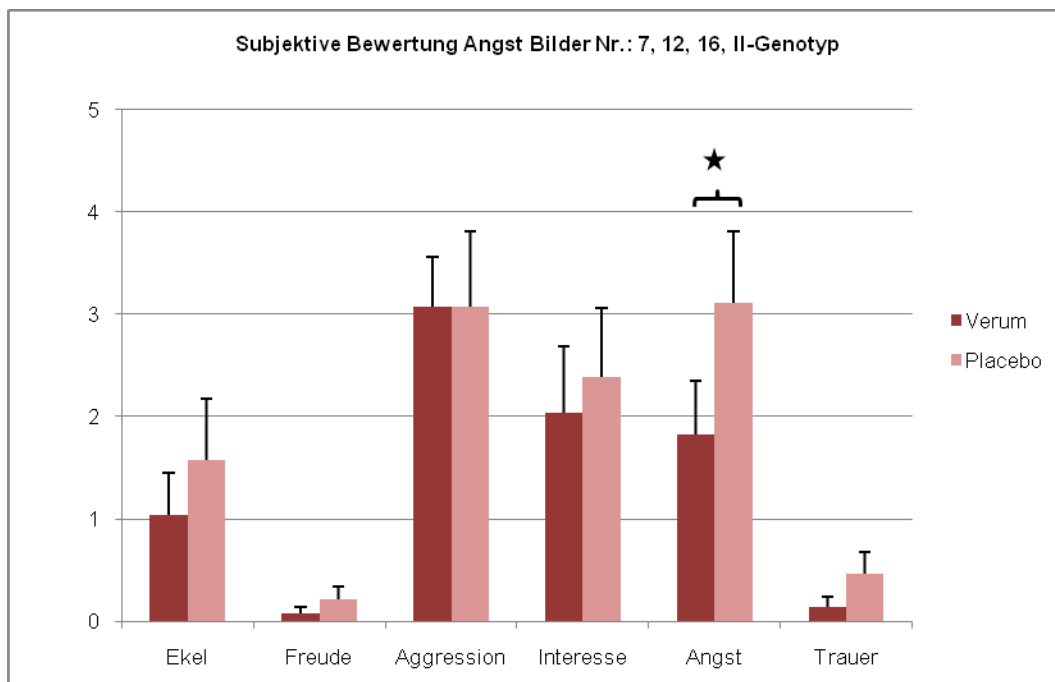


Abb. 26: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der subjektiven Bewertung der Angst Bilder Nr. 7, 12, 16 der ll-Genotyp-Gruppe unter Placebo und Verum.

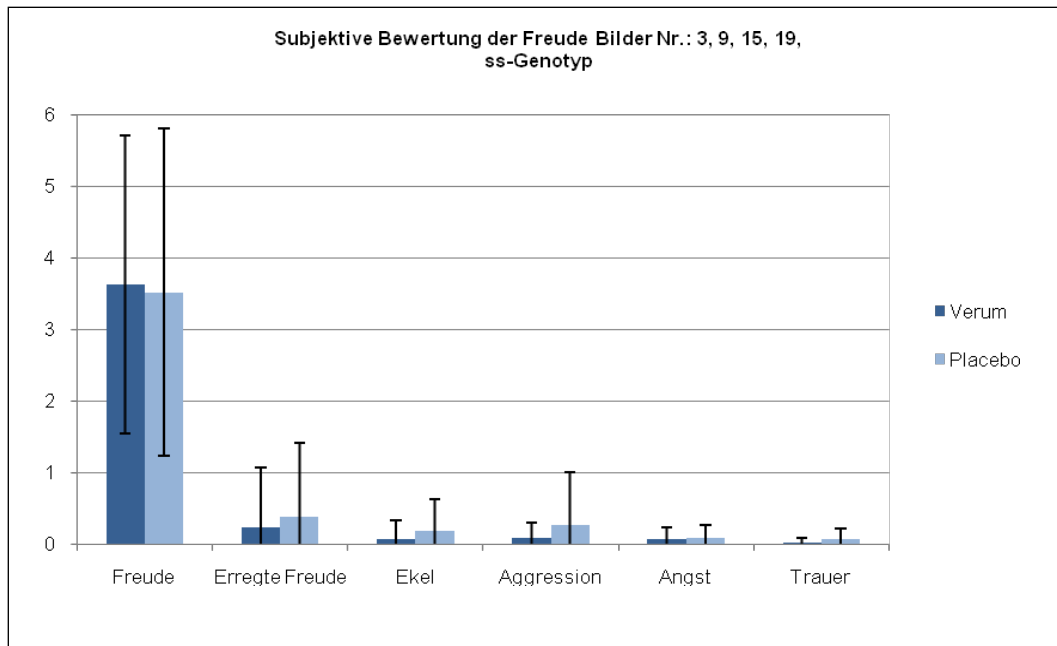


Abb. 27: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der subjektiven Bewertung der Freude Bilder Nr. 3, 9, 15, 19 der ss-Genotyp-Gruppe unter Placebo und Verum.

Zum Vergleich die Daten aus Dragoi, Dissertation 2012

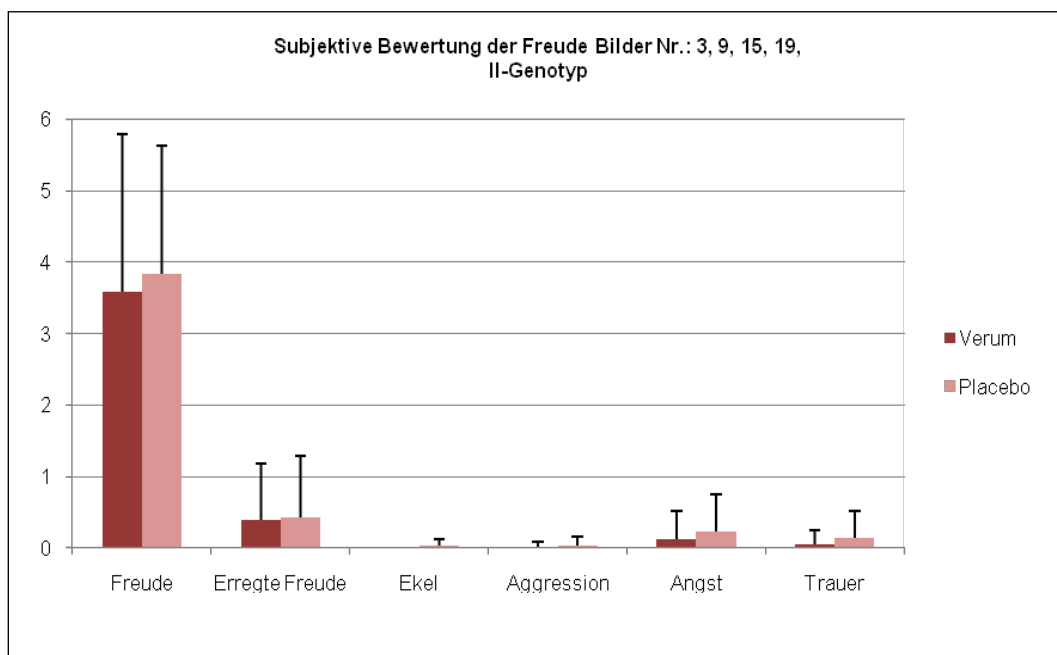


Abb. 28: Mittelwerte der angegebenen Punktzahlen in der subjektiven Bewertung der Freude Bilder Nr. 3, 9, 15, 19 der ll-Genotyp-Gruppe unter Placebo und Verum.

3.6 Gesichtererkennungstest

Vergleich der Mittelwerte innerhalb des ss-Genotyps unter Placebo und Verum

Der T-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($t=0,807$, $df=14$, $p=0,43$) zwischen der Verum- (Mittelwert 0,67, Standardabweichung 0,64) und der Placebokondition (Mittelwert 0,53, Standardabweichung 0,90).

Gruppenvergleich

Zur Berechnung einer Genotyp-Behandlung-Interaktion wurden die Daten aus beiden Studien in einer separaten ANOVA im Messwiederholungsdesign analysiert. Die Analyse ergab eine Genotyp-Behandlung-Interaktion im Trendbereich ($F = 3,16$; $p = 0,09$). Die Haupteffekte Genotyp und Behandlung waren nicht signifikant ($p > 0,1$).

Die Interaktion wurde getrieben durch einen marginalen Behandlungseffekt in der Gruppe des ll-Genotypus ($F(1,13) = 3,23$; $p = 0,1$). Unter Escitalopram wurden bei der Zuordnung der präsentierten Gesichter zu der richtigen Emotion weniger Fehler gemacht als unter Placebo-Konditionen.

Im folgenden Diagramm (Abb. 29) ist die Fehlerwahrscheinlichkeit beim Erkennen der dargestellten Emotionen der unterschiedlichen Gruppen (ll-Genotyp, ss-Genotyp) unter Placebo- und Verum-Konditionen dargestellt.

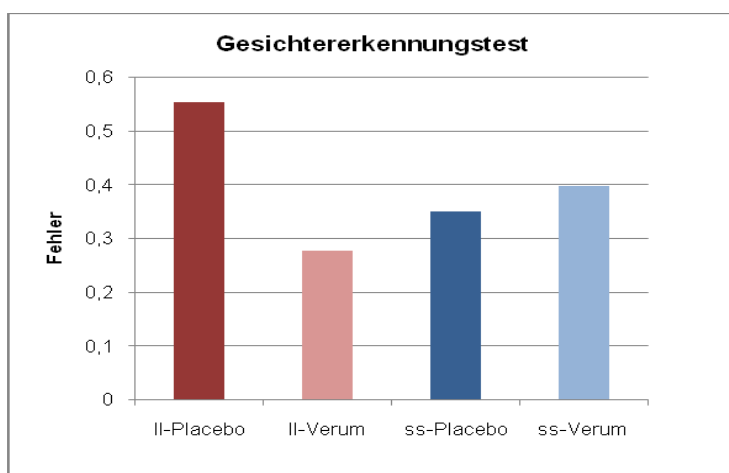


Abb. 29: Fehlerwahrscheinlichkeit beim Erkennen dargestellter Emotionen der unterschiedlichen Gruppen unter Placebo und Verum.

4. Diskussion

Wir führten unsere Untersuchung an 15 gesunden, männlichen Probanden durch, die hinsichtlich des 5-HTTLPR-Polymorphismus homozygot für das s-Allel waren. Untersucht wurden alle Probanden nach sechswöchiger Therapie mit 10 mg Escitalopram respektive Placebo. Es wurde die emotionale Stimmung durch die differentielle Affektskala, die kognitive Leistung anhand neuropsychologischer Testverfahren, die subjektive Bewertung emotionsauslösender Bilder, das Erkennen von Gesichtern, sowie die mimischen Reaktionen durch Gesichts-EMG beim Betrachten emotionsauslösender visueller Stimuli erhoben. Zum Vergleich wurden die Daten aus der Dissertation von Dragoi 2012 herangezogen, in denen die gleichen Untersuchungen unter gleichen Bedingungen an 14 gesunden, männlichen Probanden durchgeführt wurden, die hinsichtlich des 5-HTTLPR-Polymorphismus homozygot für das l-Allel waren.

In den folgenden Abschnitten werden diese Ergebnisse diskutiert.

4.1 Neuropsychologie

Untersucht wurden das Kurz- und Langzeitgedächtnis, die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie die geteilte Aufmerksamkeit. In keinem dieser Bereiche ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede oder Behandlungseffekte. Unsere Ergebnisse sprechen also gegen einen Einfluss der hier untersuchten Genotypen oder des Escitalopram auf kognitive Fähigkeiten und sind im Einklang mit den Ergebnissen von Wingen et al. 2005 und 2006 sowie Paul et al. 2007.

Andere Untersuchungen sprechen jedoch für eine beeinträchtigte Gedächtniskonsolidierung durch ein vermindertes Serotoninangebot (Park 1994, Riedel 1999 und 2002, Schmitt 2000). Im Umkehrschluss könnte man annehmen, dass eine erhöhte Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt, durch SSRI verursacht, die Verankerung von gelerntem Material im Langzeitgedächtnis verbessern könnte. Hierfür spricht auch das Ergebnis der Untersuchungen von Harmer et al. (2002), in dem es durch eine Einmalgabe von Citalopram zu einer Verbesserung des längerfristigen Verbalgedächtnisses kam. Hiernach würden wir eine verbesserte Leistung im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest beim Spätabruf unter Escitalopram erwarten.

Im Gegensatz zur Studie von Harmer et al. haben wir die neuropsychologischen Tests nach sechswöchiger Einnahme von Escitalopram durchgeführt. Vielleicht spielen hier auch neuroadaptive Veränderungen wie die Down-Regulation des postsynaptischen 5-HT-Rezeptors eine Rolle, der nach längerfristiger Einnahme eines SSRI eintritt (Frazer A and Benmansour S 2002, Manji HK et al. 2003).

Nach unserem Ergebnis, dass Escitalopram bei gesunden jungen Männern keinen Effekt auf kognitive Funktionen hat, könnte man schließen, dass die Verbesserung kognitiver Leistungen, die bei depressiven Patienten nach Therapie mit SSRI gemessen werden kann (Keegan et al. 1991; Bondareff et al. 2000), nicht auf eine direkte Wirkung des SSRI, sondern eher auf die Remission der depressiven Episode zurückzuführen ist.

In unserer Untersuchung zeigt sich auch kein Einfluss des 5-HTTLPR-Polymorphismus auf kognitive Fähigkeiten.

Da in einigen Studien eine herabgesetzte Serotoninkonzentration mit einer verminderten Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses assoziiert ist (Park 1994, Riedel 1999 und 2002, Schmitt 2000), hätte man annehmen können, dass der 5-HTTLPR-Polymorphismus Einfluss auf das Langzeitgedächtnis hat. In Studien, in denen der direkte Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und kognitiven Funktionen untersucht wurde, zeigten sich die s-Allel-Träger in unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren den l-Allel-Trägern überlegen (Borg et al. 2009, Strobel et al. 2007, Rosier et al. 2006 und 2007). Da die s-Allel-Träger in den Studien aber in unterschiedlichen kognitiven Leistungsanforderungen besser abschnitten, kann hiernach keine Aussage darüber getroffen werden, auf welche kognitive Domäne der 5-HTTLPR-Polymorphismus Einfluss hat. Wir konnten in keiner unserer kognitiven Tests den Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit replizieren.

4.2 Differentielle Affektskala

Bezüglich der subjektiven Stimmung nach sechswöchiger Einnahme von Escitalopram versus Placebo sowie in Abhängigkeit des 5-HTTLPR-Polymorphismus ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Dies spricht zum einen gegen einen Effekt einer Langzeiteinnahme von Escitalopram auf die Stimmung bei Gesunden und weiterhin gegen einen direkten Zusammenhang zwischen der allgemeinen Stimmung und der hier untersuchten Genotypen.

Die akute künstliche Herabsetzung der Serotoninkonzentration im ZNS durch ATD (acute tryptophan depletion) hat in der Literatur nur bei gesunden Probanden mit einer positiven Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen einen negativen Einfluss auf die Stimmung (Benkelfat 1994; Klaassen 1999). Bei gesunden Probanden ohne positive Familienanamnese ergab sich durch ATD hingegen keine Veränderung der Stimmung (Park 1994, Schmitt 2000). Ellenbogen fand jedoch einen Zusammenhang von ATD bei gesunden weiblichen Probanden und einer Stimmungsverschlechterung im Gegensatz zu den männlichen Probanden. Hier wiesen beide Gruppen keine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankung auf (Ellenbogen 1996). Wir untersuchten ausschließlich männliche Probanden ohne psychiatrische Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades.

Man könnte hiernach annehmen, dass es eine Art Stimmungsvulnerabilität für Verminderungen der Serotoninkonzentration gibt, die bei Frauen, sowie bei Männern, die eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen haben, vorliegt.

Analog zu unseren Ergebnissen fand die Arbeitsgruppe um Harmer weder bei einer akuten noch bei einer 7-tägigen SSRI-Gabe Effekte auf die Stimmung bei gesunden Probanden (Harmer et al. 2002, 2003 und 2004). Hier wurden ausschließlich gesunde weibliche Probanden ohne psychiatrische Erkrankung in der Familienanamnese untersucht.

Man könnte daraus ableiten, dass es keinen direkten positiven Effekt einer akuten Anhebung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt auf die Stimmung gibt, und somit die Stimmungsverbesserung bei Patienten mit einer Depression nach Therapie mit Escitalopram vielleicht auch kein direkter Effekt der erhöhten Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt ist.

Auch in Abhängigkeit von dem 5-HTTLPR-Polymorphismus ergab sich kein Unterschied bezüglich der subjektiv beurteilten Stimmung, was wir nach dem bisherigen Stand der Forschung auch erwartet haben. So kann das höhere Risiko von s-Allel-Trägern, nach kritischen Lebensereignissen an einer Depression zu erkranken (Caspi et al. 2003, Kendler 2005, Hoefgen 2005), nicht mit einem direkten negativen Einfluss des Genotyps auf die Stimmung erklärt werden.

4.3 Ergebnisse der Gesichts-EMG-Messungen

Trauer

Aus der Arbeitsgruppe um Dimberg geht die Annahme hervor, dass der M. corrugator supercilii Kennmuskel von Gesichtsausdrücken ist, die negative Emotionen darstellen (Dimberg 1986c, Dimberg 1987e, Dimberg 1990d). Bei Kontraktion dieses Muskels werden die Augenbrauen nach medial unten gezogen und es entstehen senkrechte Falten. Schon Charles Darwin beschrieb diesen Muskel als ersten, der sich bei Babys, die beginnen zu weinen, kontrahiert. Nach seinen Beobachtungen folgt dann eine Kontraktion des M. orbicularis oculi und des M. anguli oris (Darwin 1877). Auch im FACS gilt der M. corrugator supercilii als wichtiger Indikator einer Trauerreaktion (Ekman u. Friesen 1978). Dimberg (1990c) kam durch Gesichts-EMG Messungen zum gleichen Ergebnis. Der Gesichtsausdruck, der durch die isolierte Erregung des M. corrugator supercilii entsteht, wurde interessanterweise von Duchenne als Schmerzausdruck beschrieben (Duchenne 1959). Selten kommt es wirklich zu einer isolierten Kontraktion dieses Muskels. Nach den EMG-Untersuchungen von Scharz et al. (1976) ist bei einer Trauerreaktion zusätzlich zum M. corrugator supercilii die Aktivität des M. depressor anguli oris erhöht und bei positiven Emotionen zeige sich eine Entspannung des M. corrugator supercilii. Dem entsprechend wurde in Untersuchungen der mimischen Aktivität depressiver Patienten eine Assoziation zwischen der Abnahme des Ruhetonus dieses Muskels nach antidepressiver Therapie und einer Besserung der klinischen Symptomatik gefunden (Schwartz et al. 1978).

Trauer-Bilder Nr. 14

ss-Genotyp-Gruppe

In der Gruppe, die homozygot für das s-Allel ist, ist nach Präsentation des Bildes eine negative Reaktion oder auch Trauerreaktion in Form einer signifikanten Aktivitätssteigerung des M. corrugator supercilii unter Placebobedingungen sowie nach Escitaloprameinnahme erkennbar. Unter Escitalopram stellt sich jedoch bei Präsentation des Trauerbildes zusätzlich eine signifikante Aktivitätszunahme des M. depressor anguli oris dar, was auf eine deutlichere Trauerreaktion schließen lässt. Ebenfalls zeigen sich in dieser Gruppe unter Escitalopram die Aktivität des M. orbicularis oculi und des M. levator labii signifikant erhöht, was nach

Beobachtungen von Charles Darwin der Mimik weinender Kinder entspricht. Die Aktivität des *M. levator labii* kennzeichnet außerdem nach Theorien von Darwin (1877), auch nach Ekman (1982) und Vrana (1993), eine Ekelreaktion. Die anderen unter Escitalopram nur auf Trendniveau aktivitätsgesteigerten Muskeln, *M. risorius* und das Platysma, könnten Ausdruck einer Angstreaktion sein. An einem Angstaussdruck sind nach Charles Darwin der *M. corrugator*, *M. frontalis* sowie das Platysma beteiligt (Darwin 1877). Nach Ekman seien der *M. frontalis* und der *M. risorius* bei einer Angstreaktion von Bedeutung, das Platysma hat er ebenso nicht ausgeschlossen (Ekman 1980). Nach Panikinduktion durch CCK-4-Gabe konnte per Gesichts-EMG eine erhöhte Aktivität des *M. risorius* und des Platysma gemessen werden (Hinkelmann 2010). Da die Probanden in Bezug auf die Trauer-induzierenden Bilder in der subjektiven Bewertung auch Angst angegeben haben, ist es möglich, dass sie diese beim Anblick der Bilder empfanden und einen schwachen Angstaussdruck in der Mimik entwickelten.

II-Genotyp-Gruppe

Im Vergleich dazu kann man in den Mimik Pattern der Gruppe, die homozygot für das l-Allel ist (Daten aus Dragoi, Dissertation 2012), einen Aktivitätsanstieg des *M. corrugator supercilii* und des *M. orbicularis oculi* auf Trendniveau unter Placebo sehen, also eine schwache Trauerreaktion, die sich unter Escitalopram nicht zeigt.

Freude

Freude wird bei Menschen verschiedenster Kulturkreise und Herkunft durch Lächeln ausgedrückt. Ein lachender Mund kommt durch die Kontraktion des *M. zygomaticus* zustande. Auch in Untersuchungen mittels Gesichts-EMG zeigte sich die Reaktion auf visuell freudvolle Stimuli als ein Aktivitätsanstieg des *M. zygomaticus* (Jancke 1992, Dimberg u. Thunberg 1998, Larsen et al. 2003).

Betrachtet man allerdings das gesamte herzlich lächelnde Gesicht, kann man erkennen, dass die Augen mit lachen. Dies ist eine Beobachtung, die schon Duchenne und Charles Darwin machten und Paul Ekman genauer untersuchte. Er unterschied daraufhin das „echte“, von ihm als „felt smile“ bezeichnete Lächeln, bei dem zur Kontraktion des *M. zygomaticus* eine Kontraktion des *M. orbicularis oculi* gehört, von dem „unechten“ Lächeln, bei dem der *M. orbicularis* nicht mitreagiert. Das „unechte“ Lächeln, durch die alleinige Kontraktion des *M.*

zygomaticus hervorgerufen, deutet laut Paul Ekman auf ein erlerntes Verhalten, ein sogenanntes „soziales Lächeln“ hin, und drückt keine wirklich empfundene Freude aus (Ekman 1982). Dass sich bei einer Freudereaktion zusätzlich zum M. zygomaticus der M. orbicularis oculi kontrahiert, konnten Wolf et al. (2005) in EMG-Untersuchungen bestätigen. Dabei fanden sie außerdem einen Unterschied zwischen der entspannten Freude und der erregten Freude mit zusätzlicher Aktivitätssteigerung des M. depressor anguli oris.

Freude-Bilder Nr. 9

ss-Genotyp-Gruppe

In der Gruppe, die homozygot für das s-Allel ist, ergibt sich unter Placebo ein signifikanter Aktivitätsabfall des M. corrugator supercilii als Reaktion auf das Freude-Bild, was nach Schwartz et al. (1976) einer allgemein positiven Emotion entspräche. Des Weiteren zeigt sich eine signifikante Aktivitätssteigerung des M. orbicularis oculi. Dieser gilt zwar in Verbindung mit dem M. zygomaticus als Indikator für ein echtes Lächeln (Ekman 1982; Wolf et al. 2005), doch wurde er bisher nicht ohne den M. zygomaticus als Kennmuskel einer Freudereaktion beschrieben. Wir haben hier also eine allgemein positive Reaktion, aber keine deutliche Freudereaktion.

Unter Escitalopram stellt sich die Reaktion auf das Freudebild ähnlich der unter Placebobedingungen dar. Es zeigt sich eine signifikante Aktivitätssenkung des M. corrugator supercilii, die man als allgemein positive Reaktion deuten kann. Dabei ist eine signifikante Aktivitätssteigerung des M. depressor anguli oris und des M. mentalis zu sehen, was sich nicht mit einer Freudereaktion vereinen lässt.

ll-Genotyp-Gruppe

Im Vergleich dazu sehen wir in der ll-Genotyp-Gruppe (Daten aus Dragoi, Dissertation 2012) bei Betrachtung der Bilder Nr. 9 unter Placebobedingungen ebenfalls einen signifikanten Aktivitätsabfall des M. corrugator supercilii, was nach den Ergebnissen von Schwartz et al. (1976) einer positiven Emotion entspräche. Des Weiteren zeigt sich aber auch die Aktivität des M. zygomaticus signifikant erhöht. Dies ist nach einigen Untersuchungen zumindest ein wichtiger Teil einer Freudereaktion (Jancke 1992, Dimberg u. Thunberg 1998, Larsen et al. 2003). Für die „echte“ Freudereaktion, „felt smile“ nach Ekman (1982), fehlt hier die

gleichzeitige Erregung des M. orbicularis oculi. Stattdessen sehen wir einen Aktivitätsanstieg des M. depressor anguli oris, was in Verbindung mit einer Freudereaktion nach Wolf et al. (2005) einer erregten Freude entspräche. Unter Escitalopram kann man eine echte Freudereaktion durch die signifikante Aktivitätssteigerung des M. zygomaticus und des M. orbicularis oculi erkennen. Nach Wolf et al. (2005) entspräche dies durch einen zusätzlichen Aktivitätsanstieg des M. depressor anguli oris einer erregten Freude.

Freude-Bilder Nr. 19

ss-Genotyp-Gruppe

In der von uns untersuchten Gruppe, die homozygot für das s-Allel ist, kann man unter Placebobedingungen eine allgemein positive Reaktion mit signifikanter Aktivitätssenkung des M. corrugator supercilii (Schwartz et al. 1976) beim Betrachten des Freude-Bildes Nr. 19 erkennen. Gleichzeitig ist die Aktivität des M. levator labii signifikant erhöht. Dieser Muskel wird von Ekman als Kennmuskel für die Basisemotion Ekel erklärt (Ekman 1982, Ekman 1992, Ekman u. Friesen 1976). Vrana konnte (1993) durch eine Gesichts-EMG-Untersuchung bestätigen, dass der M. levator labii superior ein Gesichtsmuskel ist, der während der Emotion Ekel aktiv ist. Auch Darwin beschrieb in seinen Beobachtungen (Darwin 1877) Ekel empfindender Menschen, dass dieser Muskel in Kombination mit der Aktivität des M. depressor labii, des M. corrugator supercilii und des M. orbicularis oculi die entsprechende Mimik gestaltet. Nur in einer Gesichts-EMG-Studie von Wolf et al. (Wolf et al. 2005) konnte dies nicht bestätigt werden. Hier wurden beim Anblick Ekel erzeugender Bilder aus dem IAPS (International Affective Picture System) die Aktivität des M. corrugator supercilii und des M. orbicularis oculi als signifikant gesteigert gemessen. Im Vergleich mit vorangegangenen Studien wurde jedoch angemerkt, dass die in dieser Studie verwendeten Stimuli vielleicht nicht stark genug waren, um ein intensives Ekelgefühl auszulösen. In der visuellen Analog-Skala werden die Freude-Bilder eindeutig am höchsten mit der Emotion Freude bewertet, kaum mit Ekel. In anderen Zusammenhängen wurde der M. levator labii bisher nicht beschrieben, wodurch eine Erklärung dieses Ergebnisses schwierig ist. Vielleicht ist die Aktivitätssteigerung des M. levator labii hier auch als Artefakt zu werten. Danach würde sich eine allgemein positive Reaktion zeigen.

Unter Escitalopram zeigt die ss-Genotyp-Gruppe keine mimisch muskuläre Reaktion beim Betrachten des Freude-Bildes Nr. 19.

II-Genotyp-Gruppe

Im Vergleich dazu kann man in der II-Gruppe (Daten aus Dragoi, Dissertation 2012) unter Placebo-Bedingungen eine echte Freudereaktion nach Ekman (1982) und Wolf et al. (2005) erkennen. Es zeigt sich eine signifikante Aktivitätssteigerung des M. orbicularis oculi mit einer Aktivitätserhöhung des M. zygomaticus, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreicht (=Trend). Zusätzlich haben wir in dieser Gruppe ebenso eine signifikante Erhöhung der Aktivität des M. levator labii, was oben diskutiert eigentlich der Emotion Ekel zugeordnet werden müsste aber wohl eher einem Artefakt entspricht.

Unter Escitalopram ist wie in den Mimik Pattern der ss-Genotyp-Gruppe keine Freudereaktion zu sehen. Der einzige Hinweis auf eine positive Reaktion ist eine signifikante Entspannung des M. corrugator supercilii (Schwartz et al. 1976). Des Weiteren zeigt sich der M. frontalis signifikant entspannt, was man nach der Literatur keiner Emotion zuzuordnen kann. Es wäre allenfalls möglich, ausgehend von der Hypothese von Darwin (1877) und Ekman (1980), dass der M. frontalis in Kombination mit anderen Gesichtsmuskeln eine Angstreaktion ausdrückt, rückzuschließen, dass eine Entspannung dieses Muskels mit einem positiven, entspannten Gefühl einhergeht. Für die Aktivitätserhöhung des M. depressor anguli oris, von Wolf et al. (2005) als Kennmuskel allgemeiner Erregung beschrieben, in Kombination mit anderen jedoch auch als an einer Trauerreaktion beteiligt beschrieben (Schwartz et al. 1976), finde ich in diesem Fall keine Erklärungsansätze und würde sie deshalb als Artefakte deuten.

Nach dieser Interpretation der Ergebnisse scheint bei den Freude-Bildern Nr. 19 das Escitalopram in der II-Gruppe genau die entgegengesetzte Wirkung zu haben als bei den Freude-Bildern Nr. 9. Unter Escitalopram zeigt sich in der II-Genotyp-Gruppe eine unter Placebokonditionen echte Freudereaktion, als abgeschwächte nur noch allgemeine positive Reaktion, mit gleichzeitiger Erregung eines Muskels, der bei allgemeiner Erregung oder bei Trauerreaktionen aktiv ist.

Angst

In einem angsterfüllten Gesicht sieht man nach den Beobachtungen von Charles Darwin (1877) hochgezogene Augenbrauen, weit aufgerissene Augen, einen geöffneten Mund, sogar die Nasenlöcher scheinen weiter geöffnet. Bis hier ähnelt die Beschreibung sehr einem überraschten Gesichtsausdruck. Beim angsterfüllten Gesicht allerdings sind im Gegensatz zum überraschten die Augenbrauen nicht nur nach oben, sondern auch zusammengezogen. Laut Darwins Studien sind vor allem der *M. corrugator supercilii*, der *M. frontalis* sowie das *Platysma* an einer Mimik beteiligt, die die Emotion Angst signalisiert. Paul Ekman ist durch seine Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, dass der *M. risorius* sowie der *M. frontalis* Kennmuskeln für den angsterfüllten Gesichtsausdruck sind. Das *Platysma* hat er in diesem Zusammenhang nicht ausgeschlossen, ihm jedoch auch keine große Bedeutung zugewiesen. Dimberg (1986) konnte mittels EMG-Untersuchungen den *M. corrugator* als bei Angstreaktionen aktiv, und den *M. zygomaticus* als nicht aktiv nachweisen. Das Ergebnis dieser und weiterer Studien von Dimberg (1987 u. 1990a) führten ihn und seine Arbeitsgruppe zu der Annahme, dass der *M. corrugator supercilii* Kennmuskel für negative Emotionen ist.

In Gesichts-EMG-Untersuchungen von Hinkelmann et al. (2010) zeigte sich nach einer künstlichen Auslösung eines Panikgefühls durch CCK-4-Injektion der *M. risorius* und das *Platysma* aktiviert.

Angst-Bilder Nr. 7

ss-Genotyp-Gruppe

In den Mimik Pattern der s-Allel-Gruppe können wir unter Placebobedingungen als Reaktion auf das Bild Nr. 7 eine signifikante Aktivitätssteigerung des *M. risorius* sehen, der laut Ekman (1980) mit dem *M. frontalis* zu den Kennmuskeln für Angst gehört. In der Studie von Hinkelmann (2010) ist der *M. risorius* zusammen mit dem *Platysma* Ausdruck eines Panikgefühls. Danach interpretiert reagiert die Gruppe hier mit einer leichten Angstreaktion. Unter Escitalopram sehen wir in den Mimik Pattern keine Reaktion des *M. risorius*. Wir sehen aber eine signifikante Aktivitätssteigerung des *Platysma*, nach Darwin (1877), Ekman (1980) und Hinkelmann (2010) ebenfalls am Angstaussdruck beteiligt. Einen vollständigen Angstaussdruck können wir unter beiden Konditionen nicht sehen.

Es zeigt sich jedoch unter Placebobedingungen eine echte Freudereaktion nach Ekman (1982) in Form einer signifikanten Aktivitätssteigerung des M. zygomaticus und des M. orbicularis oculi. Durch die auf Trendniveau erhöhte Aktivität des M. depressor anguli oris würde dieses Mimik Pattern nach Wolf et al. (2005) für eine erregte Freude sprechen. Des Weiteren ist die Aktivität des M. levator labii auf Trendniveau erhöht, vielleicht hervorgerufen durch eine gleichzeitige Ekelreaktion nach Ekman (Ekman 1982, Ekman 1992, Ekman u. Friesen 1976). Unter Escitalopram stellt sich die Aktivitätssteigerung des M. zygomaticus als Trend dar, der M. orbicularis oculi reagiert nicht, die Aktivitätssteigerung des M. depressor anguli oris ist weiterhin auf Trendniveau. Somit haben wir hier keine oder eine sehr schwache Freudereaktion. Die Aktivität des M. levator labii ist signifikant gesteigert. Wenn wir dies als Ekelreaktion auf das Bild Nr. 7 werten, dann ist diese unter Escitalopram stärker ausgeprägt als unter Placebobedingungen. Es könnte sich hier jedoch auch wie in den Mimik Pattern der Freude-Bilder ein Artefakt darstellen.

II-Genotyp-Gruppe

Im Vergleich dazu sehen wir in den Mimik Pattern der Gruppe, die homozygot für das l-Allel ist (Daten aus Dragoi, Dissertation 2012) bei Betrachtung des Angstbildes Nr. 7 unter Placebobedingungen eine Aktivitätssteigerung des Platysma auf Trendniveau. Das Platysma ist nach Beschreibungen von Charles Darwin an einem Angstaussdruck beteiligt, Paul Ekman schließt seine Beteiligung nicht aus und in der Studie von Hinkelmann et al. (2010) hat das Platysma zusammen mit dem M. risorius als Ausdruck eines Panikgefühls reagiert. Danach kann man dies als schwache Angstreaktion interpretieren, die sich in Form einer signifikanten Aktivitätssteigerung dieses Muskels unter Escitalopram verstärkt darstellt.

Gleichzeitig kann man jedoch unter Placebobedingungen wie in der s-Allel-Gruppe eine echte Freudereaktion nach Ekman (1982) in Form einer signifikanten Aktivitätserhöhung des M. orbicularis oculi und einer Aktivitätssteigerung des M. zygomaticus auf Trendniveau erkennen. Nach Wolf et al. (2005) sehen wir hier ebenso wie in der s-Allel-Gruppe eine erregte Freude durch eine zusätzliche Aktivitätssteigerung des M. depressor anguli oris auf Trendniveau. Unter Escitalopram ist diese Freudereaktion nicht zu erkennen. Nur die Aktivität des M. zygomaticus zeigt sich signifikant erhöht. Außerdem stellt sich eine signifikante Aktivitätssteigerung des M. levator labii dar, der wie oben schon diskutiert am ehesten einer Ekel-Reaktion zugeordnet werden müsste oder ein Artefakt darstellt.

Beide Gruppen reagieren nach Beurteilung der Mimik Pattern nur schwach mit Angst auf das Bild Nr. 7. Ausgeprägter stellt sich in beiden Gruppen Freude als Reaktion auf das Bild dar.

Danach scheinen die Angstbilder Nr. 7 zu „schwach“ zu sein, um eine Angstreaktion hervorzurufen. Dafür sprechen ebenfalls die Ergebnisse der subjektiven Bewertung. Hier wurden die Angst-Bilder nicht sehr hoch mit der Emotion Angst bewertet, während gleichzeitig Interesse, Aggression, Ekel und Freude angegeben wurden.

Wir gehen also davon aus, dass beim Anblick des Angstbildes Nr. 7 verschiedene Emotionen empfunden wurden, die zu gemischten Mimik Pattern führten. Außerdem wurde in beiden Gruppen unter Placebo sowie Escitalopram beim Anblick dieser Bilder, die Angst auslösen sollten, keine Erregung des *M. corrugator supercilii*, dem Kennmuskel negativer Emotionen nach Dimberg (1986, 1987 u. 1990a) gemessen. Da sich die Zielemotion Angst nicht eindeutig in den Mimik Pattern wiederfinden lässt, ist es nicht sinnvoll aus den Ergebnissen Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirkung von Escitalopram zu ziehen oder eine Abhängigkeit vom 5-HTTLPR-Polymorphismus abzuleiten.

Angst-Bilder Nr. 12

ss-Genotyp-Gruppe

In den Mimik Pattern der ss-Genotyp-Gruppe zeigt sich unter Placebo eine fast vollständige mimischen Reaktion, die nach Schwartz et al. (1976) die Emotion Wut/ Aggression darstellt. Die Aktivitäten des *M. frontalis*, des *M. corrugator supercilii* und des *M. depressor anguli oris* sind signifikant erhöht. Diese Gruppe hat in der Differentiellen Affektskala bezogen auf die Angst-induzierenden Bilder mehr Aggression als Angst angegeben. Die Emotion „Aggression“ betreffend zeigte sich zudem ein Behandlungseffekt, in Form signifikant niedrigeren Bewertungen der Angst-Bilder mit Aggression unter Escitalopram versus Placebo. Dieser Behandlungseffekt scheint sich auch in den Mimik Pattern wiederzuspiegeln.

Des Weiteren ist die Aktivität des *M. levator labii* unter Placebo signifikant erhöht (nach Darwin, Ekman und Vrana (Darwin 1877; Ekman 1982; Vrana 1993) eine Ekelreaktion).

Unter Escitalopram zeigt sich in der ss-Genotyp-Gruppe beim Betrachten der Angst-Bilder Nr. 12 lediglich eine signifikante Aktivitätssteigerung des *M. corrugator supercilii*, als Ausdruck einer allgemein negativen Reaktion.

ll-Genotyp-Gruppe

Vergleichend dazu kann man in den Mimik Pattern der ll-Genotyp-Gruppe (Daten aus Dragoi, Dissertation 2012) als Reaktion auf das Bild Nr. 12 unter Placebo eine signifikant erhöhte Aktivität des M. corrugator supercilii sehen, was dafür spricht, dass die Gruppe eine negative Emotion empfindet. Es zeigt sich weiterhin eine Aktivitätssteigerung des M. frontalis auf Trendniveau. Nach Darwins Beobachtungen (1877) sind bei einer Angstreaktion vor allem der M. corrugator und der M. frontalis zusammen mit dem Platysma aktiv. Auch Ekman hat den M. frontalis, allerdings zusammen mit dem M. risorius als Kennmuskeln für eine Angstreaktion vorgeschlagen. Durch EMG-Untersuchungen belegt (Schwartz et al. 1976) wäre es eher einer Wut/ Aggression-Reaktion zuzuordnen, was wie oben schon erwähnt mit den subjektiven Bewertungen der Angstbilder übereinstimmen würde.

Demnach kann man hier eine mäßige Angstreaktion oder Aggression erkennen. Unter Escitalopram ist ebenfalls die Aktivität des M. corrugator supercilii signifikant erhöht, d.h. es zeigt sich auch eine allgemein negative Reaktion. Begleitet wird diese Reaktion in diesem Fall von einer Aktivitätssteigerung des M. risorius auf Trendniveau, in den Ergebnissen von Ekman (1989) und Hinkelmann (2010) an einer Angstreaktion beteiligt, und des Platysma, ebenfalls von Hinkelmann (2010) und von Darwin (1877) als an einer Angstreaktion beteiligter Muskel identifiziert.

Angst-Bilder Nr. 16

ss-Genotyp-Gruppe

Betrachtet man die Mimik Pattern der ss-Genotyp-Gruppe, die beim Anblick des Angst-Bildes Nr. 16 entstanden sind, erkennt man wie auch bei den Angst-Bildern Nr. 12 eine deutliche Wut/ Aggression-Reaktion nach Schwartz et al. (1976) mit signifikanten Aktivitätssteigerungen des M. frontalis, M. corrugator supercilii und des M. depressor anguli oris. Auch beim Betrachten dieser Bilder ergibt sich unter Escitalopram-Bedingungen nur noch eine allgemein negative Emotion, ausgedrückt in der signifikanten Erregung des M. corrugator supercilii. Hier haben wir also ebenfalls eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der subjektiven Bewertung.

Des Weiteren kann man unter Placebo wieder eine signifikante Aktivitätssteigerung des M. levator labii erkennen. Auch die Aktivität des M. orbicularis oculi zeigt sich signifikant

erhöht. Unter Escitalopram stellt sich dies nicht mehr dar. Unter Berücksichtigung dessen, dass unter Placebo die Aktivität einiger Gesichtsmuskeln, die nah beieinander liegen erhöht ist, kann man die Aktivitätssteigerung des M. levator labii und des M. orbicularis oculi hier als cross-talk-Artefakt beurteilen.

II-Genotyp-Gruppe

Schaut man sich im Vergleich die Mimik Pattern der Gruppe, die homozygot für das l-Allel ist an (Daten aus Dragoi, Dissertation 2012), sieht man als Reaktion auf das Angstbild Nr. 16 unter Placebo eine signifikante Aktivitätssteigerung des M. corrugator supercilii und eine Aktivitätssteigerung des M. frontalis auf Trendniveau. Nach Darwins Beobachtungen (1877) könnte dies ein Teil einer Angstreaktion darstellen. Durch EMG-Untersuchungen belegt (Schwartz et al. 1976) wäre es eher einer Wut/ Aggression-Reaktion zuzuordnen, was wie oben schon erwähnt mit den subjektiven Bewertungen die Angstbilder betreffend übereinstimmen würde. Unter Escitalopram stellt sich eine eindeutige Angstreaktion dar. Die Aktivität des M. corrugator supercilii ist signifikant und die des M. risorius und des Platysma auf Trendniveau erhöht.

Unter Escitalopram stellt sich insgesamt mehr Aktivität der Gesichtsmuskeln dar, weshalb wir die Aktivitätssteigerung des M. levator labii auf Trendniveau wieder als cross-talk-Artefakt bewerten.

Zusammenfassende Diskussion der EMG-Ergebnisse

Bei Betrachtung der Mimik-Pattern können wir rein deskriptiv Gruppenunterschiede erkennen:

Die Gruppe, die homozygot für das s-Allel ist, reagiert verglichen mit der Gruppe, die homozygot für das l-Allel ist, deutlicher mit der Emotion Trauer auf die Bilder der emotionalen Valenz Trauer. Dieses Ergebnis unterstützt unsere erste Hypothese, dass Individuen mit einer Homozygotie für das kurze 5HTTLPR-Gen (ss-Genotyp) eine höhere negative emotionale Reaktion beim Betrachten von Bildern mit negativem Inhalt zeigen, als Individuen mit einer Homozygotie für das lange Gen (ll-Genotyp).

Auf die Bilder mit der emotionalen Qualität Freude reagierten die Probanden der ss-Genotyp-Gruppe im Vergleich mit den Probanden der anderen Gruppe weniger mit Freude. Dieses Ergebnis haben wir nach der Studienlage nicht erwartet. Es unterstützt jedoch unsere These,

dass das l-Allel mit einem positiveren Wahrnehmen und Verarbeiten von Emotionen assoziiert ist.

In den Mimik-Pattern, die sich als Reaktion auf die Bilder Nr. 12 und Nr. 16 mit der emotionalen Qualität Angst darstellen, lässt sich in beiden Gruppen eher Aggression/ Wut als Angst erkennen. Diese Emotion ist in der s-Allel Gruppe deutlicher zu sehen. In der subjektiven Bewertung wurden die Angstbilder entsprechend von beiden Gruppen mit Aggression/ Wut bewertet. Auch wenn Aggression/ Wut nicht der Zielemotion entspricht, stellt sie eine negative Reaktion auf ein Bild negativer Valenz dar. Somit unterstützt dieses Ergebnis ebenfalls unsere erste Hypothese.

Beim Anblick der Angst-Bilder Nr. 7 haben die Probanden beider Gruppen nach Auswertung der Mimik-Pattern gelächelt. Unter Umständen erzeugen die Bilder Nr. 7 Angst, jedoch nicht genug um eine mimische Reaktion auszulösen. Möglicherweise wirkten die Bilder auf die Probanden im darauf folgenden Bewertungsprozess eher belustigend.

Behandlungseffekte lassen sich ebenfalls aus den Mimik Pattern beschreiben:

Eine schwache allgemein negative Reaktion der ll-Genotyp-Gruppe unter Placebo auf die Trauerbilder Nr. 14, ist in der Verumsituation nicht zu sehen. Im Vergleich dazu scheint die deutliche Trauerreaktion der ss-Genotyp-Gruppe unter Placebo vom Escitalopram unbeeinflusst zu sein.

Diesen Behandlungseffekt finden wir entsprechend in der subjektiven Bewertung der Trauerbilder beider Gruppen. Bei separater Betrachtung der Gruppen zeigt sich der Effekt allerdings nur in der l-Allel-Gruppe signifikant. Wir haben also einen Einfluss des Escitalopram nach Langzeiteinnahme auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von emotional beeinflussendem Material, der bei Individuen mit Homozygotie für das lange 5HTTLPR-Gen (ll-Genotyp) stärker zu sein scheint, als bei Individuen mit der Homozygotie für das kurze Gen. Somit unterstützt dieses Ergebnis unsere 2. Hypothese.

Die Effekte, die sich durch Escitalopram in den Mimik-Pattern beider Gruppen beim Betrachten der Bilder mit der emotionalen Valenz Freude ergeben, scheinen gegensätzlich. Bezüglich der Bilder Nr. 9 bewirkt das Escitalopram eine stärker ausgeprägte Freudereaktion, beim Betrachten der Bilder Nr. 19 scheint eine Freudereaktion durch Escitalopram abgeschwächt oder nicht mehr vorhanden zu sein. Die Literatur ist bezüglich eines SSRI-Effektes auf positive Reize kontrovers. In einigen Untersuchungen konnte ein Effekt einer einmaligen SSRI-Gabe bei gesunden Probanden im Sinne einer positiveren Wahrnehmung

positiver Stimuli nachgewiesen werden (Harmer 2003; Browning et al. 2007). In anderen ergab sich nach längerfristiger SSRI-Einnahme bei Gesunden kein Effekt (Knutson et al. 1998, Harmer et al. 2004 und 2006).

Als Reaktion auf die Angst-induzierenden Bilder Nr. 12 und Nr. 16 zeigte sich nur in den Mimik Pattern der l-Allel-Gruppe ein Behandlungseffekt bezüglich der Zielemotion Angst. Allerdings ist hier die Angst unter Escitalopram versus Placebo ausgeprägter, was dem Ergebnis der subjektiven Bewertung entgegengesetzt ist. Die Ratings der Angstbilder mit der emotionalen Qualität Angst waren in der ll-Genotyp-Gruppe unter Escitalopram versus Placebo signifikant niedriger. Auch vorangegangene Untersuchungen der SSRI-Wirkung auf Angst haben uneinheitliche und sogar entgegengesetzte Ergebnisse erbracht. Nach einmaliger SSRI-Gabe haben gesunde Probanden Angst stärker empfunden oder besser erkannt (Harmer 2003; Browning 2007). Eine 7-tägige Behandlung mit Escitalopram hat bei gesunden Probanden wiederum zu einer reduzierten Aufmerksamkeit gegenüber ängstlichen Gesichtern geführt (Murphy 2009), und eine 6 wöchige Einnahme von Escitalopram hat bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf eine durch CCK-4 künstlich ausgelöste Panikattacke gezeigt (Kellner et al. 2009). Nun wurden diese Untersuchungen anhand unterschiedlicher Methoden durchgeführt und haben somit möglicherweise verschiedene Angstphänomene gemessen (Angst versus Panik). Es macht daher vermutlich wenig Sinn, sie direkt miteinander zu vergleichen. Man könnte jedoch aus diesen und unseren diskrepanten Ergebnissen schlussfolgern, dass der Effekt, der die therapeutische Wirkung des Escitalopram bei Angsterkrankungen ausmacht, kein direkter ist, Escitalopram also keinen direkten Einfluss auf das Angst- oder Panikgefühl hat, wie die Studie von Kellner et al. (2009) bestätigt. Besonders nach Einmalgabe kann Escitalopram das Angstgefühl sogar steigern, wie es Harmer (2003) und Browning (2007) nachgewiesen haben. Vielleicht steigert auch eine längerfristige Einnahme von Escitalopram die direkte Angstreaktion wie es sich in unseren Untersuchungen in den EMG-Messungen darstellt, hat jedoch einen positiven Effekt auf die Bewertung und Verarbeitung negativer Emotionen, was dazu führen könnte, dass bei der subjektiven Bewertung der selben Bilder der Effekt auf die Emotion Angst genau in die entgegengesetzte Richtung geht, da der subjektiven Bewertung ein kognitiver Prozess vorangeht. Somit würden unsere Ergebnisse gerade weil sie nicht einheitlich sind, die These unterstützen, dass der therapeutische Effekt von Escitalopram mit der positiven Wirkung auf

die fehlerhafte Verarbeitung vermeintlich bedrohlicher Reize bei Patienten mit Angsterkrankungen zu erklären ist.

In den Mimik Pattern beider Gruppen lässt sich als Reaktion auf die Angstbilder Nr. 12 und Nr. 16 deutlich die Emotion Aggression/ Wut erkennen, die sich unter Escitalopram schwächer darstellt. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen der subjektiven Bewertung der Angst-Bilder, die von beiden Gruppen mit Aggression/ Wut bewertet wurden, unter Escitalopram versus Placebo signifikant niedriger. Hier zeigt sich ein Escitalopram-Effekt auf eine Emotion, die nicht der Zielemotion entspricht. Es handelt sich jedoch um eine negative Emotion als Reaktion auf einen negativen Stimulus, und diese Reaktion stellt sich unter Escitalopram schwächer dar. Somit lässt sich mit diesem Ergebnis ebenfalls unsere zweite Hypothese unterstützen. Die Tatsache, dass die Probanden beider Gruppen beim Anblick der Angst-induzierenden Bilder Nr. 12 und Nr. 16 eine mimische Reaktion der Aggression/ Wut zeigten, lässt sich unter Umständen in Folgendem erklären: Dimberg und andere Emotionsforscher haben nachgewiesen, dass eine mögliche Reaktion auf einen anderen Menschen, der eine Emotion ausdrückt, die Imitation sein kann (Dimberg 1982 und 1989, Dimberg und Karlsson 1997, Kappas et al. 1992, McIntosh 2006). Für das Phänomen, dass Menschen andere Menschen unbewusst nachahmen, wurde der Begriff Mimikry aus der Biologie übernommen. Die vier verschiedenen Bilder, die unter der Nr. 12 und der Nr. 16 gezeigt wurden, ähneln sich hinsichtlich des Inhaltes, indem sie alle einen gewaltsamen Überfall zeigen. Beim Anblick dieser Bilder sieht man zwei Menschen, einen aggressiven Täter und ein Opfer. Möglicherweise haben die Probanden unbewusst die Aggression des Täters imitiert. Weitere Erklärungsversuche finden sich im Abschnitt Diskussion der subjektiven Bewertung der Bilder.

Das Gesichts-EMG

Bezüglich der Gesichts-EMG-Methode ist erwähnenswert, dass wir ausschließlich männliche Individuen untersucht haben. Laut der Studien von Schwatz et al. (1980), Buck et al. (1972) und Dimberg und Lundquist (1988) zeigen Frauen im Gesichts-EMG stärker ausgeprägte Reaktionen als Männer. So wäre die Durchführung einer solchen Studie mit weiblichen Probanden empfehlenswert.

4.4 Subjektive Bewertung der Bilder

In beiden Gruppen (ss-Genotyp-Gruppe und ll-Genotyp-Gruppe mit Werten aus der Arbeit von Laura Dragoi 2012) sehen wir keinen Effekt von Escitalopram auf die Bewertung von positiven und neutralen Bildern jedoch einen Behandlungseffekt mit niedrigeren Bewertungen negativer Valenz der Trauer- und Angst-induzierenden Bilder. Außerdem wurden diese Bilder unabhängig vom Genotyp unter Escitalopram versus Placebo signifikant niedriger mit Aggression bewertet.

Eine Interaktion zwischen Behandlung und Genotyp stellte sich nicht dar.

Wir haben also, unseren Erwartungen entsprechend, einen Effekt der langfristigen Escitalopram-Einnahme auf die Verarbeitung negativer Emotionen in Form einer geringeren negativen Bewertung oder einer subjektiv geringeren negativen Empfindung durch visuell negative Stimuli. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten vorangegangener Untersuchungen von Knutson et al. (1998) und Harmer et al. (2004 und 2006) überein. Im Gegensatz dazu haben Studien, in denen der Effekt einer einmaligen SSRI-Gabe bei gesunden Probanden untersucht wurde, ergeben, dass auch positive Stimuli stärker positiv empfunden wurden (Harmer 2003; Browning et al. 2007). Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse, abhängig von der Länge der SSRI-Einnahme, könnten neuroadaptive Veränderungen nach längerfristiger SSRI-Einnahme sein, wie die Down-Regulation des postsynaptischen 5-HT-Rezeptors (Frazer und Benmansour 2002, Manji et al. 2003). Um die Ergebnisse von Harmer 2003 und Browning et al. 2007 mit unseren vergleichen zu können, hätten wir zusätzlich am ersten Tag der Behandlung eine Untersuchung durchführen müssen.

Auch bezogen auf angstinduzierende Stimuli hatten Studien, die den Effekt einer SSRI-Einmalgabe bei gesunden Probanden untersuchten, ein anderes Ergebnis als wir in der subjektiven Bewertung der Angst induzierenden Bilder nach langfristiger Escitaloprameinnahme. Die Emotion Angst wurde nach akuter SSRI-Gabe stärker empfunden oder besser erkannt (Harmer 2003; Browning 2007). Das könnte bedeuten, dass bezogen auf die Verarbeitung oder Empfindung der Emotion Angst gegensätzliche Wirkeffekte von Escitalopram abhängig von der Dauer der Behandlung existieren. Auch klinisch zeigt sich bei Angstpatienten am Anfang der Behandlung mit einem SSRI eine Zunahme der Angstsymptome/ Panikattacken. Nach einigen Wochen jedoch wirken SSRI zuverlässig gegen diese (Boyer und Feighner 1992, Feighner und Boyer 1991, Goldstein und Goodnick 1998, Gorman et al. 1987, Masand und Gupta 1999). Hier könnten ebenfalls neuroadaptive

Veränderungen nach längerfristiger Therapie mit SSRI, wie die Down-Regulation des 5-HT-Rezeptors (Frazer und Benmansour 2002, Manji et al. 2003) eine Rolle spielen.

Es gibt jedoch auch andere Interpretationsmöglichkeiten: Um den genauen Wirkmechanismus von Escitalopram bei Angsterkrankungen zu verstehen, wurden Untersuchungen des Effektes von Escitalopram auf die Emotion Angst an gesunden Probanden durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein Effekt einer sechswöchigen Vorbehandlung mit Escitalopram auf direkt ausgelöste Panik mittels CCK-4-Injektion bei Gesunden (Kellner 2009). Bei Patienten mit einer Panikstörung hingegen wurden Angstsymptome, ausgelöst durch CCK-4-Gabe, nach SSRI-Vorbehandlung versus Placebo als weniger intensiv empfunden (Shlik et al., 1997; van Megen et al., 1997). Murphy gelang es nachzuweisen (Murphy SE 2009), dass eine Citalopram-Behandlung über 7 Tage bei gesunden Probanden zu einer reduzierten Aufmerksamkeit gegenüber ängstlichen Gesichtern führt.

Moderne Modelle der kognitiven Psychologie betonen die Rolle einer fehlerhaften Verarbeitung vermeintlich bedrohlicher Reize bei der Ätiologie oder Aufrechterhaltung von Angsterkrankungen (Beck et al. 1985, Eysenck 1992 u. 1997, MacLeod et al. 2004, Mogg u. Bradley 1998). Nach unseren und den erwähnten Ergebnissen anderer Studien könnte man schlussfolgern, dass SSRI bei Angsterkrankungen nicht direkt auf das Angst- oder Panikgefühl wirken, sondern auf die Aufmerksamkeit für bedrohliche Reize, sowie die Bewertung dieser in eine positivere Richtung. Nach dieser Theorie würden SSRI bei Patienten mit Angsterkrankungen eine positive Wirkung auf die fehlerhafte Verarbeitung vermeintlich bedrohlicher Reize haben und somit den Ursprung der Angstsymptome therapieren.

Ähnlich könnte man den therapeutischen Effekt von SSRI bei Depressionen erklären. SSRI haben nach Einmalgabe keinen nachgewiesenen Effekt auf die Stimmung (Harmer et al. 2003), auch bei depressiven Patienten (Frazer u. Benmansour 2002). Nach längerfristiger Einnahme haben sie bei depressiven Patienten einen nachgewiesenen therapeutischen Effekt auf die Symptome der Depression und damit verbessert sich auch die Stimmung (Frazer u. Benmansour 2002). Bei gesunden Probanden konnten wir auch nach längerfristiger SSRI-Einnahme keinen Effekt auf die Stimmung nachweisen, was sich mit der bisherigen Studienlage (Harmer et al. 2004) deckt. Allerdings haben wir eine signifikante Wirkung einer längerfristigen Einnahme von Escitalopram auf die Bewertung oder Verarbeitung negativer Reize in eine positivere Richtung bei Gesunden nachgewiesen. Diese Wirkung kann ebenfalls von vorangegangenen Untersuchungen an gesunden Probanden bestätigt werden (Knutson et al. 1998; Harmer et al. 2004 und 2006). Es gibt andere Untersuchungen, in denen dieser

Effekt auch schon nach einer Einmalgabe von SSRI auftritt (Harmer et al. 2003; Browning et al. 2007).

Hiernach könnte man meinen, dass die therapeutische Wirkung von SSRI bei depressiven Patienten ähnlich wie bei Angsterkrankungen über einen Umweg auf die Symptome wirkt, d.h. dass SSRI nicht direkt die herabgesetzte Stimmung verbessert, sondern eine Wirkung auf die in dieser Patientengruppe vermutete fehlerhafte Bewertung und Verarbeitung negativer Reize (Beck 1978) hat.

Ebenfalls ist es möglich, dass sich der Effekt von SSRI bei psychisch Kranken, aufgrund des in dieser Patientengruppe (im Gegensatz zu Gesunden) vermuteten veränderten serotonergen Systems, anders darstellt.

Bei moderater Effektgröße trotz kleiner Gruppengröße und wegen der Tatsache, dass vorangegangene Studien Unterschiede in der SSRI Wirkung abhängig vom Genotyp gezeigt haben (Yu et al. 2002; Aries et al. 2003), analysierten wir Unterschiede der Escitalopram-Wirkung in jeder Gruppe separiert. So wurden Behandlungseffekte in der Gruppe des ll-Genotyps für Trauer ($F(1,13) = 5,35; p = 0,038$) und Angst ($F(1,13) = 6,63; p = 0,023$) (Dragoi, Dissertation 2012), aber nicht in der von uns untersuchten Gruppe des ss-Genotyps (Trauer: $F(1,14)=2,68; p=0,123$; Angst: $F(1,14)=1,86; p=0,194$) gefunden.

Dieses Ergebnis spricht für unsere Annahme, dass l-Allel-Träger besser auf eine Wirkung der SSRI ansprechen, wie auch in anderen Studien gezeigt wurde (Yu et al. 2002, Arias et al. 2003, Taylor et al. 2010). Dies wurde bisher einheitlich mit der vom l-Allel abhängig höheren Dichte der Serotonintransporter (abgekürzt: SERT), dem Wirkort der SSRI, in Zusammenhang gebracht. Das schlechtere Ansprechen der s-Allel-Träger wäre ein denkbarer Grund für die relativ hohe Zahl der Non-Responder bei depressiven Patienten, bei denen die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer keine therapeutische Wirkung zeigen. SSRI sind nur bei etwa 67% der Patienten, die aufgrund einer Major Depression damit behandelt werden, effektiv (Conti et al. 1988, De Wilde et al. 1983, Dick and Ferrero 1983, Guelfiet al. 1987, Martin et al. 1987, Stokes 1993).

Es gibt verschiedene mögliche Gründe, warum die Bilder mit negativem Inhalt, die Trauer und Angst induzieren sollten in beiden Gruppen subjektiv angegeben auch Aggression auslösten:

Zum einen wurden die Bilder, die zur Induktion der negativen Emotionen Trauer und Angst gezeigt wurden, aus dem International Affective Picture System (IAPS) ausgewählt. Das IAPS beinhaltet 480 farbige Fotografien, die 1993 von der Arbeitsgruppe um Lang in den USA zum Hervorrufen von Emotionen dimensional in Valenz, Erregung und Dominanz validiert wurden (Lang et al. 1993). Die Zuordnung zu bestimmten Emotionen wurde nicht direkt validiert. Somit ist es möglich, dass Bilder des IAPS, die bestimmte negative Emotionen hervorrufen sollen, wie z.B. Trauer, ebenso andere negative Emotionen, wie z.B. Aggression auslösen können.

Des Weiteren können verschiedene Reaktionen auf emotionsauslösende Bilder auf kulturelle Unterschiede zurückzuführen sein. Barke et al. veröffentlichte 2012 die Ergebnisse ihrer Untersuchungen bezüglich der Bewertung von 298 Bildern des IAPS von deutschen Probanden (Barke et al. 2012). Sie kam zu dem Schluss, dass es notwendig ist, länderspezifische Unterschiede zu berücksichtigen, wenn man emotionsauslösende Bilder des IAPS verwendet, denn es ergaben sich kulturelle Unterschiede bezüglich dimensionaler sowie kategorischer Bewertungen der Bilder.

Um mit Wut oder Aggression zu reagieren bedarf es einer Konfrontation mit Ungerechtigkeit oder Frustration (Spielberger et al. 1983, Ramirez et al. 2001). Nach den Untersuchungen der Vorstellungen von Kindern über Gründe für Wut und Trauer (Levine 1995) ergab sich, dass Wut entsteht, wenn der Auslöser als absichtlich, vermeidbar oder ungerecht, wenn Werte kompromittiert, Versprechen nicht eingehalten und Erwartungen nicht erfüllt werden, Regeln gebrochen und persönlicher Frieden oder Rechte begrenzt werden. In den IAPS-Bildern, die in dieser Studie zur Induktion von Angst und Trauer gezeigt wurden, lässt sich jeweils mindestens einer dieser Aspekte wiederfinden.

Bezüglich der Emotion Aggression zeigt sich ein Behandlungseffekt in Form niedrigerer Ratings durch Escitalopram. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Knutson et al. (1998). Ihm gelang es durch eine Gabe von Paroxetin über 28 Tage bei gesunden Probanden generell weniger Feindseligkeit und eine erhöhte Kooperationsbereitschaft nachzuweisen. Andersherum gibt es Untersuchungen, in denen eine erniedrigte serotonerge Funktion mit aggressivem Verhalten assoziiert ist (Brown und Linoilla 1990; Coccaro et al. 1989; Coccaro 1992; Mehlman et al. 1994; Siever und Trestman 1993). Coccaro et al. (1990) konnte bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen eine Assoziation zwischen der Behandlung mit Fluoxetin und einer Abnahme von klinisch objektiv erhobenen und subjektiv berichteten

impulsiv-aggressivem Verhalten nachweisen. Zu entsprechenden Ergebnissen kam die gleiche Arbeitsgruppe bezüglich einer Behandlung mit Sertralin (Kavoussi et al. 1994).

Fava et al. (1993) untersuchte die Wirkung von Fluoxetin auf Wutanfälle bei depressiven Patienten. Nach 8 Wochen Behandlung mit Fluoxetin traten die Wutanfälle, die die Patienten vorher mit Tachykardie, Schweißausbruch und einem Gefühl von Kontrollverlust überkamen, bei einem Großteil der Patienten nicht mehr auf.

SSRI scheinen einen deutlich positiven Effekt auf die Verarbeitung aggressiver Affekte zu haben. Carver et al. versuchte in einem Review (2008) auf der Basis von Ergebnissen, die sich mittels neurobiologischer und molekulargenetischer Untersuchungen mit den Grundlagen für depressive Erkrankungen beschäftigten, ein Erklärungsmodell für Depressionen zu entwickeln. Hier wird eine niedrige serotonerge Funktion, wie sie bei depressiven Patienten vorhanden sei, als ein Marker für Defizite in exekutiven Kontrollprozessen postuliert. Diese exekutiven Kontrollprozesse inhibieren Einflüsse einer niedrigen zentralen Ebene auf das Verhalten. Als Schlussfolgerung daraus wird angenommen, dass Menschen mit einer niedrigen serotonergen Funktion besonders impulsiv auf affektive Stimmungen reagieren, was allerdings verschiedene Effekte auf das Verhalten haben kann. Denn welches Verhalten dann letztendlich wirklich folgt, hängt von vielen anderen Aspekten der Persönlichkeit ab. In den meisten Fällen führe ein Mangel an exekutiver Kontrolle zu impulsivem Verhalten und zu externalisierenden Erkrankungen. Bei depressiven Patienten hingegen führe es eher zu einer Untätigkeit, jedoch in diesem Zusammenhang einer „impulsiven“ Untätigkeit und dadurch zu einer Absorption negativer Emotionen. Vor dem Hintergrund dieses theoretischen Zusammenhanges, wäre auch der positive Effekt von SSRI auf aggressive Affekte ein weiterer Beitrag der therapeutischen Wirkung bei depressiven Erkrankungen.

Betrachtet man die genetisch unterschiedlichen Gruppen bzgl. der Emotion Aggression beim Ansehen der Trauerbilder für sich, zeigt sich allerdings hier nur ein signifikanter Effekt in der Gruppe des ss-Genotyps und nicht in der Gruppe des ll-Genotyps (Werte aus der Arbeit von Dragoi 2015). Bzgl. der Emotion Aggression beim Ansehen der Angstbilder ist ebenfalls die Gruppe des ss-Genotyps für den signifikanten Behandlungseffekt verantwortlich. D.h. wir haben mit dem Behandlungseffekt von Escitalopram bezüglich der Emotionen Trauer und Angst, der sich nur in der Gruppe zeigt, die homozygot für das l-Allel ist, und dem Behandlungseffekt von Escitalopram bezüglich der Emotion Aggression, der sich nur bei den s-Allel-Trägern zeigt, widersprüchliche Ergebnisse im Rahmen des 5-HTTLPR-Polymorphismus. Erwartet haben wir in Analogie zu erwähnten Ergebnissen vorangegangener

Studien einen deutlicheren Effekt von Escitalopram bei den l-Allel-Trägern. Allerdings gibt es bisher keine Studien, in denen der Effekt von Escitalopram auf die Emotion Aggression in Abhängigkeit des 5-HTTLPR-Polymorphismus bei gesunden Probanden untersucht wurde. Es wäre interessant zu klären, ob in dem Zusammenhang das s-Allel mit einem besseren Ansprechen assoziiert ist. Auch physiologisch ließe sich dieser Zusammenhang nicht mit dem bisherigen Modell für das bessere Ansprechen der l-Allel-Träger auf eine Therapie mit SSRI, nämlich durch die höhere SERT-Dichte bei diesen, erklären.

4.5 Gesichtererkennungstest

Die s-Allel-Gruppe zeigte mittels t-Test keinen signifikanten Unterschied im Erkennen von Emotionen ausdrückenden Gesichtern unter Placebo versus Escitalopram.

Unter Hinzunahme der Daten von Dragoi (Dissertation 2012) ergab sich allerdings eine Genotyp-Behandlung-Interaktion im Trendbereich ($F=3,16$; $p=0,09$). Die Interaktion resultiert aus einem marginalen Behandlungseffekt in der Gruppe des ll-Genotyps ($F(1,13) = 3,23$; $p = 0,1$). In dieser Gruppe wurden unter Escitalopram, wie in der Dissertation von Dragoi (2012) dargestellt und diskutiert, bei der Zuordnung der präsentierten Gesichter zu der richtigen Emotion weniger Fehler gemacht als unter Placebo.

Unsere Berechnungen zeigen bei niedriger Teilnehmerzahl keine Signifikanz. Aufgrund dessen konnten wir die Fehler nicht in falsch identifizierte negative oder positive Gesichter differenzieren. So ist hier keine Aussage über einen Unterschied der Gruppen bezüglich der Erkennung eher positiver oder negativer Gesichter zu machen. Rein deskriptiv scheinen jedoch die Probanden mit Homozygotie für das s-Allel insgesamt erfolgreicher beim richtigen Erkennen der Emotion gewesen zu sein. Dieser kleine Effekt müsste anhand einer größeren Stichprobe validiert werden. Möglicherweise steht dieser Effekt im Zusammenhang mit den häufiger vorkommenden ängstlichen Persönlichkeitszügen, die mit dem s-Allel assoziiert werden (Greenberg et al. 2000, Lesch et al. 1996; Mazzanti et al. 1998) und damit eine höhere Aufmerksamkeit für negative oder bedrohliche Signale bewirken.

Interessanterweise verbesserte sich die ll-Gruppe unter SSRI in der Fähigkeit Gesichter zu erkennen im Gegensatz zur ss-Gruppe. Diese, sich in einem Trend darstellende Genotyp-Behandlung-Interaktion würde unsere 2. Hypothese unterstützen, dass sich ein Escitalopram-Effekt stärker bei Individuen mit Homozygotie für das lange 5HTTLPR-Gen zeigt. Auch

dieses Ergebnis müsste in einer weiterführenden Studie mit einer größeren Stichprobe validiert werden.

Tranter et al. beschreibt bei gesunden Probanden (2009) eine Zunahme der Fehlerfreiheit beim Erkennen von negativen und positiven Gesichtsausdrücken nach 2 Wochen SSRI-Einnahme. Er untersuchte allerdings nicht bezüglich des 5-HTTLPR Polymorphismus.

4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man anhand der Ergebnisse, vor dem Hintergrund der Studienlage, den Zusammenhang zwischen dem s-Allel und dem schlechteren Ansprechen auf eine Therapie mit SSRI im Falle einer depressiven Erkrankung (Yu et al. 2002, Arias et al. 2003) erklären. Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass auch bei gesunden Probanden die Wirkung eines SSRI, im Sinne einer in Richtung positiver Emotionen verschobenen Wahrnehmung und Verarbeitung von negativen Emotionen, assoziiert ist mit dem l-Allel.

Diese positive Wirkung auf die Emotionsverarbeitung, die nach den Ergebnissen anderer Studien auch schon nach einer Einmalgabe eines SSRI bei gesunden Probanden messbar ist (Harmer et al. 2002 u. 2003, Kemp et al. 2004, Browning et al. 2007) sowie unser Ergebnis, dass Escitalopram bei gesunden jungen Männern auch nach Langzeiteinnahme keine messbare Wirkung auf die Stimmung und die allgemeine Befindlichkeit hat, unterstützt eine These von Harmer, die sie in einem Review von 2009 (Harmer et al. 2009a) ausführlich diskutiert. Danach sei der sofort messbare Effekt von SSRI auf die Emotionsverarbeitung für die antidepressive Wirkung und damit die Verbesserung der Stimmung und der allgemeinen Befindlichkeit, die bei depressiven Patienten erst nach längerfristiger Einnahme eines SSRI gemessen werden kann, verantwortlich.

Nach unseren Ergebnissen liegt es nahe, dass das Nichtansprechen einiger depressiver Patienten auf SSRI nicht nur wie Harmer et al. (2009a) vorgeschlagen hat, mit einer ungünstigen zwischenmenschlichen Umgebung oder einer schon lange und dadurch therapieresistenteren negativen Haltung der Patienten im Zusammenhang steht. Es könnte nach unseren Resultaten auch mit dem s-Allel bezüglich des 5HTTLPR-Polymorphismus assoziiert sein.

Über eine initiale Beeinflussung der Emotionswahrnehmung- und Verarbeitung durch Escitalopram, könnte man auch den therapeutischen Effekt bei Angsterkrankungen erklären (Harmer et al. 2009a). Diese nachgewiesene therapeutische Wirkung von SSRI wäre nach

unseren sowie anderen publizierten Ergebnissen nicht durch einen direkten Einfluss auf das Angstgefühl zu begründen. Im Gegenteil bewirkt Escitalopram nach kurzfristiger Gabe sogar eine Zunahme von Angstreaktionen bei Gesunden (Harmer 2003) und auch bei Angstpatienten stellt sich am Anfang der Behandlung mit einem SSRI eine Zunahme der Angstsymptome/ Panikattacken dar, auch wenn es nach einigen Wochen zu einem Behandlungserfolg kommt (Boyer und Feighner 1992, Feighner und Boyer 1991, Goldstein und Goodnick 1998, Gorman et al. 1987, Masand und Gupta 1999).

Vielmehr könnte die positive Wirkung auf die Wahrnehmung und Verarbeitung negativer und bedrohlicher Reize über eine gewisse Zeit zu besseren Erfahrungen führen. Es wäre denkbar, dass die positiveren Bewertungen von angstinduzierendem Material darauf folgend die wirklich bewusst empfundene Angst herabsetzen.

5. Zusammenfassung

Wir untersuchten die Wirkung der langfristigen Einnahme von Escitalopram auf die kognitive Leistung, die Emotionsverarbeitung sowie die Stimmung von 15 gesunden männlichen Probanden, die bezüglich des 5-HTTLPR-Polymorphismus homozygot für das s-Allel vorcharakterisiert waren und verglichen unsere Ergebnisse mit den Daten der Untersuchung von 14 gesunden männlichen Probanden, die homozygot für das l-Allel waren (Dragoi, Dissertation 2012).

Es zeigte sich keine Escitalopram-Wirkung und keine Abhängigkeit im Sinne des 5-HTTLPR-Polymorphismus in Bezug auf die Stimmung sowie das Kurz- und Langzeitgedächtnis, die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie die geteilte Aufmerksamkeit von gesunden männlichen Probanden.

Die Emotionsverarbeitung wurde wie erwartet von der langfristigen Escitaloprameinnahme sowie durch den 5-HTTLPR-Polymorphismus beeinflusst.

Es fand sich ein signifikanter Behandlungs-Effekt in der subjektiven Bewertung emotionsinduzierender Bilder im Sinne von weniger negativer Bewertung von Trauer- und Angst-induzierenden Bildern über beide Gruppen hinweg. Dieser Escitaloprameffekt wurde von der ll-Gruppe getrieben. Die Genotyp mal Behandlungs-Interaktion war jedoch nicht signifikant. In der post-hoc Analyse zeigte sich der Behandlungs-Effekt allerdings nur in der ll-Genotyp-Gruppe signifikant (siehe Dragoi 2012).

Bezüglich der objektiven Reaktion auf emotions-induzierende Bilder, gemessen durch Gesichts-EMG, präsentierte die Gruppe, die homozygot für das s-Allel ist, deutlichere negative und weniger deutliche positive Reaktionen. Der Einfluß von Escitalopram auf die Mimik in Form von allgemein positiveren oder weniger negativen emotionalen Reaktionen war stärker in der ll-Genotyp-Gruppe erkennbar.

Unsere Ergebnisse sind in Einklang zu bringen mit der Hypothese, dass Escitalopram, abhängig vom Genotyp bezüglich des 5-HTTLPR-Polymorphismus, die Prozessierung negativer Emotionen positiv moduliert. Sie unterstützen somit die These, dass der therapeutische Effekt von SSRI auf einer Modulation der Emotionsverarbeitung beruht und die Verbesserung der Stimmung sowie kognitiver Leistungen bei depressiven Patienten nach längerfristiger Therapie mit SSRI eine Folge davon sein könnte.

Außerdem scheint die Wirkung des Escitalopram abhängig vom s-Allel schwächer zu sein. Dies könnte zur Klärung des Problems des nicht unbedeutenden Teils der Non-Responder, depressive Patienten, bei denen die Therapie mit SSRI keine Wirkung zeigt, beitragen.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ad	Activation Density
ATD	Acute Tryptophan Depletion
ATPase	Adenosintriphosphatase
bp	Basenpaare
EMFACS	Emotional Facial Action Coding System
EMG	Elektromyographie
engl.	englisch
FACS	Facial Action Coding System
5-HT	5-Hydroxytryptophan = Serotonin
5-HTT	5-Hydroxytryptophantransporter = Serotonintransporter
5-HTTLPR	5-Hydroxytryptophantransporter-Promoter
K ⁺	Kalium-Ionen
l	long
Na ⁺	Natrium-Ionen
s	short
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
Tab.	Tabelle

7. Literaturverzeichnis

Altman HJ, Normile HJ (1988) What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiol Aging*. 1988 Sep-Dec;9(5-6):627-38

Arias B, Catalán R, Gastó C, Gutiérrez B, Fanalás L (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. *Journal of Clinical Psychopharmacology* Vol.23:563–667

Averill JR (1994) The Eyes of the Beholder. In: Ekman P. und Davidson RJ. The nature of emotion. Fundamental questions. Oxford University Press:7–14

Ball D, Hill L, Freeman B, Eley TC, Strelau J, Riemann R, Spinath FM, Angleitner A, Plomin R (1997) The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport* 8(5):1301–4

Bammer G (1982) Pharmacological investigation of neurotransmitter involved in passive avoidance responding: a review and some new results. *Neurosci Biobehav Rev* 6:247–296

Barke A, Stahl J, Kröner-Herwig B (2012) Identifying a subset of fear-evoking pictures from the IAPS on the basis of dimensional and categorical ratings for a German sample. *J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat.* 43:565–572

Battaglia M, Ogliari A, Zanoni A, Citterio A, Pozzoli U., Giorda R, maffei C, Marino C (2005) Influence of the serotonin transporter promoter gene and shyness on children's cerebral responses to facial expression. *Arch Gen Psychiatry* 62:85–94

Beck AT (1979) Das kognitive Modell der Depression. S. 41-51 in: *Kognitive Therapie der Depression*. Hautzinger M (Hrsg.). Übers. von Bronder G u. Stein. 3. Überarbeitete Aufl. Weinheim: Psychologie-Verlags-Union, 1992

Beck AT, Emery G, Greenberg R (1985). *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. New York : Basic

Biggio G, Fadda F, Fanni P, Tagliamonte A, Gessa G (1974) Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5 hydroxyindolacetic by a tryptophan-free diet. *Life Sci* 14:1321–1329

Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E (2000) Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 157:729–736

Borg J, Henningsson S, Saijo T, Inoue M, Bah J, Westberg L, Lundberg J, Jovanovic H, Andrée B, Nordstrom AL, Halldin C, Eriksson E, Farde L (2009) Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1A receptor binding in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 Jul;12(6):783-92

Boyer WF, Feighner JP (1992): An overview of paroxetine. *J Clin Psychiatry* 53(suppl):3–6

Browning M, Reid C, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ (2007) A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *J Psychopharmacology* 21(7):684–690

Buck R, Savin V, Miller R, Caul W (1972) Communication of affect through facial expressions in humans. *Journal of Personality and social Psychology* 23:362–371

Cacioppo JT, Petty RE, Losch ME, Kim HS (1986) Elektromyographic activity over facial muscle regions can differentiate the valence and intensity of affective reactions, *Journal of Personality and Social Psychology* Vol. 50, No. 2:260–268

Carpenter LL, Anderson GM, Pelton GH, Gudin JA, Kirwin PD, Price LH, Heninger GR, McDougale CJ (1998) Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology* 19:26–35

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* Vol. 301:386–389

Champoux M, Bennett A, Lesch K-P, Heils A, Nielsen DA, Higley JD, Suomi SJ. (1999) Serotonin transporter gene polymorphism and neurobehavioral development in rhesus monkey neonates. *Soc Neurosci Abstr* 25:32.12

Chan SW, Goodwin GM, Harmer CJ (2007) Highly neurotic never-depressed students have negative biases in information processing. *Psychol med* 37:1281–1291

Chartrand TL, Bargh JA (1999) The chameleon effect: The perception-behaviour link and social interaction. *Journal of Personality and Social Psychology* 76:893–910

Conti, L., Dell’Osso, L., Re, F., Musetti, L., Cassano, G.B., (1988) Fluvoxamine melate: double-blind clinical trial vs. placebo in hospitalized depressed patients. *Curr. Ther. Res.* 43:480– 648.

Darwin C (1877) *Der Ausdruck der Gemüthsbewegungen bei den Menschen und den Thieren.* Aus dem Engl. Übers. Von J. Victor Carus. Stuttgart: Schweizerbart

Dearing KF, Gotlib IH (2008) Interpretation of ambiguous information in girls at risk for depression. *J Abnorm Child Psychol* 37:79–91

De Wilde, J.E., Mertens, C., Wakelin, J.S., (1983) Clinical trials of fluvoxamine vs. chlorimipramine with single and three times daily dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15: 427–431

Dick, P., Ferrero, E., 1983. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15, S. 419– 425

Dimberg U (1982) Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology* 19:643–647

Dimberg U (1989) Facial expressions and emotional reactions: A psychobiological analysis of human social behavior. In H. L. Wagner (Ed.), *Social psychophysiology and emotion: Theorie and clinical applications* (vol. 36). London: John Wiley and Sons

Dimberg U (1986) Facial reactions to fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Biol Psychol* 23:153-161

Dimberg U (1987) Facial reactions, autonomic activity and experienced emotion: a three component model of emotional conditioning. *Biol Psychol* 24:105-122

Dimberg U (1988) Facial electromyography and the experience of emotion. *Journal of Psychology* 3:277– 282

Dimberg (1990a) Facial reactions to fear relevant-stimuli for subjects high and low to specific fear. *Scandinavian Journal of Psychology* 31:65– 69

Dimberg U (1990b). Facial electromyographic reactions and autonomic activity to auditory stimuli. *Biol Psychol*, 31(2), S.137-47

Dimberg U (1990c) Facial electromyography and emotional reactions. *Psychophysiology*, 27(5), S.481-94

Dimberg U und Lundquist LO (1988) Facial reactions to facial expressions: Sex differences. *Psychophysiology* 25:442– 443

Dimberg U und Thell S (1988) Facial electromyography, fear relevant and the experience of stimuli. *Journal of Psychophysiology* 2:213–219

Dimberg U und Karlsson B (1997) Facial reactions to different emotionally relevant stimuli. *Skandinavian Journal of Psychology* 38:297–303

Dimberg U und Thunberg M (1998). Rapid facial reactions to emotional facial expressions. *Scand J Psychol*, 39(1), S.39–45

Drueke B, Baetz J, Boecker M, Moeller O, Hiemke C, Gründer G, Gauggel S (2009) Differential effects of escitalopram on attention: a placebo-controlled, double-blind cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Dec;207(2):213–223

Duchenne GB (1959). *Physiology of motion: Demonstrated by means of electrical stimulation and clinical observation and applied to the study of paralysis and deformities* (E. Kaplan, Trans &Ed.). Philadelphia: J.B. Lippincott Company. (Original work published in 1867)

Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH (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):224–6

Eichhammer P, Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Frick U, Hajak G (2003) Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter reuptake inhibitor (SSRI). *Psychopharmacology (Berl)*. 166:294–297

Eysenck MW (1992). *Anxiety: the Cognitive Perspective*. London: Lawrence Erlbaum Associates

Eysenck MW (1997). *Anxiety and Cognition*. London: Lawrence Erlbaum Associates

Ekman P (1971) *Universals and Cultural Differences in Facial Expression of Emotion*. Nebraska Symposium on Motivation

Ekman P, Levenson RW, Friesen WV (1983) Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science* 221(4616):1208–1210

Ekman P (1982) *Emotion in the human face*. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press

Ekman P (1992) Facial expression of emotion: New Findings, New Questions, *Psychological Science* Vol. 3:34–3

Ekman P (1994) strong evidence for universals in facial expressions: a reply to Russell's mistaken critique. *Psychol. Bull* 115(2):268–87

Ekman P and Friesen WV (1982) Felt, False, and Miserable Smile. *Journal of Nonverbal Behaviour*, 6(4), S.238–253

Ekman P und Friesen WV (1976) *Pictures of facial affect*. Palo Alto, Calif, Consulting Psychologists Press

Ekman P und Friesen WV (1978) *Facial Action Coding System*, Palo Alto: CA: Consulting Psychologist Press.

Feighner JP, Boyer WF (1991):

Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: The Clinical use of Citalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline. New York: John Wiley & Sons

Flood JF, Cherkin A (1987) Fluoxetine enhances memory processing in mice. *Psychopharmacology* 93:36–43

Forth W, Henschler D, Rummel W (2001) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer 8. Auflage

Frazer A, Benmansour S (2002) Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*; 7 (suppl. 1): S23–8

Fridlund AJ, Cacioppo JT (1986) Guidelines for human electromyographic research. *Psychophysiology* 23(5):567–589

Gaebel W, Wölwer W (1992) Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience* 242:46–52

Gartside SE, Cowen PJ, Sharp T (1992) Effect of amino-acid loads on hippocampal 5-HT release in vivo evoked by electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus and D-fenfluramine administration. *Br J Pharmacol* 107:448P

Gelernter J, Pakstis AJ, Kidd KK (1995) Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum Genet* 95(6):677–80

Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF (1997) Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African - and European - American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum. Genet* 101:243–246

Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK (1999) Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet* 88(1):61–6

Goldstein BJ, Goodnick PJ (1998): Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and pharmacoconomics. *J Psychopharmacol* 12:55–87

Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR, et al (1987): An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 7:329–332.

Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL (1999) Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood Platelets. *Am J Med Genet* 88(1):83–87

Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, Lesch KP, Harmer D, Murphy DL (2000) Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 96(2):202–216

Guelfi, J.D., Dreyfus, J.F., Pichot, P., the GEPECEP (1987). Fluvoxamine and imipramine: results of a long-term controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2: 103–109.

Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Koram DQ, Veenstra-Vander Weele J, Leventhal BL, Cook EH Jr (1998) Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 18(2):102–211

Hamm A, Vaitl D (1993) Emotionsinduktion durch visuelle Reize: Validierung einer Stimulationsmethode auf drei Reaktionsebenen. Eine Übersichtsarbeit über 6 Experimente, die behaviorale Antworten, EMG, und Hautwiderstandsmessungen vergleichen. *Psychologische Rundschau* 44:143–161

Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR (2005) A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 62(2):146–52

Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM (2002) Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Aug;163(1):106–110

Harmer CJ, Cowen PJ, Goodwin GM (2003) Antidepressants and emotional processing. *Neuropsychopharmacology* 28:1384–1385

Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM (2004) Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition. *Am J Psychiatry* 161:1256–1263

Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM (2006) Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry* 59(9):816–820

Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Rachel MC, Ayres R, Reinicke A, Goodwin GM, Cowen PJ (2009) Effect of acute antidepressant administration on negative bias in depressed patients. *Am J Psychiatry* 166:1178–1184

Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ (2009a) Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *The British Journal of Psychology* 195:102–108

Harvey JA (2003) Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Learn Mem* 10(5):355–362

Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C (2004) Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 8(1):20–21

Hinkelmann K u. a. (2010) CCK-4: Psychophysiological conditioning elicits features of spontaneous panic attacks. *Journal of psychiatric research*, 44(16), S.1148–1153

Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M (2005) The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depression disorder. *Biol Psychiatry* 57(3):247–251

Hoffman BJ, Mezey E, Brownstein MJ (1991) Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science*. 1991 Oct 25;254(5031):579–580

Izard CE (1989) The structure and functions of emotion: Implication for cognition, motivation, and personality. In: I.S. Cohen (Ed.), *The G. Stanley Hall Lecture Series Vol. 9*:35–73. Washington DC: American Psychological Association

Izard CE (1994) Innate and universal facial expressions: evidence from developmental and cross-culture research. *Psychol. Bull.* 115(2):288–99

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):434–54

Joormann J, Talbot L, Gotlib IH (2007) Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology* 116(1):135–143

Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, Tan X, Eastaer S (1998) An association study of functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 3(5):449–51

Kaiser S und Wehrle T (2000) Ausdruckspsychologische Methoden. In: Otto H, Euler A., Mandl H (Hrsg.), *Emotionspsychologie Ein Handbuch*, Psychologie Verlags Union, Weinheim:Beltz:419–424

Kappas A, Hess U und Banse R (1992) Skin conductance reactions to dynamic facial expressions revisited: Empathic responding or information processing? *Psychophysiology* 29:42

Keegan D, Bowen RC, Blackshaw S, Saleh S, Dayal N, Remillard F, Shrikhande S, Cebrian Perez S, Boulton A (1991) A comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 6:117–124

Kemp AH, Gray MA, Silberstein RB, Armstrong SM, Nathan PJ (2004) Augmentation of serotonin enhances pleasant and suppresses unpleasant cortical electrophysiological responses to visual emotional stimuli in humans. *Neuroimage* 22(3):1084–1096

Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B (2005) The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 62(5):529–35

Knorr U, Kessing LV (2010) The effect of selective serotonin reuptake inhibitors in healthy subjects. A systematic review. *Nord J Psychiatry* 64(3):153–63

Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA, Reus VI (1998) Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 155(3):373–9

Lang PJ, Bradley MM (2008) *The International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*, University of Florida: Gainesville, FL.

Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO (1993) Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30:261–273

Larsen JT, Norris CJ & Cacioppo JT (2003) Effects of positive and negative affect on electromyographic activity over zygomaticus major and corrugator supercilii. *Psychophysiology*, 40(5):776-85

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292):1527–1531

Lesch KP, Meyer J, Glatz K, Flügge G, Hinney A, Hebebrand J, Klauck SM, Poustka A, Poustka F, Bengel D, Mössner R, Riederer P, Heils A (1997) The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: altered biallelic variation in rhesus monkeys. *Rapid communication. J Neural Transm* 104(11–12):1259–1266

Levine LJ (1995) Young children's understanding of the causes of anger and sadness. *Child Development* 66:697–709

Lin PY, Tsai G, (2004) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 55(10):1023–1030

Little KY, McLaughlin DP, Zhang L, Livermore CS, Dalack GW, McFinton PR, DelProposto ZS, Hill E, Cassin BJ, Watson SJ, Cook EH (1998) Cocaine, ethanol, and genotype effects on

human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am J Psychiatry* 155(2):207–13

Lunqvist LO (1995) Facial EMG reactions to facial expressions: A case of emotional contagion? *Scandinavian Journal of Psychology* 36:130–141

Machleidt W, Gutjahr L, Mügge A, (1989) *Grundgefühle: Phänomenologie, Psychodynamik, EEG - Spektralanalytik.*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag

MacLeod C, Campbell L, Rutherford E, Wilson E (2004). The causal status of anxiety-linked attentional and interpretative bias. In: Yiend J (Ed.), *Cognition, Emotion and Psychopathology*, S 172–189. Cambridge: Cambridge University Press

Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray A, et al. (2003) Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 53:707–42

Martin, A.J., Tebbs, V.M., Ashford, J.J. (1987) Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica* 5:40– 49

Masand PS, Gupta S (1999): Selective serotonin-reuptake inhibitors: An update. *Harv Rev Psychiatry* 7:69 –84

Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D (1998) Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry* 55(10):936–40

McIntosh D (2006) Spontaneous facial mimicry, liking, and emotional contagion. *Polish Psychological Bullitin* 37:31–42

Meneses A (2003) A pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT(1) to 5-HT(7) receptor subtypes function on a pavlovian/instrumental autoshaped memory. *Learn Mem.* 10(5):363–372

Merten J (2003), Einführung in die Emotionspsychologie, Stuttgart: Kohlhammerverlag

Mogg K, Bradley BP (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Research and Therapy* 36:809–848

Mogg K, Bradley BP, Millar N, White J (1995) A follow-up study of cognitive bias in generalized anxiety disorder. *Behav. Res. Ther.* 33(8):927–935

Mortensen OV, Thomassen M, Larsen MB, Whittemore SR, Wiborg O (1999) Functional analysis of a novel human serotonin transporter gene promoter in immortalized raphe cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 68(1–2):141–148

Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP (2004) Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv.* 4(2):109–123. Review

Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J et al. (2002) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 59:613–620

Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, De Montigny C, Blier P, Diksic M (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:5308–5313

Ortony A, Turner JT (1990) What's basic about basic emotions? *Psychological Review* 97(3):315–331

Ostad Haji E, Tadic A, Wagner S, Dragivevic A, Müller MJ, Boland K, Rao ML, Fric M, Laux G, Hiemke C (2013) Early improvement and serum concentrations of citalopram to predict antidepressant drug response of patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2013 Nov;46(7):261-6

Otto H, Euler A., Mandl H (2000), Emotionspsychologie Ein Handbuch, Psychologie Verlags Union, Weinheim:Beltz PVU

Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ (1994) Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology*. 1994 Mar-Apr;33(3-4):575-88

Paul MA, Gray GW, Love RJ, Lange M (2007) SSRI effects on psychomotor performance: assessment of citalopram and escitalopram on normal subjects. *Aviat Space Environ Med*. 2007 Jul;78(7):693-7

Plutchik R (1980) A general psychoevolutionary theory of emotion. In Plutchik R & Kellerman H (Eds.) *Emotion: Theory, research and experience: Vol I. Theories of emotion*:3–13, New York, Academic Press

Porcelli S, Fabbri C, Serretti A (2012) Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Apr;22(4):239-58

Qian Y, Melikian HE, Rye DB, Levey AI, Blakely RD (1995) Identification and characterization of antidepressant-sensitive serotonin transporter protein using site-specific antibodies. *The Journal of Neuroscience* 15(2):1261–1274

Sur C, Betz H, Schloss P (1996) Immunocytochemical detection of the serotonin transporter in rat brain. *Neuroscience* Vol. 73, No. 1, pp 217-231

Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(6):2542–2546

Ramirez JM, Andreu JM (2006) Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity): some comments from a research project. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 30:276–291

Ravna AW (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 RM (1955) The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 19(5), S.393-394

Reist C, Mazzanti C, Vu R, Tran D, Goldman D (2001) Serotonin transporter promoter polymorphism is associated with attenuated prolactin response to fenfluramine. *Am. J. Med. Genet* 105:363–368

Riedel WJ, Klaassen T, Deutz NE, van Someren A, van Praag HM (1999) Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Feb;141(4):362-9.

Riedel WJ, Klaassen T, Schmitt JA (2002) Tryptophan, mood, and cognitive function. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct;16(5):581-9

Roiser JP, Müller U, Clark L, Sahakian BJ (2007) The effects of acute tryptophan depletion and serotonin transporter polymorphism on emotional processing in memory and attention. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Aug;10(4):449-61

Roiser JP, Rogers RD, Cook LJ, Sahakian BJ (2006) The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Oct;188(2):213-27. Epub 2006 Aug 29

Schmidt-Atzert L (1996) *Lehrbuch der Emotionspsychologie*, Stuttgart; Berlin; Köln: W. Kohlhammer Verlag

Schmitt JA, Jorissen BL, Sobczak S, van Boxtel MP, Hogervorst E, Deutz NE, Riedel WJ

(2000) Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J Psychopharmacol.* 2000 Mar;14(1):21-9

Schönplflug W (2000) Geschichte der Emotionskonzepte. In: Otto H, Euler A., Mandl H (Hrsg.), *Emotionspsychologie Ein Handbuch*, Psychologie Verlags Union, Weinheim:Beltz PVU

Schwartz GE, Brown SL, Ahern GL, (1980) Facial muscel patterning and subjective experience during affective imagery: Sex differences. *Psychophysiology* 17:75–82

Schwartz GE, Fair PL, Salt P, Mandel MR, Klerman GL (1976) Facial muscel patterning to affective imagery in depressed and nondepressed subjects. *Science* 192:489–491

Sen S, Burmeister M, Ghosh D (2004) Meta-analysis of the association between a serotonin promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127B(1):85–89

Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA (2001) Increased Amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry* 50:651–658

Soares CN, Fayyad RS, Guico-Pabia CJ (2014) Early improvement in depressive symptoms with desvenlafaxine 50 mg/d as a predictor of treatment success in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Feb;34(1):57-65

Spielberger CD, Jacobs G, Russel SF, Crane RS (1983) Assessment of anger: the State-Trait Anger Scale. In J. N. Butcher & C. D. Spielberger (Eds.), *Advances in personality assessment*. Vol. 2. Hillsdale, NJ: Erlbaum. Pp 159–187

Stokes, P.E. (1993) Fluoxetine: a five-year review. *Clin. Ther.* 15:216– 243

Strobel A, Dreisbach G, Müller J, Goschke T, Brocke B, Lesch KP (2007) Genetic variation of serotonin function and cognitive control. *J Cogn Neurosci.* 2007 Dec;19(12):1923-31

Sur C, Betz H, Schloss P (1996) Immunocytochemical detection of the serotonin transporter in rat brain. *Neuroscience* Vol. 73, No.1:217–231

Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z (2010) Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*. 2010 Sep 15;68(6):536-43

Tewes U (1994) HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991; Handbuch und Testanweisung, Bern: Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber

Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003) Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neuroscience* 4(1):13–25

Tranter R, Bell D, Gutting P, Harmer C, Healy D, Anderson IM (2009) The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord* 118(1–3):87–93

Vrana SR (1993) The psychophysiology of disgust: Differentiating negative emotional context with facial EMG. *Psychophysiology*,30,279-286

Weber H (2000) S.139–163 In: Otto H, Euler A., Mandl H (Hrsg.), *Emotionspsychologie Ein Handbuch, Psychologie Verlags Union, Weinheim:Beltz PVU*

Westermann R., Spies K., Stahl G., Hesse FW (1996). Relative effectiveness and validity of mood induction procedures. A meta-analysis. *European Journal of Social Psychology* 26:557–580

Whale R, Quedstedt DJ, Laver D, Harrison PJ, Cowen PJ (2000) Serotonin transporter (5-HTT) promoter genotype may influence the prolactin response to clomipramine. *Psychopharmacology (Berl.)* 150:120–122

Wichems C, Sora I, Andrews AM, Bengel D, Uhl G, Murphy DL (1998) Altered responses to psychoactive drugs and spontaneous behavior differences in mice lacking the serotonin transporter (Abs). Fourth IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin

Williams WA, Shoaf SE, Hommer D, Rawlings R, Linnoila M (1999) Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. *J Neurochem* 72:1641–1647

Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers JG (2005) Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine, and placebo: a crossover trial. *J Clin Psychiatry*;66:436-443

Wingen M, Langer S, Ramaekers JG (2006) Verbal memory performance during subchronic challenge with a selective serotonergic and a mixed action antidepressant. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Oct;21(7):473-9

Wingen M, Kuypers KP, Ramaekers JG (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*. 2007 Jul;21(5):477-85

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, Wiedemann K, Naber D (2004a) Characterization of the facial expression of emotion in schizophrenia: First results of a new EMG method. In press in *Schizophrenia Research*

Wolf K, Köppel S, Mass R, Naber D (2004b) Bestätigung des Heimann'schen Konzepts zur mimischen Desintegration schizophrener Patienten mittels einer neuen Gesichts-EMG Methode. In press in *Nervenarzt*

Wolf K und 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, Kiefer F, Naber D, Wiedemann K (2004c) The faces of fear: An improved facial EMG study measuring facial muscle activity and conditioning effects under different doses of Cholecystokinin Tetrapeptide. Submitted to American Journal of Psychology

Wolf K, Mass R, Kiefer F, Eckert K, Stritzky AV, Haasen C, Wiedemann K, Naber D (2005a) The influence of Olanzapin versus Risperidone on facial expression of emotion in schizophrenia - preliminary results of a facial electromyogram study. J Clin Psychopharmacol. 25(3):278–281

Wolf K, Raedler T, Henke K, Kiefer F, Mass R, Quante M, Wiedemann K. (2005b) The face of pain - a pilot study to validate the measurement of facial pain expression with an improved electromyogram method. Pain Res Manag. 2005 Spring;10(1):15–9

Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ (2002) Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. Mol Psychiatry 7(10):1115–1119

8. Danksagung

Mein Dank geht an Prof. Wiedemann für die freundliche Überlassung des Themas und insbesondere an Priv. Doz. Dr. Hinkelmann für die sehr gute und ausdauernde Betreuung meiner Dissertation.

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

Außerdem danke ich meiner ganzen Familie für die Unterstützung und liebevolle Geduld.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: