

Universität Ulm, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie III  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

---

**Neuronale Korrelate der Verarbeitung  
visueller sexueller Stimulation  
unter Amisulprid und Reboxetin  
Eine placebokontrollierte fMRT-Studie  
an gesunden Probanden**

**Dissertation**

zum Erlangen des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von  
Maïke Wiegers  
aus München

2014

Amtierender Dekan: Professor Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. Birgit Abler

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Elmar Pinkhardt

Tag der Promotion: 29. April 2016

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Graf H, Wiegers M, Metzger CD, Walter M, Grön G, Abler B: Erotic stimulus processing under amisulpride and reboxetine: a placebo-controlled fMRI study in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 18: 1–8 (2015)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Der sexuelle Reaktionszyklus .....	1
1.2 Neuronale Netzwerke der Verarbeitung sexueller Stimuli .....	2
1.3 Neuronale Korrelate des Vier-Komponenten-Modells .....	3
1.4 Neurotransmitter und sexuelle Funktion .....	4
1.4.1 Das Dopaminerge System .....	5
1.4.2 Das Noradrenerge System .....	7
1.5 Pharmakologische Modulation von neuronalen Korrelaten sexueller Stimulation bei Gesunden .....	8
1.6 Studienmedikation .....	10
1.6.1 Amisulprid .....	11
1.6.2 Reboxetin .....	12
1.7 Fazit und Hypothese .....	12
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1 Probanden .....	14
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	14
2.3 Vor- und Nachuntersuchung .....	16
2.4 Studiendesign .....	18
2.5 Fragebögen, psychometrische und neuropsychologische Untersuchungen .....	20
2.5.1 Allgemeine Depression Skala .....	20
2.5.2 Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire .....	21
2.5.3 Udvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungs-Rating-Skala .....	21
2.5.4 Stanford Sleepiness Scale .....	22
2.5.5 Psychologische Testverfahren .....	22
2.6 fMRT-Experiment .....	24
2.6.1 fMRT-Akquisition .....	24
2.6.2 fMRT-Paradigma .....	25
2.7 Auswertung der Daten .....	26
2.7.1 Fragebögen und psychologische Testverfahren .....	26
2.7.2 Auswertung der fMRT-Daten .....	27

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
3.1	Blutspiegel der Pharmaka .....	30
3.2	Fragebögen.....	30
3.2.1	Allgemeine Depression Skala .....	30
3.2.2	Subjektive Bewertung sexueller Dysfunktion.....	30
3.2.3	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung.....	33
3.2.4	UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala .....	35
3.2.5	Stanford Sleepiness Scale .....	36
3.3	fMRT-Ergebnisse .....	37
3.3.1	Haupteffekt erotischer im Vergleich zu nicht erotischen Stimuli unter Placebo .....	37
3.3.2	Medikamenteneffekte auf neuronale Aktivierung während erotischer Stimulation .....	40
3.3.3	Regressionsanalyse .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>44</b>
4.1	Stanford Sleepiness Scale und UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala ....	45
4.2	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung.....	46
4.3	Haupteffekt erotischer im Vergleich zu nicht erotischen visuellen Stimuli unter Placebo .....	49
4.4	Sexuellen Funktionsfähigkeit im MGH-SFQ .....	50
4.5	Amisulprid .....	51
4.5.1	Sexuelle Funktionsfähigkeit unter Amisulprid auf Placeboniveau .....	51
4.5.2	Neuronale Korrelate visueller sexueller Stimulation unter Amisulprid ....	52
4.6	Reboxetin .....	54
4.6.1	Abnahme sexuelle Funktionsfähigkeit unter Reboxetin.....	54
4.6.2	Neuronale Aktivitätsabnahme im rechten Nucleus caudatus unter Reboxetin .....	55
4.7	Schlussbetrachtung.....	58
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>76</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis:.....	76
7.2	Tabellenverzeichnis:.....	76
	<b>Danksagung</b> .....	<b>77</b>
	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin; Serotonin
AC	Commissura anterior
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ADMS	Allgemeine Depressions- und Manie Skala
ADS	Allgemeine Depressions Skala
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance; Varianzanalyse
AR1	Autoregressive Modelle ersten Grades
AST	Aspartat-Aminotransferase
avPFC	Anteriorer ventraler präfrontaler Kortex
BA	Brodman-Area
BMI	Body Mass Index
BOLD	Blood oxygen level dependency
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CASL	Continuous Arterial Spin Labelling
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
D	Dopamin
d	Dies; Tag
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EKG	Elektrokardiographie; Elektrokardiogramm

---

EPI	Echoplanar Imaging; Echoplanarbildgebung
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-wise error rate
FWHM	Full width at half maximum; Halbwertsbreite
HRF	Hemodynamic Response Function; hämodynamische Antwortfunktion
Hz	Hertz
ICH	International Conference of Harmonisation
L	Links
LCD	Liquid Crystal Display
MEG	Magnetenzephalografie
mg	Milligramm
MGH-SFQ	Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire
MCC	Midcingulärer Kortex
MID	Monetary Incentive Delay Task
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
NAc	Nucleus accumbens
PC	Commissura posterior
GCP	Prinzipien von Good Clinical Practice
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pgACC	Praegenualer anteriorer cingulärer Cortex
PPI	Psychophysiological interaction

---

Px	Pixel
R	Rechts
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci (mmHg)
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNDR	Selective Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors; Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor; Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSS	Stanford Sleepiness Scale
T	Tesla
t	Zeit
Tbl.	Tablette
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echo-Time; Echozeit
TI	Inversion Time; Inversionszeit
TR	Time of Repetition; Repetitionszeit
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase



# 1 Einleitung

Dem menschlichen Sexualverhalten liegt eine Vielzahl endokriner, peripher als auch zentralnervöser Prozesse zugrunde, deren detaillierte Aufklärung Gegenstand der Wissenschaft ist. Im Bereich der Neurowissenschaften ist dies insofern von Bedeutung, da neuropsychiatrische Erkrankungen einerseits häufig mit Störungen der Sexualfunktion einhergehen und andererseits unerwünschte Arzneimittelwirkungen zentral wirksamer Substanzen zu einer Beeinträchtigung der sexuellen Funktion führen können. Elektrophysiologische, laborchemische und Verhaltensuntersuchungen konnten verschiedene Aspekte sexueller Funktionen aufklären. Der Einfluss einzelner Neurotransmittersysteme auf neuronale Prozesse sexueller Verarbeitung ist jedoch weitestgehend unerforscht. Die Einführung funktionell bildgebender Verfahren, insbesondere die der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), ermöglicht die in vivo Untersuchung zentraler neuronaler Korrelate sexueller Funktionen. Durch pharmakologische Modulation kann zudem der Einfluss der verschiedenen Neurotransmittersysteme untersucht werden. In einer vorherigen Studie unserer Abteilung (Abler et al., 2011) wurde der Einfluss serotonerg und primär dopaminerg wirksamer Medikamente auf die neuronale Verarbeitung visueller sexueller Reize untersucht. Mit dieser Studie sollen diese Erkenntnisse nun um die Untersuchung noradrenerg und antidopaminerg wirksamer Pharmaka und deren Einfluss auf die Verarbeitung visueller sexueller Stimuli erweitert werden.

## 1.1 Der sexuelle Reaktionszyklus

Masters und Johnson (1967) untersuchten die sexuellen Reaktionen und veröffentlichten im Jahr 1966 ein Modell des sexuellen Reaktionszyklus, das bis heute für das Verständnis und die Nomenklatur zentralnervöser Prozesse sexueller Funktionen von Bedeutung ist. Sie beschrieben in ihrem Buch „Human sexual response“ das Vier-Phasen-Modell sexueller Reaktion bestehend aus der Erregungs-, Plateau-, Orgasmus- und Rückbildungsphase. Kaplan (Kaplan, 1979) modifizierte das Vier-Phasen-Modell und stellte der Erregungsphase eine initiale

Phase des sexuellen Verlangens, die Appetenzphase, voraus. Die Erregungs- und Plateauphase werden hingegen zu einer Phase zusammengefasst. Das resultierende Drei-Phasen-Modell des sexuellen Reaktionszyklus nach Kaplan besteht somit aus der Appetenz- (desire), der Erregungs- (arousal) und der Orgasmusphase (orgasm). Die Rückbildungsphase entfällt in diesem Modell.

## 1.2 Neuronale Netzwerke der Verarbeitung sexueller Stimuli

Neben peripher vaskulären und hormonellen Veränderungen und der Adaption von Herz- und Atemfrequenz wird angenommen, dass mehr oder minder spezifische zentralnervöse Veränderungen mit den jeweiligen Phasen des sexuellen Reaktionszyklus einhergehen. Bildgebende Verfahren eignen sich dazu, die neuronalen Korrelate der physiologischen Sexualfunktion in vivo zu untersuchen. Aufgrund fehlender Strahlenbelastung und der Möglichkeit zur Durchführung ohne invasive Injektion von Kontrastmittel oder sonstigen Markierungssubstanzen stellt insbesondere die fMRT eine geeignete Methode zur Untersuchung neuronaler Korrelate sexueller Funktionen dar. Als Stimulus wurden je nach Fragestellung statische Bilder (Redouté et al., 2000; Mouras et al., 2003; Moulrier et al., 2006; Walter et al., 2008a), Videosequenzen (Karama et al., 2002; Ferretti et al., 2005; Gizewski et al., 2006; Abler et al., 2011; Abler et al., 2012), sowie die penile Stimulation (Holstege et al., 2003; Georgiadis and Holstege, 2005; Georgiadis et al., 2010) verwendet. Während sich die visuelle Stimulation mit statischen Bildern und Videosequenzen zur Untersuchung neuronaler Prozesse der Appetenz- und Erregungsphase eignen, lässt sich die Orgasmusphase am besten während einer Erektion untersuchen (Ferretti et al., 2005; Graf et al., 2014).

In Ihrer Übersichtsarbeit fassen Stoléru et al. (2012) die Ergebnisse aus 58 funktionell bildgebenden Studien (40 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), 14 Positronen-Emissions-Tomographie (PET), zwei Magnetenzephalografie (MEG), eine Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT), ein Nahinfrarotspektroskopie) zur sexuellen Erregungs- und Orgasmusphase an gesunden Probanden zusammen. Dabei stellten sie fest, dass sexuelle Stimulation regelmäßig mit Aktivitätsänderungen in kortikalen und subkortikalen Strukturen einhergeht. Die Mehrzahl der bislang durchgeführten Studien verwendeten dazu visuelle sexuelle Stimuli. Dabei

zeigte sich während der sexuellen Erregungsphase eine Zunahme der neuronalen Aktivierung im lateral occipitalen und lateral temporalen Kortex, im inferotemporalen und orbitofrontalen Kortex, in superioren parietalen Hirnregionen, in der Insula, im anterioren cingulären Cortex (ACC) und in prämotorischen Arealen (Stoléru et al., 1999; Redouté et al., 2000; Park et al., 2001a; Park et al., 2001b; Arnow et al., 2002; Mouras et al., 2003; Ferretti et al., 2005; Moulrier et al., 2006; Walter et al., 2008a; Walter et al., 2008b; Georgiadis et al., 2010; Metzger et al., 2010). Subkortikal gelegene neuronale Mehraktivierungen zeigten sich in der Amygdala, im Claustrum, im Putamen, im ventralen Striatum, im Hypothalamus, im Nucleus caudatus, im Thalamus und im Cerebellum (Stoléru et al., 1999; Redouté et al., 2000; Park et al., 2001a; Park et al., 2001b; Arnow et al., 2002; Mouras et al., 2003; Ferretti et al., 2005; Moulrier et al., 2006; Walter et al., 2008a; Walter et al., 2008b; Georgiadis et al., 2010; Metzger et al., 2010).

### **1.3 Neuronale Korrelate des Vier-Komponenten-Modells**

Es wurde versucht die oben genannten neuronalen Strukturen verschiedenen kognitiven und emotionalen Domänen des sexuellen Reaktionszyklus zuzuordnen. Das dem zugrunde liegende Vier-Komponenten-Modell (Redouté et al., 2000) basiert auf Untersuchungen an heterosexuellen, gesunden Männern (Stoléru et al., 1999; Redouté et al., 2000) und assoziiert die neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimuli mit der kognitiven, emotionalen, motivationalen und autonomen Komponente. Die kognitive Komponente soll der Einordnung eines Bildes als erotisch dienen und stellt daher einen Prozess der erhöhten Aufmerksamkeit dar. Neuronal zeigt sich hierbei eine Aktivitätssteigerung in lateral okzipitalen, temporalen, parietalen und orbitofrontalen Hirnregionen (Mouras et al., 2003; Moulrier, 2006; Walter et al., 2008a; Graf et al., 2014). Die emotionale Bewertung erfolgt dabei nach dem hedonistischen Charakter der Stimuli und soll mit einer neuronalen Mehraktivierung von Amygdala, dem ACC und dem mediodorsalem Thalamus einhergehen (Walter et al., 2008a; Metzger et al., 2010). Unter der motivationalen Komponente des sexuellen Reaktionszyklus werden die Motivation und der Wunsch eine sexuelle Handlung auszuführen subsumiert. Dabei soll sich eine neuronale Aktivierung im ventralem Striatum zeigen (Redouté et al., 2000). Die physiologische Bereitschaft zur Kopulation wird mit der autonomen Komponente

definiert und soll neben peripheren Veränderungen im autonomen Nervensystem und endokrinologischen Reaktionen mit einer neuronalen Aktivierung von Hypothalamus, Insula und dorsalen Anteilen des Cingulums einhergehen (Redouté et al., 2000; Moulier et al., 2006). Während Hypothalamus und ventrales Striatum eher spezifisch bei sexueller Erregung aktiv sind, sollen Amygdala und Thalamus weniger spezifisch durch begleitende positive emotionale Stimuli aktiviert werden (Walter et al., 2008b).

## 1.4 Neurotransmitter und sexuelle Funktion

Für eine ungestörte sexuelle Funktion sind eine Vielzahl von neuronalen Netzwerken und Transmittersystemen verantwortlich. Wenngleich funktionelle neuronale Veränderungen den einzelnen Komponenten des sexuellen Reaktionszyklus zugeordnet werden konnten, so ist die Modulation dieser Strukturen und Prozesse durch verschiedene Neurotransmitter noch weitestgehend ungeklärt. Bisherige Erkenntnisse über neurochemische Prozesse des sexuellen Reaktionszyklus basieren auf tierexperimentellen Untersuchungen (Brackett et al., 1986; Zahran et al., 2001), klinischen Beobachtungen (Rosen et al., 1999; Montejo et al., 2001; Rudkin et al., 2004; Dossenbach et al., 2006; Baggaley et al., 2008; Merims and Giladi, 2008) und einigen wenigen pharmakologischen fMRT-Studien (Abler et al., 2011; Oei et al., 2012).

Das serotonerge, dopaminerge und noradrenerge Neurotransmittersystem lassen sich beim Menschen durch Gabe von zentral wirksamen Rezeptoragonisten und Rezeptorantagonisten gezielt modulieren (Abler et al., 2011; Graf et al., 2011; Oei et al., 2012). Der Einfluss von Serotonin auf die sexuellen Funktionen ist vor allem durch klinische Studien bekannt. Unter der Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) werden bei depressiven Patienten häufig Libidoverlust, Erektions- und Orgasmusstörungen sowie eine verzögerte Ejakulation beschrieben (Rosen et al., 1999; Montejo et al., 2001). Wie bereits erwähnt, wurde in einer früheren pharmakologischen fMRT-Studie unserer Abteilung (Abler et al., 2011) der Einfluss serotonerg und primär dopaminerg wirksamer Pharmaka auf die neuronale Verarbeitung visueller sexueller Reize untersucht. Unsere Studie soll nun zu einem besseren Verständnis über die Rolle der Monoamine Dopamin und Noradrenalin für die Verarbeitung visueller sexueller Stimuli beitragen.

### 1.4.1 Das Dopaminerge System

Als exzitatorischer Neurotransmitter wird Dopamin eine zentrale Rolle für die sexuelle Funktion zugeschrieben. Auf zentral-neuronaler Ebene wird zwischen dem nigrostriatalem, mesolimbisch-mesokortikalem und tuberoinfundibulärem dopaminergen Projektionssystem unterschieden. Diese Projektionssysteme werden mit der Modulation sexueller Funktionen in Verbindung gebracht.

Das in der Substantia nigra entspringende nigrostriatale System projiziert zum Neostriatum und ist an der Kontrolle der Willkürmotorik beteiligt (Fallon et al., 1978; Graybiel et al., 1994). So zeigten Untersuchungen an männlichen Ratten, dass bilaterale Läsionen der Substantia nigra zu einer Abnahme der Paarungs-, Erektions- und Ejakulationsrate führen (Brackett et al., 1986; Zahran et al., 2001).

Das mesolimbische-mesokortikale Dopaminsystem ist für sexuelles Verhalten als Belohnungssystem von besonderer Bedeutung. Es nimmt seinen Ursprung im ventralen Tegmentum des Hirnstammes und zieht über den Nucleus accumbens (NAc) und über mesokortikale Bahnen in den präfrontalen und orbitofrontalen Kortex (Wise et al., 1989; Abler et al., 2005; Haber et al., 2010). Sexuelles Verhalten gehört wie beispielsweise Essen und Trinken zu den überlebensnotwendigen Verhaltensweisen, die nicht erlernt werden müssen. Diese Verhaltensweisen stellen damit primäre Verstärker des mesolimbischen-mesokortikalen, dopaminergen Belohnungssystem dar (Robbins and Everitt, 1996). Entsprechend zeigt sich bei sexueller Stimulation eine neuronale Aktivierung in Teilen des Belohnungssystems, wie beispielsweise im NAc und im dorsalen anteriorem zingulären Kortex (dACC) (Oei et al., 2012). In ihrer Übersichtsarbeit über den sexuellen Reaktionszyklus setzen Georgiadis und Kringelbach (2012) die Subkomponenten des Belohnungssystems nach Berridge et al. (2009) in Zusammenhang mit den Phasen des sexuellen Reaktionszyklus. So assoziieren sie den Wunsch nach Belohnung (wanting) mit der Appetenzphase (desire). Die Erregungs- (arousal) und Orgasmusphase (orgasm) ordnen sie dem Lusterlebnis (liking) zu.

Das dopaminerge tuberoinfundibuläre Projektionssystem entspringt im Nucleus infundibularis und hemmt die Freisetzung des Proteohormons Prolactin aus der Adenohypophyse (Gudelsky et al., 1981). Nach einem Orgasmus kommt es physiologisch zum Anstieg des Prolaktinspiegels und über einen negativen Feed-

backmechanismus zur Abnahme der sexuellen Erregbarkeit (Exton et al., 2000; Krüger et al., 2002).

Der Einfluss von Dopamin auf das Sexualverhalten zeigt sich auch in klinischen und pharmakologischen Untersuchungen. So ist beispielsweise die Gabe von Dopaminagonisten, wie sie zur Therapie von Morbus Parkinson eingesetzt werden, mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung einer medikamentös bedingten Hypersexualität assoziiert (Merims and Giladi, 2008). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Bupropion, ein selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDR), bei nicht-depressiven Patienten, die an Orgasmusstörungen leiden, zu einer Verbesserung der Erektions- und Orgasmusfähigkeit sowie der sexuellen Funktion insgesamt führt (Modell et al., 2000). Andererseits sind antidopaminerg wirksame Medikamente wiederum mit einer Verminderung der sexuellen Funktion assoziiert. Nach zwölf monatiger Einnahme des typischen Antipsychotikums Haloperidol zeigte sich bei schizophrenen Männern und Frauen eine Prävalenz von 70% von sexuellen Dysfunktionen (Dossenbach et al., 2006). Passend dazu zeigte sich unter Haloperidol im Vergleich zu Placebo eine Minderaktivierung im NAc und im dACC während visueller sexueller Stimulation. Unter Levodopa, einer Dopaminvorstufe, zeigt sich hingegen ein gegenteiliger Effekt (Oei et al., 2012). Somit führt die antidopaminerge Wirkung der Neuroleptika zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität im mesolimbischen-mesokortikalen, dopaminergen Belohnungssystem und damit einhergehend zu sexuellen Funktionsstörungen (Assem-Hilger et al., 2005). Diese Nebenwirkung wird zusätzlich durch die Dopamin-D2-Blockade im Nucleus infundibularis verstärkt, die zu einer Hyperprolaktinämie führt (Haddad and Sharma, 2007). Generell scheinen die meisten atypischen Antipsychotika, wie beispielsweise Amisulprid, Clozapin und Quetiapin, im Vergleich zu den typischen Antipsychotika, wie beispielsweise Haloperidol, eine geringere Prävalenz für sexuelle Dysfunktionen aufzuweisen (Assem-Hilger et al., 2005; Baggaley et al., 2008). Für Risperidon, das ebenfalls zu den atypischen Antipsychotika zählt, wird allerdings eine ähnlich hohe Prävalenz sexueller Dysfunktionen wie für Haloperidol beschrieben (Dossenbach et al., 2006; Baggaley et al., 2008). Das Ausmaß der sexuellen Dysfunktionen unter der Therapie mit antidopaminerg wirksamen Medikamenten scheint von ihrer Affinität zu den Dopaminrezeptoren abzuhängen (Assem-Hilger et al., 2005). Auch das Auftreten sexueller Funktionsstörungen unter der Therapie

mit SSRIs scheint auf eine Modulation des dopaminergen Neurotransmittersystems zurückzuführen zu sein (Kranz et al., 2010a). Die agonistische Wirkung von SSRIs am 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor führt zu einer Reduktion der Dopamin-Freisetzung (Hull et al., 2004). Durch diese serotonerge Modulation des mesolimbischen-mesokortikalen, dopaminergen Belohnungssystems kommt es zu Libidostörungen (Assem-Hilger et al., 2005).

#### **1.4.2 Das Noradrenerge System**

Neben dem Dopamin- und Serotinsystem ist der Neurotransmitter Noradrenalin ebenfalls an der Modulation sexueller Prozesse beteiligt. Das Noradrenalinssystem entspringt zentral im Locus coeruleus. Von dort aus projizieren noradrenerge Fasern zum Cortex cerebri, Thalamus, Hypothalamus, limbischen System, Cerebellum sowie ins Rückenmark (Moore and Bloom, 1979). Neben der Modulation höherer kognitiver Funktionen wie beispielsweise Vigilanz, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktion (Berridge und Waterhouse, 2003; Graf et al., 2011) beeinflusst ein Anstieg des zentralen Noradrenalinpiegels die sexuelle Erregbarkeit und Orgasmusfähigkeit positiv (Montejo et al., 2001). Hinweise darauf zeigten Meston et al. (2000), die in ihrer Übersichtsarbeit einen physiologischen Anstieg von Noradrenalin im Plasma bei sexueller Stimulation beschreiben. Auch klinische Beobachtungen lassen eine zentrale Bedeutung von Noradrenalin für die sexuelle Funktion vermuten. So wird der Arzneimittelwirkstoff Yohimbin erfolgreich zur Therapie von Antidepressiva-induzierten Erektionsstörungen eingesetzt (Rudkin et al., 2004). Yohimbin ist ein Alpha-2-Autorezeptor-Antagonist der konsekutiv die postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren aktiviert und dadurch zur Erhöhung von Noradrenalin im synaptischen Spalt führt (Andén et al., 1982). Weiterhin wird dem hochselektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Reboxetin im Vergleich zu den SSRIs ein geringeres Risiko für die Entstehung sexueller Funktionsstörungen zugeschrieben (Clayton and Zajecka, 2003; Baldwin et al., 2006; Langworth et al., 2006). Besonders im Bezug auf die sexuelle Zufriedenheit, sexuelle Erregbarkeit (Baldwin et al., 2006) und Orgasmusfähigkeit (Langworth et al., 2006) scheint Reboxetin von Vorteil zu sein. Deshalb wird Reboxetin häufig als Therapiealternative bei medikamentös induzierten sexuellen Funktionsstörungen angesehen (Clayton and Zajecka, 2003). Dennoch schildern einige Fallberichte sexuelle Funkti-

onsstörungen unter Reboxetin im Sinne von erektiler Dysfunktion und Ejakulationsstörung (O'Flynn and Michael, 2000; Haberfellner, 2002; Sivrioglu et al., 2007).

## **1.5 Pharmakologische Modulation von neuronalen Korrelaten sexueller Stimulation bei Gesunden**

Mittels pharmakologischer fMRT-Untersuchungen an gesunden Probanden lassen sich die Neurotransmittersysteme experimentell aktivieren oder hemmen. Die meisten der bislang beschriebenen pharmakologischen Studien zum Einfluss der verschiedenen Neurotransmitter auf die sexuellen Funktionen wurden an Patienten durchgeführt. Dadurch können Beobachtung in den klinischen Alltag übertragen werden. Dennoch eignen sich diese Untersuchungen nur bedingt dazu, den direkten Einfluss von zentral wirksamen Medikamenten auf die Verarbeitung sexueller Stimulation zu untersuchen. Grund dafür ist, dass eine Beeinflussung des sexuellen Verhaltens durch die Erkrankung selbst nicht ausgeschlossen werden kann. So geben beispielsweise 45% der nicht-medikamentös behandelten depressiven Patienten sexuelle Dysfunktionen an (Angst et al., 1998). In einer Studie mit 134 depressiven Patienten berichteten vor Beginn einer medikamentösen antidepressiven Therapie, 40% der Männer und 50% der Frauen über eine Abnahme des sexuellen Interesses. Die sexuelle Erregbarkeit war bei 40-50% der Männer und Frauen reduziert, während 15-20% über Ejakulations- oder Orgasmusstörungen berichteten (Kennedy et al., 1999).

Abler et al. (2011) untersuchten hingegen in einer Studie mit gleichem Design den Einfluss serotonerg und noradrenerg/dopaminerg wirksamer Medikamente an gesunden männlichen Probanden. In dieser randomisierten, placebo-kontrollierten within-subject Design Studie wurden nach einer jeweils siebentägigen Einnahme von Paroxetin, einem SSRI, Bupropion, einem SNDRI und Placebo die neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie untersucht. Als Stimulusmaterial dienten Video-Sequenzen mit erotischem und emotionalem Inhalt. Die subjektive sexuelle Funktion wurde mit Hilfe eines Fragebogens erfasst. Nach der Einnahme von Paroxetin zeigte sich eine im Vergleich zu Placebo und Bupropion verminderte neuronale Aktivierung im Mittelhirn, ventralem Striatum sowie im prä- und subgenuealem anteriorem zingulären und dem anterioren midcingulären Kortex (MCC). Nach dem Vier-



Komponenten-Modell von Redouté et al. (2000) werden der rostrale einschließlich dem prä- und subgenuealem anteriorem cingulären Kortex mit der autonomen Komponente sexueller Funktion assoziiert und sollen die physiologische Bereitschaft zur sexuellen Handlung vermitteln. Weiterhin sind diese Regionen mit verschiedenen emotionalen Prozessen assoziiert (Beckmann et al., 2009). Auch das ventrale Striatum, das für das menschliche Belohnungssystem von Bedeutung ist (Walter et al., 2008b), zeigte eine verminderte neuronale Aktivität. In Übereinstimmung mit der oben genannten Aktivitätsminderung war auch die subjektiv angegebene sexuelle Funktionsfähigkeit bei den gesunden Probanden unter Paroxetin vermindert. Nach Einnahme von Bupropion zeigte sich im Gegensatz dazu eine Zunahme der neuronalen Aktivierung in Hirnarealen, welche mit dem Belohnungssystem assoziiert und an der Wahrnehmung salienter und emotionaler Stimuli beteiligt sind. Hierzu gehört beispielsweise die sublentikuläre Amygdala. Die subjektive sexuelle Funktion war unter Bupropion im Vergleich zu Placebo unverändert.

Eine weitere Untersuchung desselben Kollektivs mittels PPI-Analysen (psychophysiological interaction) (Abler et al., 2012) zeigte, dass das limbische System nicht ausschließlich für die Abnahme der neuronalen Aktivität unter Paroxetin verantwortlich ist. Die Einnahme des SSRIs Paroxetin führte zu einer Verstärkung der wechselseitigen Beziehung zwischen dem Belohnungssystem (insbesondere dem NAc) und frontalen Gehirnregionen, wie dem anterioren ventralen präfrontalen Kortex (avPFC), welche mit bewusster kognitiver Kontrolle assoziiert sind. Umso stärker die frontalen Hirnregionen aktiv waren, desto geringer war die neuronale Aktivität im Belohnungssystem. Beide Studien (Abler et al., 2012; Abler et al., 2011) weisen daher daraufhin, dass die Verarbeitung visueller sexueller Stimuli bei gesunden Probanden durch serotonerg und noradrenerg/dopaminerg wirksame Medikation gegenläufig beeinflusst wird.

Neben der gleichsinnigen Modulation des anterioren MCCs zeigten sich in der Studie von Abler et al. (2011) auch verminderte Reaktionszeiten in einem Test zur geteilten Aufmerksamkeit unter Paroxetin und Bupropion im Vergleich zu Placebo. Graf et al. (2013) untersuchten daher die mögliche, gleichsinnige Modulation der kognitiven Komponente sexueller Funktion anhand eines Bilderparadigmas mit erotischen und emotional-positiven Bildern, denen eine Erwartungsphase vorausgegangen war. Dabei wurde die Hälfte der Bilder durch einen Stimulus angekündigt, um selektive Aufmerksamkeitsprozesse auf den nachfolgenden Zielreiz zu

untersuchen. Sowohl unter Paroxetin als auch unter Bupropion zeigte sich dabei eine verminderte neuronale Aktivierung im frontoparietalem und cinguloopercularen Aufmerksamkeitsnetzwerk (Graf et al., 2013). Diese neuronalen Netzwerke, werden sowohl mit der Aufrechterhaltung als auch mit der Adaption von Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht.

Zusammenfassend lässt sich daher aus den bisherigen Studien schließen, dass serotonerg wirksame Medikamente bei gesunden Probanden zu einer subjektiv verminderten sexuellen Funktion führen. Dies geht einher mit einer gleichzeitigen verminderten neuronalen Aktivierung in Strukturen, die mit motivationalen und emotionalen Prozessen der sexuellen Funktion in Verbindung gebracht werden. Noradrenerg/dopaminerg wirksame Medikation, in Form von Bupropion, führte hingegen zu einer erhöhten Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems und zeigt keine Beeinträchtigung der sexuellen Funktion bei Gesunden. Sowohl noradrenerg/dopaminerg wirksame Medikamente als auch serotonerg wirksame Medikamente modulierten jedoch die kognitive Komponente sexuellen Verhaltens gleichsinnig. Dies lässt vermuten, dass die dopaminerge Komponente von Bupropion für die Zunahme der Hirnaktivität während der Wahrnehmung salienter und emotionaler Stimuli verantwortlich ist (Abler et al., 2011), während die noradrenerge Komponente eher mit der Aufmerksamkeitsleistung der erotischen Verarbeitung zusammenhängt (Graf et al., 2013).

## **1.6 Studienmedikation**

Die Erkenntnisse der oben genannten Studien (Abler et al 2011, 2012, Graf et al., 2013) über den Einfluss serotonerg und primär dopaminerg wirksamer Substanzen auf die Verarbeitung sexueller Stimuli und deren neuronaler Korrelate bei gesunden Probanden, sollen in dieser Arbeit um selektiv noradrenerg und antidopaminerg wirksame Substanzen erweitert werden. Daher untersuchten wir die Auswirkungen von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Amisulprid, einem selektiven D2/D3-Rezeptor-Antagonisten auf die neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation und die subjektiv empfundene sexuelle Funktionsfähigkeit.

### 1.6.1 Amisulprid

Der Wirkstoff Amisulprid zählt zu den Benzamin-Derivaten und blockiert selektiv zerebrale Dopamin D2- und D3-Rezeptoren (Sokoloff et al., 1992; Schoemaker et al., 1997). Amisulprid zeigt keine Affinität zu D1-, D4-, und D5-, sowie zu nicht dopaminergen Rezeptoren (Schoemaker et al., 1997). Aufgrund dieses selektiven Wirkmechanismus eignet es sich zur Untersuchung der Einflüsse antidopaminerg-er Medikation auf die neuronalen Korrelate sexueller Stimulation. In vivo hat Amisulprid eine höhere Affinität zu limbischen als zu striatalen D2- und D3-Rezeptoren (Schoemaker et al., 1997). Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50%, wobei das erste Konzentrationsmaximum nach einer Stunde, das zweite nach vier Stunden erreicht wird.

Als antidopaminerg wirksame Substanz wird es klinisch als atypisches Antipsychotikum in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt (Miyamoto et al., 2005). In niedrigen Dosen, scheint Amisulprid primär an präsynaptischen D2/D3-Rezeptoren zu wirken und daher zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels im synaptischen Spalt zu führen (Perrault et al., 1997). In hohen Dosen scheint es hingegen vorwiegend zu einer Blockade der postsynaptischen D2/D3-Rezeptoren zu kommen (Schoemaker et al., 1997). Dieses duale Rezeptorbindungsprofil scheint die Beobachtung zu erklären, dass Amisulprid in niedrigen Dosen von 50-300 Milligramm pro Tag (mg/d) zu einer Verbesserung der Negativsymptome (Boyer et al., 1995; Loo et al., 1997; Danion et al., 1999; Rosenzweig et al., 2002) und in höheren Dosen von 400-800 mg/d zu einer Verbesserung der Positivsymptomatik führt (Puech et al., 1998; Rosenzweig et al., 2002).

Durch die zentrale Blockade von postsynaptischen D2/D3-Rezeptoren ist der Wirkstoff mit dem Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen assoziiert (Baldwin and Mayers, 2003; Assem-Hilger and Kasper 2005). Gleichzeitig kommt es durch die Blockade von D2-Rezeptoren im Nucleus infundibularis zum Anstieg des Prolaktinspiegels (Gründer et al., 1999; Haddad and Sharma, 2007). Dies zieht wiederum eine Abnahme der Libido, der sexuellen Erregbarkeit und der Orgasmusfähigkeit nach sich (Park et al., 2012). In einer Übersichtsarbeit von La Torre et al. (2013a) zu sexuellen Funktionsstörungen unter Antipsychotika wird Amisulprid daher eine höhere Rate sexueller Dysfunktion im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika zugeschrieben.

### 1.6.2 Reboxetin

Der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin hemmt selektiv den Noradrenalin-Transporter und wurde 1997 als Antidepressivum zugelassen (Dostert et al., 1997). Aufgrund der nur geringen Affinität zu serotonergen, muskarinergen, histaminergen, adrenergen und dopaminergen Rezeptoren (Wong et al., 2000; Hajos et al., 2004) eignet sich diese Substanz zur selektiven Untersuchung der Einflüsse von Noradrenalin auf die neuronalen Korrelate sexueller Stimulation. Nach oraler Gabe wird Reboxetin schnell und vollständig resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird nach zwei bis vier Stunden erreicht (Fleishaker et al., 2000). Die Steady-State Konzentration wird nach vier Tagen erreicht (Fleishaker et al., 2000). Die Pharmakokinetik verläuft auch bei wiederholter Gabe bis zu einer Tagesdosis von 12 mg linear (Fleishaker et al., 1999).

Welchen Einfluss Reboxetin auf die sexuelle Funktion hat, ist nicht eindeutig geklärt (siehe 1.4.2). Aufgrund des noradrenergen Wirkmechanismus wurden bei depressiven Patienten in einer doppelblinden Studie sexuelle Funktionsstörungen nur auf Placeboniveau beschrieben (Clayton and Zajecka, 2003). Allerdings werden laut Fachinformation häufig (1-10%) Erektionsstörungen, Ejakulationsschmerzen und Ejakulationsverzögerung beobachtet. Weitere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass sexuelle Funktionsstörungen vor allem bei einer Tagesdosis von mehr als 8 mg auftreten (Tanum et al., 2000).

## 1.7 Fazit und Hypothese

Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, dass bei der Modulation sexueller Funktionen neben peripheren vaskulären und hormonellen Einflüssen, zentralnervöse Prozesse beteiligt sind. Es wurden neuronale Aktivierungen in kortikalen und subkortikalen Regionen bei sexueller Stimulation demonstriert. Weiterhin konnten diese neuronalen Prozesse verschiedenen Domänen des sexuellen Reaktionszyklus zugeordnet werden. Bisherige Erkenntnisse über die Einflüsse der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin auf die sexuelle Funktion stützen sich weitestgehend auf klinische Studien und Beobachtungen. Daher ist nicht auszuschließen, dass sexuelle Funktionsstörungen aufgrund der jeweiligen Erkrankung diese Ergebnisse beeinflusst haben. Bisher zeigt eine pharmakologische fMRT-Untersuchung an gesunden Probanden (Abler et al., 2011), dass serotonerg

wirksame Medikamente wie SSRIs im Vergleich zu Dopamin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Placebo zu einer Abnahme der subjektiven sexuellen Funktion führen. Während die serotonerge Substanz zu einer Abnahme der neuronalen Aktivität in Hirnarealen führte, die mit motivationalen und emotionalen Prozessen der sexuellen Funktion in Verbindung gebracht werden, zeigte sich unter der primär dopaminergen Substanz eine Aktivitätszunahme in Hirnarealen des Belohnungssystems bei unveränderter sexueller Funktion.

Mit Hilfe dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten fMRT-Studie sollen nun die Einflüsse von noradrenerg und antidopamierg wirksamer Pharmaka im Vergleich zu Placebo auf die subjektiv empfundene sexuelle Funktion und die neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation untersucht werden. Als Studienmedikation (Verum) wurde der selektive D2/D3-Antagonist Amisulprid, sowie der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin gewählt. Unter Placebo erwarteten wir eine Zunahme der neuronalen Aktivierung in kortikalen und subkortikalen Regionen, die bereits in vorherigen Studien mit visueller sexueller Stimulation assoziiert wurden. Unter der antidopaminerg wirksamen Substanz Amisulprid erwarteten wir aufgrund der antagonistischen Wirkung auf das Belohnungssystem eine Verminderung der neuronalen Aktivierung in den jeweiligen Strukturen einhergehend mit einer verminderten sexuellen Funktion. Im Gegensatz dazu erwarteten wir unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo aufgrund der noradrenergen Exzitation eine weitgehend unveränderte sexuelle Funktion einhergehend mit einer erhöhten neuronalen Aktivierung in neuronalen Netzwerken, die mit sexueller Stimulation in Zusammenhang stehen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Nach Genehmigung der Studie durch die unabhängige Ethikkommission der Universität Ulm wurde mit der Rekrutierung der Probanden begonnen. 20 männliche, gesunde, heterosexuelle Probanden im Alter ( $\pm$  Standardabweichung; SD) von 20 bis 32 Jahren ( $23,9 \pm 3,1$ ) haben an der Studie teilgenommen und das gesamte Studienprotokoll durchlaufen. Aufgrund von zerebralen Läsionen (unspezifische Gliosen), die bei der kernspintomographischen Untersuchung aufgefallen waren, wurde ein Proband post-hoc aus den Analysen ausgeschlossen, so dass die nachfolgend berichteten Ergebnisse auf einer Stichprobe von 19 Probanden im Alter von  $24,0 \pm 3,1$  SD basieren. Alle Interessenten wurden anhand einer schriftlichen Probandeninformation und eines ausführlichen Gespräches über Ziel, Risiken, sowie Art und Dauer der Studie aufgeklärt. Im Anschluss erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung der Probanden auf freiwilliger Basis. Aufgrund des hohen Zeitaufwandes der Studie wurden die Probanden mit 150 Euro entschädigt. Die doppelblinde, randomisierte fMRT-Studie wurde unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki (in der Revision von Edinburgh, Oktober 2000), der International Conference of Harmonisation (ICH), den Prinzipien von Good Clinical Practice (GCP) sowie den nationalen Verordnungen und Richtlinien geplant und durchgeführt.

### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Vermeidung möglicher Unterschiede hinsichtlich neuronaler Korrelate der Verarbeitung sexueller Stimuli in Abhängigkeit des Hormonstatus bzw. des weiblichen Hormonzyklus (Zhu et al., 2010; Bonenberger et al., 2013) wurden nur männliche Probanden in die Studie eingeschlossen. Es ist bekannt, dass ein Unterschied in neuronalen Aktivierungen bei der Verarbeitung visueller sexueller Reize zwischen homosexuellen und heterosexuellen Personen besteht (Paul et al., 2008). Daher wurden ausschließlich heterosexuelle Probanden untersucht. Das

verwendete Stimulusmaterial (siehe unten) beinhaltete nur erotische Videos mit heterosexuellen Szenen, die einen Mann mit einer oder zwei Frauen bei sexuellen Handlungen zeigten. Zur Vermeidung von Lateralitätseffekten neuronaler Aktivierung wurden ebenfalls nur Rechtshänder eingeschlossen. Die Händigkeit wurde mittels des Edinburgh Handedness Questionnaire (Oldfield, 1971) erfasst. Nach schriftlicher Einwilligung der Probanden folgte eine ärztliche Voruntersuchung zum Ausschluss einer psychiatrischen oder körperlichen Vorerkrankung, sowie zum Ausschluss von Kontraindikationen für die Medikamenteneinnahme und die fMRT-Messungen. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie resultieren weitgehend aus den Kontraindikationen für die Einnahme von Amisulprid und Reboxetin sowie für eine magnetresonanztomographische Untersuchung (siehe Tabelle 1). Aufgrund der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die Studienmedikation wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass sie während des Zeitraumes der Medikamenteneinnahme nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen dürfen. Probanden die bereits an der Vorstudie von Abler et al. (2011) teilgenommen haben, wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen, um ein möglichst homogenes Studienkollektiv zu erhalten.

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Probanden**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesunde, männliche heterosexuelle Probanden</li> <li>• Alter 18-45 Jahre</li> <li>• Rechtshänder</li> <li>• Vorliegen des Informed Consent</li> <li>• Subjektiv angegebene sexuelle Stimulation durch das im Rahmen der fMRT-Untersuchung verwendete validierte Bildmaterial</li> <li>• Körperliche Untersuchung sowie EKG ohne pathologischen Befund</li> <li>• Normwertige Laborwerte (kleines Blutbild, ALT, AST, <math>\gamma</math>-GT, Kreatinin, Harnstoff)</li> <li>• Abstinenz von Alkohol und psychotropen Substanzen (bis auf geringen bis mäßigen Nikotinkonsum) während des Studienzeitraumes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexuelle Funktionsstörungen</li> <li>• Psychische oder neurologische Erkrankungen aktuell oder in der Vergangenheit, Schädel-Hirn-Trauma</li> <li>• Missbrauch von Medikamenten, illegalen Drogen und Alkohol</li> <li>• Regelmäßige Medikamenteneinnahme</li> <li>• Internistische Erkrankungen insbesondere der Leber, Niere, des blutbildenden Systems, Diabetes, Engwinkelglaukom und Prostatahyperplasie</li> <li>• Sonstige schwere körperliche Erkrankungen</li> <li>• Vorliegen einer primären Klaustrophobie</li> <li>• Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT Messung (Metall, Epilepsie, großflächige Tätowierungen (Hals/Gesicht))</li> <li>• Visusminderung mit Korrektur <math>\geq 7</math> Dioptrien</li> <li>• Teilnahme an der Studie Abler et al., 2011</li> </ul>

EKG = Elektrokardiogramm; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase;  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyl-Transferase

### 2.3 Vor- und Nachuntersuchung

Im Rahmen der Voruntersuchung wurden eine medizinisch-körperliche und psychiatrische Untersuchung durch den Studienarzt durchgeführt. Die medizinisch-körperliche Untersuchung diente der Beurteilung der somatischen und neurologischen Konstitution der Teilnehmer und zum Ausschluss oben genannter Ein- und Ausschlusskriterien. Im Rahmen der Voruntersuchung wurden Alter, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, Medikamenten, Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten und Blutdruck (nach Riva Rocci, RR in mmHg) sowie die Herzfrequenz erfasst. Zudem



wurde ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) zum Ausschluss relevanter Erkrankungen des Herzreizleitungssystems durchgeführt. Zum Ausschluss von Erkrankungen der Leber, Niere und des blutbildenden Systems wurden Blutbild, Leber- und Nierenwerte laborchemisch bestimmt. Probanden mit pathologischen Veränderungen wurden nicht in das Studienkollektiv aufgenommen bzw. ausgeschlossen. Im Rahmen der Nachuntersuchung, frühestens zwei Wochen nach Abschluss der Studie, wurden die oben genannten Untersuchungen erneut durchgeführt. Dadurch sollten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die möglicherweise mit zeitlicher Latenz auftreten, erfasst werden. Die psychiatrische Untersuchung durch den Studienarzt umfasste einen Selbstbeurteilungsbogen zum Ausschluss einer depressiven Erkrankung bzw. zur Erfassung von Depressivität vor Studienbeginn (ADS, Allgemeine Depressionsskala, Hautzinger et al., 1993), sowie ein strukturiertes Interview (SKID; Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV) zum Ausschluss gegenwärtiger oder aber in der Vergangenheit bestandener psychischer Störungen (Achse-I). Da das verwendete Bild- und Filmmaterial ausschließlich heterosexuelle Paare zeigte, sollten ungewöhnliche sexuelle Neigungen und Homosexualität bei den Probanden ausgeschlossen werden. Dazu wurden die Probanden bezüglich ihres Sexualverhaltens befragt. Um eine Homosexualität auszuschließen, sollten alle Probanden innerhalb eines Kreisdiagramms den Prozentanteil (0-100%) sexueller Fantasien mit gleichgeschlechtlichen Partnern markieren. Probanden mit Angaben homosexueller Fantasien von über 15% wurden ausgeschlossen. Möglicherweise vorstehende sexuelle Dysfunktionen vor Studienbeginn sollten durch eine vereinfachte deutsche Fassung des Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire (MGH-SFQ; Labbate & Lare, 2001) erfasst werden. Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen erfasst anhand einer sechsstufigen Skala das „sexuelle Interesse“, die „sexuelle Erregbarkeit“, die „Orgasmusfähigkeit“, die „Erektionsfähigkeit“ und die „sexuelle Zufriedenheit insgesamt“ während des letzten Monats. Der Fragebogen wurde entsprechend des Studiendesigns angepasst und wir erfassten Veränderungen in diesen Skalen während der letzten Woche. Ein Gesamtsummenwert von zehn entspricht einer unveränderten sexuellen Funktion. Des Weiteren wurde die Probanden darauf hingewiesen, dass sie während der siebentägigen Einnahme der Studienmedikation nicht mehr als bisher rauchen sollten und weitestgehend auf alkoholische Getränke, den Konsum von Grapefruits in jeglicher Form sowie von xanthinhaltigen

Speisen (Bananen, Schokolade) und Getränken (Kaffee, Coca Cola oder Tee) verzichten sollten. Ab dem dritten Tage vor der Messung war jeglicher Konsum von Alkohol und Grapefruits verboten, um eine eventuelle metabolische Beeinflussung im Stoffwechsel der Medikamente zu vermeiden. Vom Konsum xanthinhaltiger Speisen und koffeinhaltiger Getränke sollte zwölf Stunden vor der MRT-Messung abgesehen werden. Um eine mögliche Beeinflussung der neuronalen Aktivität und des zentralen Blutflusses durch Nikotin zu vermeiden, sollten die Probanden am Morgen der Messung gänzlich auf den Konsum von Zigaretten verzichten. Alle 19 männlichen Probanden waren Studenten der Universität Ulm. Tabelle 2 fasst die demographischen Daten des untersuchten Studienkollektivs (n=19) zusammen.

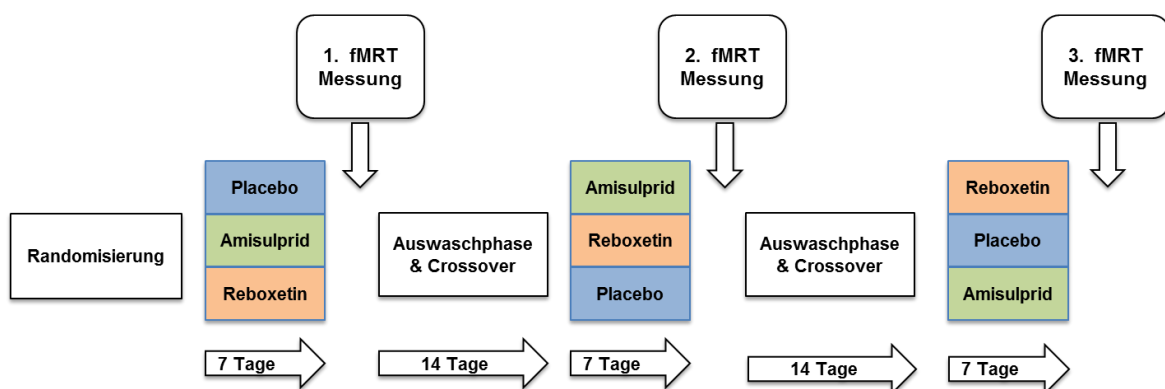
**Tabelle 2: Biodemographische Daten der Studienpopulation**

<b>Merkmal</b>	<b>Probanden</b>
Alter	Mittelwert: 24,0 (+/- 3,1 SD)
Anzahl Rechtshänder/Linkshänder	19/0
Anzahl Nichtraucher/Raucher	16/3
Raucher: Zigaretten/Tag	Mittelwert: 10 (+/- 5,0 SD)
Body-Mass-Index (BMI)	Mittelwert: 23,17 (+/- 2,5 SD)

## 2.4 Studiendesign

Die Studie wurde mit einem doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten within-subject cross-over Designs durchgeführt. Die Probanden nahmen jeweils für sieben Tage Reboxetin 4 Milligramm pro Tag (mg/d) (2 x 2 mg Tabletten (Tbl.)), Amisulprid 200 mg/d (2 x 100 mg Tbl.) und Placebo (2 x 1 Tbl.) in einer randomisierten Reihenfolge ein. Es waren sechs unterschiedliche Reihenfolgekombinationen der Medikamenteneinnahme möglich. Die Medikamente wurden zweimal täglich (morgens und abends) zur etwa gleichen Uhrzeit eingenommen. Am siebten Tag der jeweiligen Medikamenteneinnahme erfolgte die fMRT-Untersuchung. Die letzte Medikation wurde zwei Stunden vor der Messung eingenommen. Durch die Einnahmedauer von sieben Tagen sollte ein Steady-state der Blutserumkonzent-

rationen des jeweiligen Pharmakons erreicht werden. Laut Herstellerangaben wird die Steady-state Konzentration von Reboxetin nach vier Tagen (Fleishaker JC. et al., 2000) und von Amisulprid nach zwei bis drei Tagen erreicht (Dufour et al., 1988). Um eine vollständige Elimination des Pharmakons bis zum Zeitpunkt der Einnahme der nächsten Studienmedikation zu gewährleisten, wurde eine Auswaschphase von mindestens 14 Tagen eingehalten. Die Probanden wurden einen Tag vor Beginn jedes Einnahmezyklus telefonisch an die Medikamenteneinnahme erinnert. Zudem wurden zum Zeitpunkt der fMRT-Untersuchungen Blutserumkonzentrationen von Reboxetin und Amisulprid bestimmt, um die regelmäßige Einnahme und ausreichende Blutserumkonzentrationen der Studienmedikation zu prüfen. Die Bestimmung der Blutserumkonzentrationen von Amisulprid und Reboxetin erfolgte durch das Neurochemische Labor der Universitätsklinik Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. Hiemke. Durch wiederholten persönlichen oder telefonischen Kontakt sollten frühzeitig möglicherweise zwischenzeitlich aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst werden. Abbildung 1 stellt das Studiendesign grafisch dar.



**Abbildung 1: Studiendesign**

Die Studie wurde mit einem doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten within-subject cross-over Designs durchgeführt. Die Probanden nahmen jeweils für sieben Tage Reboxetin 4 mg/d (2 x 2 mg Tbl.), Amisulprid 200 mg/d (2 x 100 mg Tbl.) und Placebo (2 x 1 Tbl.) in einer randomisierten Reihenfolge ein. Danach folgte die fMRT Messung. Zwischen den einzelnen Medikamenteneinnahmen wurde eine Auswaschphase von mindestens 14 Tagen eingehalten. Tbl. = Tablette, mg/d = Milligramm/Tag.

Vor Beginn der fMRT-Messung wurde den Probanden nochmals der Ablauf der Untersuchungen erklärt. Zudem wurden die Probanden in die fMRT-Stimulus-

Paradigmen (siehe Abbildung 2) instruiert. Im Anschluss erfolgte die ca. 70 minütige fMRT Messung (2.6). Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen während des Einnahmezyklus wurden vom Studienarzt anhand der UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala (2.5.3) dokumentiert. Um die subjektiv empfundene sexuelle Funktionsfähigkeit während der letzten Woche unter Einnahme der Studienmedikation zu erfassen, füllten die Probanden den Massachusetts General Hospital Sexual Function Questionnaire (MGH-SFQ; Labbate and Lare, 2001)(2.5.2) aus. Erst am Ende jedes Messtages wurden zur Beurteilung der Aufmerksamkeitsleistung die Reaktionszeittests „Alertness“ (2.5.5.1) und „Geteilte Aufmerksamkeit“ (2.5.5.2) aus der neuropsychologischen Testbatterie TAP (TAP; Zimmermann und Fimm 1993) aufgezeichnet. Im Folgenden werden die genannten psychometrischen und neuropsychologischen Untersuchungen näher dargestellt.

## **2.5 Fragebögen, psychometrische und neuropsychologische Untersuchungen**

### **2.5.1 Allgemeine Depression Skala**

Zur Erfassung möglicher depressiver Symptome in der Woche vor Studienbeginn wurden alle Versuchspersonen mit einer deutschsprachigen Version der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D; Radloff, 1977) und der Allgemeinen Depression Skala (ADS, Allgemeine Depression Skala; Hautzinger et al., 1993) untersucht. Die ADS (Hautzinger et al., 1993) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und erfragt die Beeinträchtigung durch depressive Symptome wie Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit, Einsamkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Weinen, Rückzug und Angst während der letzten Woche. Sie wurde entwickelt, um aktuell bestehende depressive Stimmungszustände bei nicht-klinischen Populationen zu erfassen. Die Probanden sollten die 20 Fragen nach einem vierstufigem Schema von 0 (selten oder überhaupt nicht / weniger als ein Tag während der letzten Woche) bis 3 (meistens, die ganze Zeit / fünf und mehr Tage während der letzten Woche) reichend beantworten. Hohe ADS-Gesamtwerte von mehr als 23 Punkten weisen auf eine mögliche depressive Störung hin und hätten im Zusammenhang mit Auffälligkeiten im

SKID-Interview zum Ausschluss aus der Studie geführt. Um darüber hinaus auch hypomanische bzw. manische Phasen zu erfassen, wurde die ADS-Skala um die Allgemeine Depressions- und Manie Skala (ADMS) (Meyer und Hautzinger, 2001) erweitert. Dieser Fragebogen beinhaltet neun Fragen, die sich ebenfalls auf die letzte Woche bezogen. Ebenso wie der ADS-Fragebogen sollte auch der ADMS-Fragebogen nach dem oben genannten vierstufigen Schema beantwortet werden.

### **2.5.2 Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire**

Um subjektives sexuelles Interesse und sexuelle Funktion vor Studienbeginn sowie während der Einnahme der Studienmedikation zu erfassen, verwendeten wir neben offenen Fragen bei der ärztlichen Untersuchung eine vereinfachte deutsche Fassung des Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire (MGH; Labbate & Lare, 2001). Der Selbstbeurteilungsfragebogen beinhaltet folgende sechs Items: „sexuelles Interesse“, „sexuelle Erregbarkeit“, „Orgasmusfähigkeit“, „Erektionsfähigkeit“ und „sexuelle Zufriedenheit insgesamt“. Jedes Item bezieht sich auf den letzten Monat und sollte nach einem sechsstufigem Schema von „1: größer als sonst“, „2: normal“ bis „6: nicht vorhanden“ beantwortet werden. Ein Gesamtsummenwert von 5 (kleinst möglicher Wert) spricht dabei für eine Zunahme der subjektiv angegebenen sexuellen Funktion. Ein Gesamtsummenwert von 10 entspricht einer normalen, unveränderten sexuellen Funktion und ein Gesamtsummenwert von 30 (größtmöglicher Wert) spricht für eine sehr starke Beeinträchtigung der subjektiven sexuellen Funktion. Somit deuten Werte über 10 auf eine verminderte subjektive sexuelle Funktion hin. Nach Abschluss der Studie dienten die Werte der Voruntersuchung zum Vergleich mit den Werten unter Placebo. Zur Erfassung der sexuellen Funktion während der Einnahme der Studienmedikation wurde der Selbstbeurteilungsfragebogen zu jedem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Hierzu wurde eine modifizierte Form des MGH-SFQ verwendet, welcher sich im Unterschied zur Voruntersuchung nur auf den Zeitraum der Medikamenteneinnahme von sieben Tagen bezog (Abler et al., 2011).

### **2.5.3 Udvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungs-Rating-Skala**

Zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen während der Medikamenteneinnahme kam die Udvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungs-Rating-

Skala (UKU) für psychotrope Pharmaka zum Einsatz (Lingjaerde et al., 1987). Die Befragung der Probanden sowie die Dokumentation erfolgten durch den Studienarzt. Der Fragebogen umfasst vier Hauptsymptombereiche (psychische, neurologische, autonome und sonstige Symptome) mit insgesamt 48 Items. Jedes Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 nach seinem Schweregrad eingestuft (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer). Erst in einer weiteren Subskala trug der Studienarzt ein, wie wahrscheinlich der Zusammenhang zwischen Nebenwirkung und Medikament ist (1 = unwahrscheinliche, 2 = mögliche, 3 = wahrscheinliche Kausalität).

#### **2.5.4 Stanford Sleepiness Scale**

Die Stanford Sleepiness Scala (SSS; Hoddes et al., 1973) wurde verwendet, um den jeweiligen Grad der Wachheit unter der Einnahme von Placebo, Amisulprid und Reboxetin einzuschätzen. Es handelt sich um ein Stufenschema mit sieben verschiedenen Wachheitsgraden von eins „Fühle mich aktiv und vital; aufmerksam; vollkommen wach“ bis sieben „Fast träumend; schlafe bald ein; kein Bemühen mehr, wach zu bleiben“. Nach jeder fMRT-Messung wurde dieser Fragebogen von den Probanden ausgefüllt, um den momentan empfundenen Grad der Wachheit zu dokumentieren. Dies erlaubte Rückschlüsse auf möglicherweise sedierende Effekte der Studienmedikation, die unsere Ergebnisse unspezifisch beeinflussen könnten.

#### **2.5.5 Psychologische Testverfahren**

Um mögliche Einflüsse der Studienmedikation auf basale kognitive Funktionen, wie Aufmerksamkeitsleistungen, beurteilen zu können, wurden nach jeder MRT-Messung zwei Aufgaben aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1993) durchgeführt.

##### **2.5.5.1 Alertness**

Zur Testung der Aufmerksamkeit wurde der Subtest „Alertness“ (TAP; Zimmerman und Fimm, 1993) verwendet, der sich aus zwei Bedingungen zusammensetzt. In der ersten Bedingung, die die „intrinsische Alertness“ erfasst, sollte der Proband auf einen visuellen Zielstimulus (ein großes, zentriertes „X“), der in zufällig varii-

renden Zeitintervallen auf dem Bildschirm erschien, so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagieren. In der zweiten Bedingung wurde die zeitliche Ausrichtung der Aufmerksamkeit bestimmt. Die Probanden mussten schnellstmöglich auf den genannten visuellen Reiz („X“) reagieren, dem nun jedoch ein akustischer Hinweisreiz (Warnton) vorausging. Die Abstände zwischen Warnton und visuellem Reiz variierten ebenfalls zufällig. Die Reaktionszeitmediane aus Durchgängen mit und ohne Warnton wurden getrennt voneinander ausgewertet. Jede Bedingung wurde mit jeweils 20 Stimuluspräsentationen zweimal präsentiert. Als Maß der Alertnessreaktion wurde der Kennwert „phasische Alertness“ bestimmt. Dieser berechnet sich aus der Differenz der Reaktionszeitmediane mit und ohne Warnton geteilt durch den Median aller Reaktionszeiten. Im Gegensatz zur „tonischen Alertness“, die das allgemeine Aufmerksamkeitsniveau einer Person beschreibt, beschreibt die „phasische Alertness“ die Fähigkeit in Erwartung eines Reizes hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern (Jasper und Sharpless, 1956).

#### 2.5.5.2 Geteilte Aufmerksamkeit

Die Fähigkeit der Aufmerksamkeitsteilung auf gleichzeitig ablaufende Prozesse wurde mithilfe der „geteilten Aufmerksamkeit“ („Divided Attention“) getestet. Bei dieser „dualen Aufgabe“ mussten die Probanden auf einen visuellen Reiz (vier Kreuze, die ein kleines Quadrat bildeten) sowie auf einen auditiven Reiz (zwei gleiche Warntöne, die hintereinander ertönten) so schnell wie möglich reagieren. Die visuelle Testbedingung bestand aus einer 4 x 4 Punktematrix. An die Position der Punkte sprangen in zufälliger Reihenfolge Kreuze. Bildeten die Kreuze ein kleines 2 x 2 Quadrat, mussten die Probanden so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagieren. Gleichzeitig lief die auditive Testbedingung ab, bei der hohe und tiefe Töne abwechselnd abgespielt wurden. Ertönten zwei Töne der selben Tonart hintereinander, mussten die Probanden ebenfalls schnellstmöglich mit einem Tastendruck reagieren. Die Aufgabe der „geteilten Aufmerksamkeit“ bestand also darin, gleichzeitig auf Quadrate und Töne zu achten. Analog zur Alertness wurden die Reaktionszeitmediane pro Proband und Testzeitpunkt bestimmt.

## 2.6 fMRT-Experiment

### 2.6.1 fMRT-Akquisition

Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Auswertung des Videoparadigmas, sowie der Fragebögen und psychologischen Tests. Andere durchgeführte fMRT-Paradigmen werden nicht weiter ausgeführt. Die Durchführung der fMRT-Untersuchung erfolgte mit einem 3.0 Tesla MAGNETOM Allegra (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) Magnetresonanztomographen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III unter Verwendung einer Standard-Radiofrequenz-Kopfspule. Jede Messung bestand aus neun Einheiten. Nach kurzer Messung zur Lageorientierung und Planung der Bildgebung („localizer“) folgte die Aufnahme der funktionellen Bilddaten mittels BOLD (blood oxygen level dependent)–Kontrast sensitiven T2\*-gewichteter EPI-Sequenzen (echoplanar imaging). Das gesamte Aufnahmevervolumen wurde an für die Untersuchung relevanten Hirnregionen angepasst und umfasste die Basalganglien, das Mittelhirn sowie präfrontale Strukturen. Die Positionierung erfolgte entlang der AC-PC-Linie (AC = Commissura anterior; PC = Commissura posterior). Die Bildmatrix hatte eine planare Auflösung von 64 x 64 Pixeln (Px, Bildelementen) und ein Sichtfeld von 192 mm. Ein Aufnahmevervolumen (Einzelaufnahmevervolumen) umfasste 23 sagittale Schichten mit einer jeweiligen Schichtdicke von 3 mm und einer Schichtlücke von 0,75 mm. Daraus resultiert eine Voxelgröße von 3 x 3 x 3,75 mm. Die Echozeit (TE, time of echo) betrug 35 ms, die Pulswiederholzeit (TR, time of repetition) wurde auf 1500 ms eingestellt. Der Flip-Winkel betrug 90 Grad. Um eine zeitliche Kopplung zwischen visuellen Stimuli und den bildgebenden Daten zu ermöglichen, erfolgte die Präsentation der unten genannten fMRT-Paradigmen stimulusgetriggert mit den MRT-Aufnahmen. Während der Messung des Videoparadigmas wurden bei jeder Messung 487 Volumina aufgezeichnet, wobei die jeweils ersten zehn Volumina aufgrund von T1-Äquilibrierungseffekten verworfen und nicht in die Analyse mit einbezogen wurden. An einem der Untersuchungstage wurden zudem T1-gewichtete anatomische Aufnahmen mittels 3D MPRAGE-Sequenzen (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) durchgeführt und 160 Schichten in sagittaler Richtung aufgenommen (Bandbreite = 130 Hz/Px, TR = 2,3 s, TI = 1,1 s, TE = 3,93 ms, Flipwinkel = 12 Grad, in-planare Auflösung: 256 x 256 Px, Kanten-

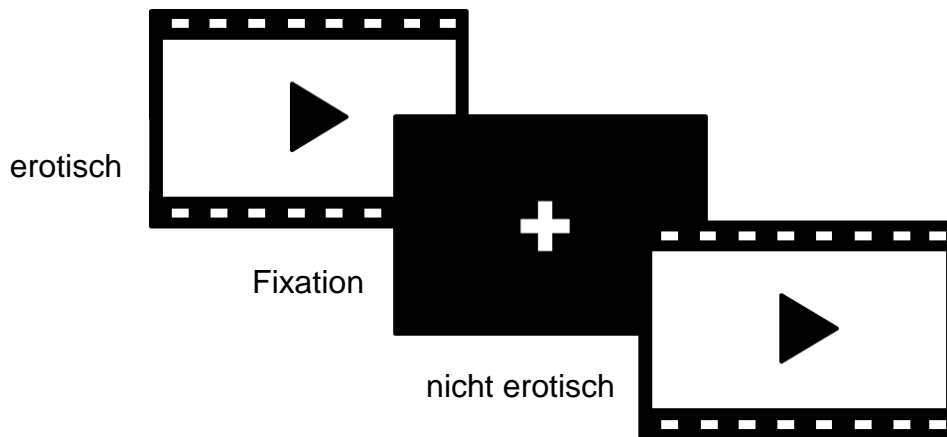


länge: 1 mm x 1 mm). Die Dauer der anatomischen Aufnahmen betrug ca. 8,5 Minuten.

Während der gesamten Messung wurden physiologische Daten (EKG, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz) erhoben. Die Präsentation der visuellen Stimuli erfolgte mittels einer Liquid Crystal Display (LCD) Videobrille (Resonance Technologies, Northbridge CA; USA). Durch den Einsatz von Brillengläsern in die Videobrille konnte eine Fehlsichtigkeit bis zu +/- 8 Dioptrien individuell ausgeglichen werden.

### **2.6.2 fMRT-Paradigma**

Als fMRT-Stimuli verwendeten wir einen etablierten Video-Clip Task, der bereits in einer anderen Studie zur Untersuchung neuronaler Korrelate sexueller Stimulation verwendet wurde (Abler et al., 2011) und konsistent sexuelle Erregung induzierte. Mit Hilfe der Software Windows Media Player wurden den Probanden während der fMRT-Untersuchung insgesamt 18 verschiedene Video-Sequenzen erotischen und emotional neutralen Inhalts präsentiert. Erotische Videos zeigten einen Mann mit einer oder zwei Frauen während sexueller Handlungen, wie bspw. Oralverkehr, Petting oder vaginalen Geschlechtsverkehr. Die nicht erotischen Videos zeigten Männer und Frauen in emotional neutralen Szenen, wie bspw. beim Einkaufen oder am Flughafen. Jede Videosequenz dauerte 20 Sekunden. Dabei wurden neun erotische und neun emotional neutrale Videos präsentiert. Zwischen den einzelnen Videos war eine Pause von circa 20 Sekunden, in der ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund gezeigt wurde. Die Präsentation der Videos erfolgte in pseudorandomisierter Reihenfolge, wobei nie mehr als zwei Videos derselben Bedingung (erotisch oder emotional positiv) direkt aufeinander folgten. Zudem wurden Parallelversionen des fMRT-Paradigmas verwendet, so dass bei jedem Untersuchungstermin die Videos in einer anderen Reihenfolge präsentiert wurden, um Gewöhnungseffekte zu vermeiden. Dabei wurden jedoch nur Videos der selben Bedingung (erotisch oder emotional positiv) gegeneinander ausgetauscht. Abbildung 2 stellt das Videoparadigma grafisch dar.



**Abbildung 2: Videoparadigma**

Das Videoparadigma beinhaltet insgesamt 18 Videos, davon jeweils neun mit erotischem und emotional positivem Inhalt. Während erotische Videos einen Mann mit einer oder zwei Frauen bei sexuellen Handlungen zeigen, zeigen emotional positive Videos Männer und Frauen in emotional neutralen Szenen. Zwischen den Videos wurde für circa 20 Sekunden ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund eingeblendet. Die Videopräsentation erfolgte in pseudorandomisierter Reihenfolge, wobei nie mehr als zwei Videos derselben Bedingung (erotisch oder emotional positiv) direkt aufeinander folgten. Eigene Darstellung in Anlehnung an Abler et al., 2013; Abbildung S1.

## 2.7 Auswertung der Daten

### 2.7.1 Fragebögen und psychologische Testverfahren

Die Grundlage der statistischen Analysen oben beschriebener psychometrischer Untersuchung bildeten errechnete Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Gesamtsummenwerte sowie der entsprechenden Subskalen. In die Auswertung der Ergebnisse aus der neuropsychologischen Untersuchung (TAP, Alertness, geteilte Aufmerksamkeitsleistung) gingen die durch die Testbatterie erfassten Maße korrekter Reaktionszeiten (Median, SD) bzw. spezifisch berechenbare Kennparameter der einzelnen Testverfahren ein. Mit einer univariaten Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA, analyses of variance) mit dem Hauptfaktor Medikation (Placebo, Amisulprid, Reboxetin) wurde auf statistische Zusammenhänge bzw. Einflüsse der Studienmedikation auf die entsprechenden Kennwerte getestet. Im Falle signifikanter Einflüsse des Hauptfaktors oder aber sichtbarer Änderungen der Kenngrößen ohne statistische Signifikanz wurde post-hoc t-Tests

(Newman Keuls) durchgeführt. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

### **2.7.2 Auswertung der fMRT-Daten**

Die Analysen der fMRT-Daten wurden mit den Softwarepaketen MATLAB (R2008a; MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA), Version 3.20 und Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) durchgeführt. Dieser statistische Ansatz beruht auf dem Allgemeinen Lineare Modell (ALM) und der Gauss-Feld-Theorie.

Zunächst wurde der anatomische Referenz- bzw. Nullpunkt in der Commissura anterior festgelegt und das dreidimensionale Koordinatensystem anhand dieser Struktur ausgerichtet. Im Anschluss erfolgte die Vorverarbeitung („preprocessing“) in vier Schritten. Mittels einer „slice-time-Korrektur“ wurden die seriell aufgenommenen Schichten auf einen Zeitpunkt zusammen geführt. Im Rahmen des „realignment“ konnten mit Hilfe der „rigid-body-Transformation“ Bewegungsartefakte in Translations- und Rotationsrichtung korrigiert werden. Mittels sechs verschiedener Realignmentparameter wurden die quadrierten Abstandsdifferenzen eines jeden Volumens zu einem vorher festgelegten Referenzvolumen minimiert. SPM passt in der „normalization“ das Gehirn jedes Probanden mit einer Voxelgröße von 2 x 2 x 2 Millimetern, mittels einer nicht-linearen Transformation einem Standardgehirn an. Dieses MNI-Template (Montreal Neurological Institut) wurde aus 457 MRT-Datensätzen gesunder Gehirne entwickelt und dient der interindividuellen Vergleichbarkeit der Gehirne aller Probanden. Im letzten Schritt erfolgte die räumliche Glättung („smoothing“), um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen. Dazu wurde der Bildgrauwert jedes Voxels mit dem des benachbarten Voxels mittels eines Gauß'schen Integralkerns von 8 mm Halbwertsbreite (full width at half maximum (FWHM)) gemittelt. Die Korrektur der Autokorrelationen wurde auf Basis eines autoregressiven Modells ersten Grades (AR1) durchgeführt. Mittels Hochpass-Filter wurden niederfrequente Drifts der Signalintensität, die bspw. durch die Herzaktion entstehen können, mit einem Grenzwert („cut-off“) von 128 Sekunden entfernt. Nach der Vorverarbeitung wurden die statistische Einzel- und Gruppenanalyse durchgeführt.

### 2.7.2.1 Statistische Einzelanalyse

In der Statistische Einzelanalyse wurden die Daten jedes einzelnen Probanden auf der Grundlage des Allgemein Linearen Modells (ALM) für jedes Voxel separat ausgewertet. Dazu erstellten wir ein Modell aus zwei Regressoren (erotische und nicht erotische Filmausschnitte) mit jeweils neun Stimuli und einer „ON“-Dauer (Vorhandensein der Bedingung) von jeweils 20 Sekunden und einer „OFF“-Dauer (Nichtvorhandensein der Bedingung) Dauer von mindestens 20 Sekunden. Aus diesem Modell ergab sich der nach dem Studiendesign zu erwartende Signalverlauf in Abhängigkeit von der jeweiligen Bedingung, der später zum Vergleich mit dem tatsächlichen Signalverlauf eines jeden Probanden diente. Die Regressoren wurden anschließend mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (hemodynamic response function; HRF ) gefaltet. Um die Varianz durch Kopfbewegungen zu kontrollieren, wurden die sechs Realignmentparameter (drei für Translationen und drei für Rotationen) später der Designmatrix als Regressoren hinzugefügt. Um zu testen, ob die gemessenen Signale in einem Voxel tatsächlich mit der Präsentation der erotischen Videos zusammenhängen, wurde der Kontrast erotisch minus nicht erotische Filmabschnitte unter der Einnahme von Placebo, Amisulprid und Reboxetin für jeden Probanden berechnet.

### 2.7.2.2 Statistische Gruppenanalyse

Die in der Einzelanalyse berechneten Kontraste der Aktivität des ganzen Gehirns gingen in die statistische Gruppenanalyse ein. Wir führten eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit den beiden Hauptfaktoren „experimentelle Bedingung“ (zwei Ausprägungen: erotisch oder nicht erotisch) und „Medikation“ (drei Ausprägungen: Placebo, Amisulprid oder Reboxetin) durch, um auf statisch signifikante Einflüsse der Faktoren auf die Kennwerte zu prüfen. Darüber hinaus wurde auf statistische signifikante Interaktionen der beiden Hauptfaktoren (Bedingung x Medikation) geprüft. Statistisch signifikante Mediationseffekte in dieser 2 x 3 ANOVA wurden anschließend mittels eines Post-hoc t-Tests hinsichtlich ihrer Qualität überprüft. Dazu wurde ein einseitiger t-Test durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Einseitigkeit des t-Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0025$  (unkorrigiert auf Voxel Ebene) und eine Clustergröße von mindestens 419 signifikant zu-

sammenhängenden Voxeln gewählt. Dies entspricht einer family wise error (FWE)-Korrektur für multiple Vergleiche bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) auf Clusterlevel.

Um auf statistische Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivierung und subjektiv berichteter sexueller Dysfunktionen zu prüfen, führten wir post-hoc eine Multiple Regressionsanalyse durch. Als abhängige Variable wurden hierfür die individuellen fMRT-Aktivitätsschätzwerte aus der signifikanten „Bedingung x Medikation“ Interaktion in dem Vergleich unter Placebo und Reboxetin (Placebo minus Reboxetin) definiert. Als Regressoren dienten die individuellen Differenzwerte der einzelnen MGH-SFQ-Subskalen unter Placebo und Reboxetin (Placebo minus Reboxetin). Einseitige t-Kontraste zur Überprüfung signifikanter Regressionseffekte wurden innerhalb einer Maske bestehend aus dem signifikanten Hauptinteraktionseffekt berechnet. Hierzu wurde ebenfalls ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0025$  (unkorrigiert auf Voxel Ebene), sowie eine Clustergröße von mindestens 16 signifikant zusammenhängenden Voxeln gewählt, welches wiederum einer Korrektur für multiple Vergleiche ( $p < 0,05$ ; FWE korrigiert) auf Clusterebene entsprach.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Blutspiegel der Pharmaka**

Im arithmetischen Mittel (Standardabweichung; SD) zeigte sich eine Amisulprid-Blutserumkonzentration von 137,7 (54,8) mg/ml sowie eine Reboxetin-Blutserumkonzentration von 75,7 (28,9) mg/ml. Bei allen Probanden konnten entsprechend der Dosis plausible Blutserumkonzentrationen der beiden Pharmaka nachgewiesen werden, so dass keine Zweifel hinsichtlich der Einnahme der Studienmedikation bestanden.

### **3.2 Fragebögen**

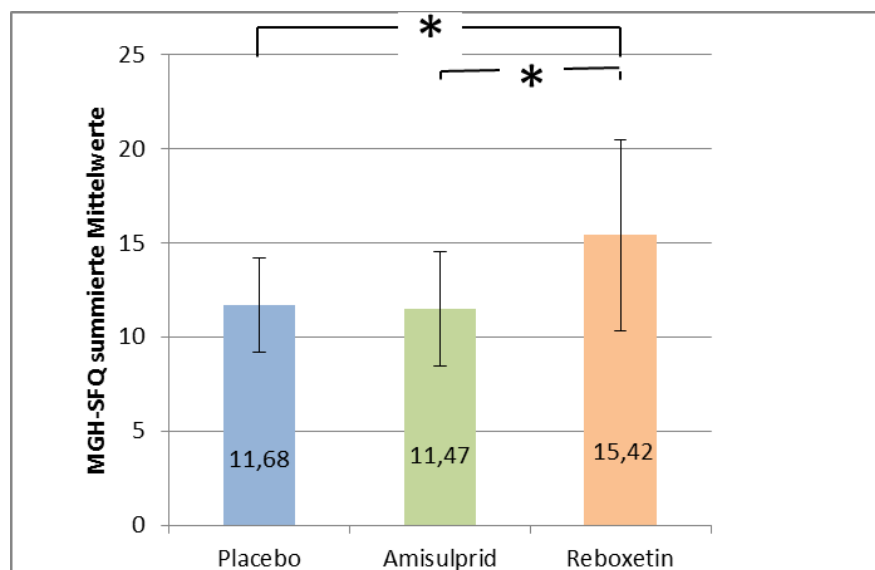
#### **3.2.1 Allgemeine Depression Skala**

Die Probanden erreichten in der „Allgemeinen Depressionsskala“, einer deutschen Version der CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale; Hautzinger et al., 1993) einen mittleren Gesamt-Summenwert (SD) von 8,00 (6,04) Punkten. Damit zeigten sich bei dem untersuchten Studienkollektiv keine klinisch relevanten depressiven Symptome.

#### **3.2.2 Subjektive Bewertung sexueller Dysfunktion**

In der Voruntersuchung zeigte sich im MGH-SFG ein mittlerer Gesamtsummenwert (SD) von 10,68 (1,70). Unter Placebo betrug der mittlere Gesamtsummenwert 11,68 (2,50), unter Amisulprid 11,47 (3,03) und unter Reboxetin 15,42 (5,07) (siehe Abbildung 3). Da ein Gesamtsummenwert von 10 einer normalen, unveränderten sexuellen Funktion entspricht, überprüften wir in einem Einstichproben-t-Test ob sich die arithmetischen Mittelwerte der Summenwerte der Voruntersuchung sowie unter Placebo, Amisulprid und Reboxetin signifikant vom Gesamtsummenwert 10 unterscheiden. Dabei zeigte sich in der Voruntersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied ( $t(1,18) = 1,75$ ;  $p = 0,097$ ). Im Gegensatz dazu

war unter Placebo ( $t(1,18) = 2,94$ ;  $p = 0,009$ ), Amisulprid ( $t(1,18) = 2,12$ ;  $p = 0,048$ ) und Reboxetin ( $t(1,18) = 4,66$ ;  $p = 0,000$ ) jeweils ein überzufälliger Unterschied zu beobachten. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied in der subjektiven Bewertung sexueller Funktionen zwischen der Voruntersuchung und unter Placebo ( $t(18) = -1,55$ ;  $p = 0,138$ ), so dass die Ergebnisse aus der Voruntersuchung in den weiteren Analysen nicht mehr berücksichtigt wurden. Eine univariate Varianzanalyse für Messwiederholungen (analysis of variance; ANOVA) auf Grundlage des arithmetischen Mittels der Summenwerte ohne Berücksichtigung der einzelnen Subskalen unter Placebo, Amisulprid und Reboxetin mit dem Faktor Medikation zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss des Hauptfaktors ( $F(2,36) = 8,10$ ;  $p = 0,001$ ). Die post-hoc durchgeführten Newman-Keuls-Tests erbrachten dabei statistisch signifikant höhere Werte unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,002$ ) und Amisulprid ( $p = 0,003$ ). Arithmetische Mittelwertvergleiche zwischen Placebo und Amisulprid zeigten hingegen kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,850$ ).

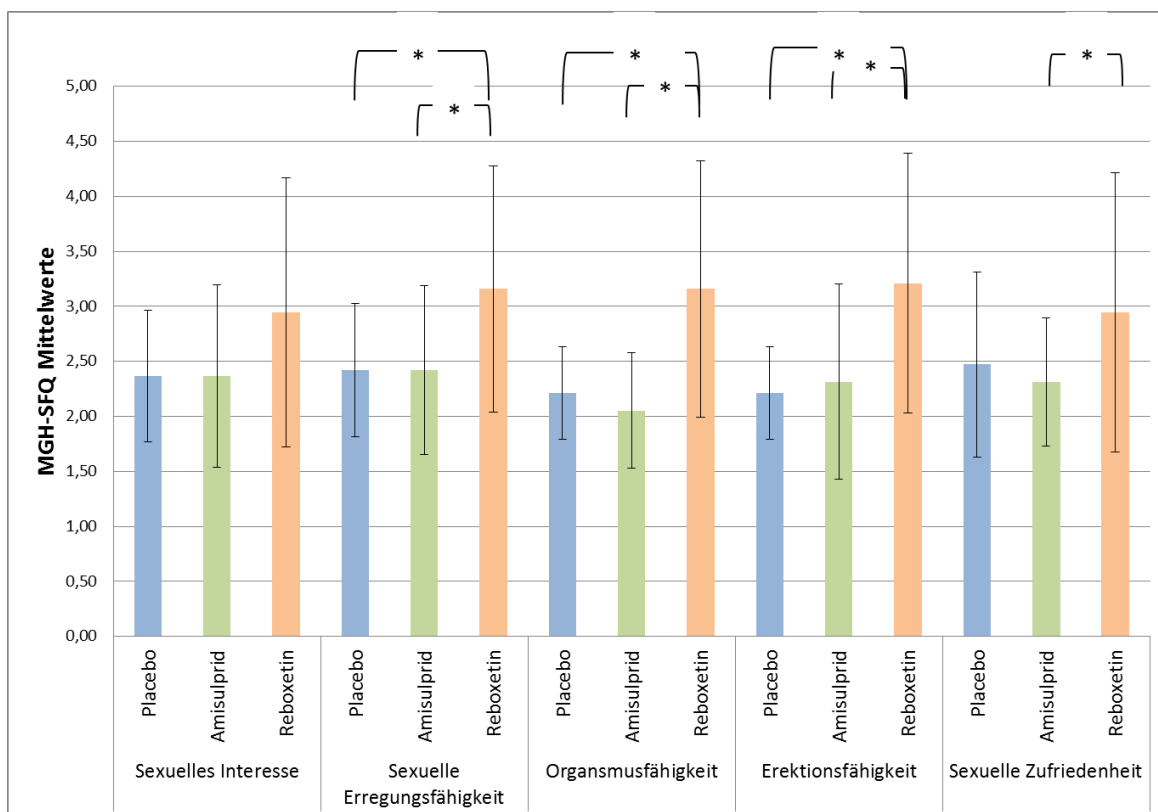


**Abbildung 3: Mittlerer Gesamtsummenwert des General Hospital Sexual Functioning Questionnaire**

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung im General Hospital Sexual Functioning Questionnaire (MGH-SFQ) unter Placebo (blau), Amisulprid (grün) und Reboxetin (rot). Eine Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Medikamenteneffekt ( $p = 0,001$ ) mit statistisch signifikant (\*;  $p < 0,05$ ) höheren Summenwerten unter Reboxetin im Vergleich zu Amisulprid und Placebo. (\*) = Statistisch signifikante Unterschiede in post-hoc Analysen bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . In Anlehnung an Graf et al., 2015; Abbildung 1 A, Lizenznummer: 388756052118.

Weiterhin wurden die Gesamtmittelwerte der einzelnen Subskalen in den drei Konditionen (Placebo, Amisulprid, Reboxetin) auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft (siehe Abbildung 4). In der Subskala „sexuelle Erregungsfähigkeit“ zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Hauptfaktors Medikation ( $F(2,36) = 5,51$ ;  $p = 0,008$ ). Die Post-hoc Analyse (Newman-Keuls) erbrachten dabei statistisch signifikant höhere Mittelwerte (SD) unter Reboxetin (3,16 (1,12)) im Vergleich zu Amisulprid (2,42 (0,77);  $p = 0,018$ ) und Placebo (2,45 (0,61);  $p = 0,007$ ). Die Mittelwertvergleiche zwischen Placebo und Amisulprid ( $p = 1,000$ ) zeigten hingegen kein statistisch signifikantes Ergebnis. In der Subskala „Orgasmusfähigkeit“ konnte ebenfalls ein signifikanter Medikamenteneffekt ( $F(2,36) = 11,24$ ;  $p < 0,001$ ) gezeigt werden. Unter Reboxetin (3,16 (1,17)) zeigten sich signifikant höhere Mittelwerte im Vergleich zu Placebo (2,21 (0,42);  $p = 0,001$ ) und Amisulprid (2,05 (0,52);  $p < 0,001$ ), während sich zwischen Placebo und Amisulprid kein überzufälliger Unterschied zeigte ( $p = 0,535$ ). Hinsichtlich der „Erektionsfähigkeit“ konnte in einer ANOVA ein signifikanter Medikationseffekt nachgewiesen werden ( $F(2,36) = 8,02$ ;  $p = 0,001$ ). Post-hoc Analysen zeigte jeweils mit einem statistisch signifikanten p-Wert von  $p = 0,002$  höhere Mittelwerte (SD) unter Reboxetin (3,21 (1,18)) im Vergleich zu Amisulprid (2,32 (0,89)) und Placebo (2,21 (0,42)). Mittelwertvergleiche zwischen Placebo und Amisulprid waren wiederum nicht signifikant verschieden ( $p = 0,701$ ). In der Subskala „sexuelle Zufriedenheit“ zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Hauptfaktors ( $F(2,36) = 3,59$ ;  $p = 0,038$ ). Jedoch ergab die post-hoc Analyse lediglich unter Reboxetin (2,95 (1,27)) im Vergleich zu Amisulprid (2,32 (0,58);  $p = 0,037$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied, nicht jedoch unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo (2,47 (0,84);  $p = 0,061$ ). Auch unter Amisulprid im Vergleich zu Placebo zeigte sich kein überzufälliges Ergebnis ( $p = 0,524$ ). Das Item „sexuelles Interesse“ zeigte in der ANOVA keinen statistisch signifikanten Einfluss des Faktors Medikation ( $F(2,36) = 2,69$ ;  $p = 0,082$ ).





**Abbildung 4: Ergebnisse der General Hospital Sexual Functioning Questionnaire Subskalen**

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen in den einzelnen Subskalen des General Hospital Sexual Functioning Questionnaire (MGH-SFQ) unter Placebo, Amisulprid und Reboxetin. (\*) = Statistisch signifikante Unterschiede in post-hoc Analysen bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . In Anlehnung an Graf et al., 2015; Abbildung 1 B, Lizenznummer: 388756052118.

### 3.2.3 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

#### 3.2.3.1 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Alertness

Die Auswertung (ANOVA) der Reaktionszeiten aus dem Untertest „Alertness“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung zeigte weder für den Durchgang ohne Warnton ( $F(2,36) = 1,84$ ;  $p = 0,174$ ) noch für die Bedingung mit Warnton ( $F(2,36) = 1,00$ ;  $p = 0,379$ ) einen signifikanten Einfluss des Hauptfaktors Medikation (Placebo, Amisulprid, Reboxetin). Zudem zeigte sich kein überfälliger Unterschied der arithmetischen Mittelwerte des Kennwerts Physische Alertness (ANOVA:  $F(2,36) = 0,35$ ;  $p = 0,706$ ) zwischen den einzelnen Pharmaka (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Ergebnis der Alertness**

Univariate Varianzanalyse für Messwiederholungen (analysis of variance; ANOVA) auf Grundlage der Reaktionszeitmediane der Bedingungen mit und ohne Warnton, sowie der phasischen Alertness mit dem Faktor Medikation. SD= Standardabweichung; Anzahl der Probanden (n) = 19.

	Placebo		Amisulprid		Reboxetin		F (2,36)	p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
<b>Ohne Warnton</b>	223,13	29,43	223,79	24,74	213,42	21,23	1,84	0,174
<b>Mit Warnton</b>	215,97	33,49	212,95	13,56	207,05	17,77	1,00	0,379
<b>Phasische Alertness</b>	-0,02	0,03	-0,02	0,05	-0,01	0,03	0,35	0,706

### 3.2.3.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Geteilte Aufmerksamkeit

Als Grundlage für die Auswertung des TAP-Untertests „Geteilte Aufmerksamkeit“ dienten die erfassten Reaktionszeiten-Mediane. Eine Varianzanalyse (ANOVA) zeigte hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen unter Placebo und Verum ( $F(2,36) = 2,46$ ;  $p = 0,100$ ). Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Medikation auf falsch positive ( $F(2,36) = 1,76$ ;  $p = 0,182$ ) oder falsch negative Antworten (ANOVA:  $F(2,36) = 0,15$ ;  $p = 0,860$ ). Tabelle 4 stellt die Ergebnisse tabellarisch dar.

**Tabelle 4: Ergebnisse der Geteilte Aufmerksamkeit**

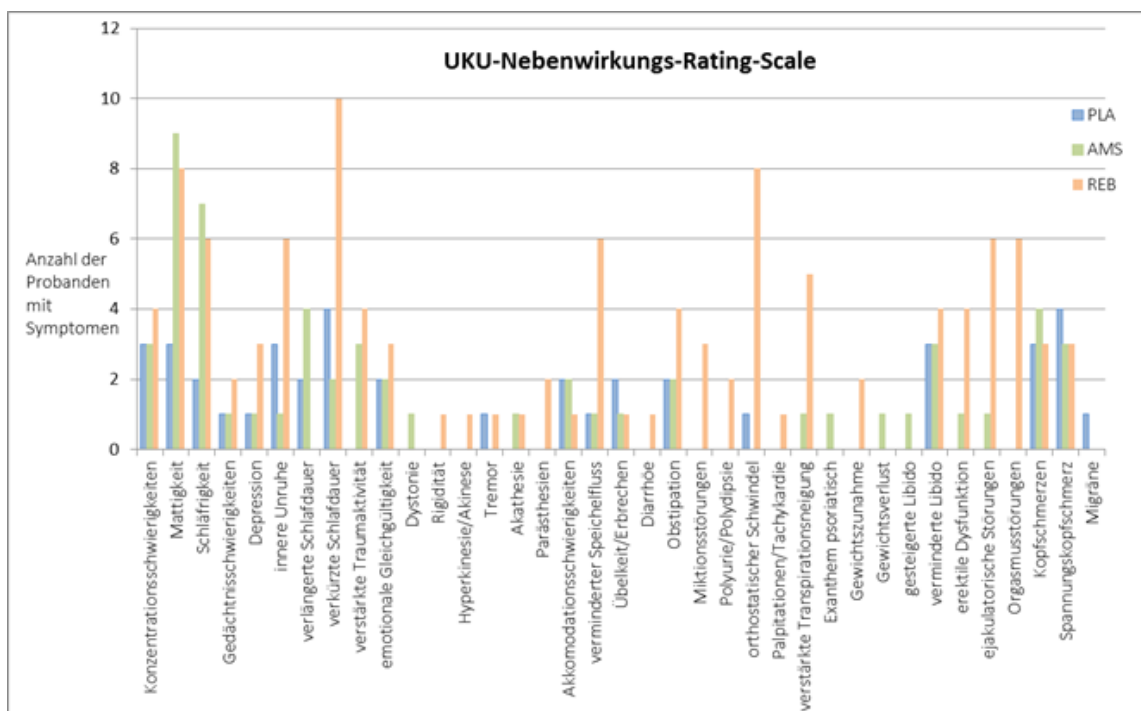
Univariate Varianzanalyse für Messwiederholungen (analysis of variance; ANOVA) auf Grundlage der Reaktionszeitmediane sowie der Mittelwerte der Anzahl der falsch positiven und falsch negativen Antworten mit dem Faktor Medikation. SD = Standardabweichung; Anzahl der Probanden (n) = 19.

	Placebo	Amisulprid	Reboxetin	F(2,36)	p
<b>Reaktionszeit Mittelwert</b>	615,85	615,16	596,29	2,46	0,1
<b>SD</b>	68,28	67,49	54,63		
<b>Mittelwert der Falsch pos. Antworten</b>	1,11	0,68	0,89	1,79	0,182
<b>Mittelwert der Falsch neg. Antwort</b>	0,79	0,95	0,74	0,15	0,86

### 3.2.4 UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala

Zur Evaluation möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs), die mittels der UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala erfasst worden waren, wurden die erhobenen Daten zunächst unabhängig von den verschiedenen UAWs und einzelnen Kategorien (leicht, mittel, schwer) ausgewertet. Unter Placebo und Amisulprid berichteten jeweils 14 von 19 Probanden (74%) von unerwünschten Wirkungen, während unter Reboxetin 18 der 19 Probanden (95%) über unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen verschiedener Art berichteten. Eine univariate Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss des Faktors Medikation ( $F(2,36) = 1,86$ ;  $p = 0,171$ ).

Unter Berücksichtigung einzelner, spezifischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen zeigte eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) lediglich für die UAW „innere Unruhe“ ( $F(2,36) = 3,71$ ,  $p = 0,034$ ), „verkürzte Schlafdauer“ ( $F(2,36) = 6,87$ ;  $p = 0,003$ ) und „verminderter Speichelfluss“ ( $F(2,36) = 4,58$ ;  $p = 0,017$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss des Faktors Medikation. Eine Post-hoc Analyse (Newman-Keuls) zeigte dabei signifikant höhere Mittelwerte (SD) unter Reboxetin 0,42 (0,69) im Vergleich zu Amisulprid (0,05 (0,23);  $p = 0,032$ ) für „innere Unruhe“, während sich kein überzufälliger Unterschied zwischen Reboxetin und Placebo (0,16 (0,37);  $p = 0,067$ ) sowie zwischen Placebo und Amisulprid ( $p = 0,455$ ) darstellte. Eine Post-hoc Analyse für die UAW „verkürzte Schlafdauer“ ergab für Reboxetin 0,79 (0,92) im Vergleich zu Placebo (0,21 (0,42);  $p = 0,006$ ) sowie im Vergleich zu Amisulprid (0,11 (0,32);  $p = 0,004$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied mit jeweils höheren Werten für Reboxetin. Der arithmetische Mittelwertvergleich zwischen Placebo und Amisulprid zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,600$ ) hinsichtlich „verkürzter Schlafdauer“. Weiterhin wurde „verminderter Speichelfluss“ häufiger unter Reboxetin (0,53 (0,90)) im Vergleich zu Placebo (0,05 (0,23);  $p = 0,033$ ) sowie im Vergleich zu Amisulprid (0,53 (0,23);  $p = 0,013$ ) berichtet. Die arithmetischen Mittelwerte unter Amisulprid und Placebo ( $p = 1,000$ ) unterscheiden sich hingegen für dieses Item nicht überzufällig voneinander. In Abbildung 5 ist die Anzahl der jeweilig erfassten UAW grafisch dargestellt.



**Abbildung 5: Ergebnisse der Uvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungs-Rating-Skala**

Darstellung der Häufigkeit der angegebenen Nebenwirkungen im UKU-Fragebogen, nach sieben-tägiger Einnahme von Placebo (PLA), Amisulprid (AMS) und Reboxetin (REB), unabhängig von der Stärke der Symptomatik. UKU = Uvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungs-Rating-Skala.

### 3.2.5 Stanford Sleepiness Scale

Mit Hilfe der Stanford Sleepiness Scale (SSS) wurde die subjektiv empfundene Sedierung während der siebentägigen Medikamenteneinnahme auf einer sieben-stufigen Skala erfragt. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt der Medikation ( $F(2,36) = 1,47; p = 0,244$ ).

### 3.3 fMRT-Ergebnisse

Die Analyse der fMRT-Daten sollte neuronale Aktivierungen bei visueller erotischer Stimulation im Vergleich zu nicht erotischer visueller Stimulation detektieren. Darüber hinaus sollten mögliche Modulationen dieser neuronalen Aktivierungen durch die Pharmaka Amisulprid und Reboxetin erfasst und mit Veränderungen der subjektiv empfundenen sexuellen Funktion auf Verhaltensebene in Zusammenhang gebracht werden.

#### 3.3.1 Haupteffekt erotischer im Vergleich zu nicht erotischen Stimuli unter Placebo

Unter Placebo zeigten sich im Vergleich der neuronalen Aktivierungen während erotischer und nicht erotischer Videosequenzen (erotisch minus nicht erotisch) eine statistisch signifikante Mehraktivierung ( $p < 0,001$ , unkorrigiert auf Voxel Ebene,  $p < 0,05$  FWE Clusterlevel korrigiert, 246 zusammenhängende signifikante Voxel) im Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis superior, Gyrus occipitale medius, Lobus parietalis inferior, Gyrus frontalis inferior, Gyrus praecentralis, Insula, Hippocampus, Mittelhirn, Putamen, Nucleus caudatus und Cerebellum (siehe Tabelle 5). Abbildung 6 stellt Schnittbilder der Hauptmaxima deskriptiv dar. Auf Grund der Ergebnisse einer vorherigen Studie unserer Abteilung (Abler et al., 2011) erwarteten wir ebenfalls eine Mehraktivierung im Thalamus, im cingulären Cortex und in der Amygdala. Um zu überprüfen, ob das Ausbleiben einer signifikanten Aktivitätszunahme in diesen Hirnregionen auf die gewählten Schwellenwerte zurückzuführen ist, führten wir eine weitere Analyse ohne Signifikanzkorrektur für multiple Vergleiche durch ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Dabei zeigte sich eine Mehraktivierung in einem Cluster aus Thalamus und Parahippocampus (siehe Tabelle 6). Erst bei einem Schwellenwert von  $p < 0,01$  unkorrigiert zeigte sich auch im praegenualeren anterioren cingulären Cortex (pgACC) eine neuronale Aktivierung (siehe Tabelle 7)

**Tabelle 5: fMRT-Haupteffekt**

Effekte erotische Videos versus nicht erotische Videos unter Placebo ( $p < 0,05$  FWE korrigiert). Es zeigt sich eine Zunahme der neuronalen Aktivität ( $p < 0,001$ , unkorrigiert auf Voxel Ebene,  $p < 0,05$  FWE Clusterlevel korrigiert, 246 zusammenhängende signifikante Voxel) im Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis superior, Gyrus occipitalis medius, Lobus parietalis inferior, Gyrus frontalis inferior, Gyrus praecentralis, Insula, Hippocampus, Mittelhirn, Putamen, Nucleus caudatus und Cerebellum. Tabellarisch nach Clustergröße geordnet. fMRT = Funktionelle Magnetresonanztomographie; R = rechts; L = links; Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinaten der Peak-Voxel (x,y,z) in Millimetern; BA = Brodmann-Areale; FWE = family-wise error; Anzahl der Probanden (n) = 19.

Anatomische Struktur	R/L	p (FWE korrigiert)	Cluster	Z-Wert			
			Anzahl der Voxel	Z	x	y	z
<b>Gyrus temporalis inferior (BA 19/37)</b>	L	0,000	8479	8,33	-48	-68	-4
	R			8,18	48	-58	-4
<b>Gyrus occipitalis medius (BA 19)</b>	R			7,59	42	-76	-2
<b>Cerebellum</b>	L			5,43	-22	-64	-26
	R			5,78	24	-66	-22
<b>Gyrus praecentralis (BA 6)</b>	R	0,000	3209	7,44	46	6	16
<b>Gyrus temporalis superior (BA 22)</b>	L			4,22	-36	2	-14
<b>Insula (BA 13)</b>	L			5,03	-42	-2	4
<b>Insula</b>	L			3,89	-32	18	8
<b>Hippocampus</b>	R			4,69	26	-34	8
<b>Gyrus frontalis inferior (BA 46)</b>	L	0,000	1785	7,27	-50	4	26
<b>Lobus parietalis inferior (BA 40)</b>	R	0,000	1016	7,59	62	-28	22
<b>Lobus parietalis inferior (BA 40)</b>	L	0,000	1011	7,65	-58	-28	26
	L			7,61	-52	-36	22
<b>Nucleus lentiformis/Putamen</b>	L	0,000	816	4,10	-22	10	0
<b>Nucleus caudatus</b>	L			3,60	-12	24	4
<b>Gyrus frontalis inferior (BA 47)</b>	R	0,013	380	4,55	46	36	4
	R			4,48	38	34	0
<b>Mittelhirn</b>	L	0,016	357	4,26	-6	-24	-14
<b>Mittelhirn</b>	R			4,04	8	-26	-12
<b>Mittelhirn</b>	L			3,37	0	-30	-2

**Tabelle 6: Haupteffekt Thalamus und Parahippocampus**

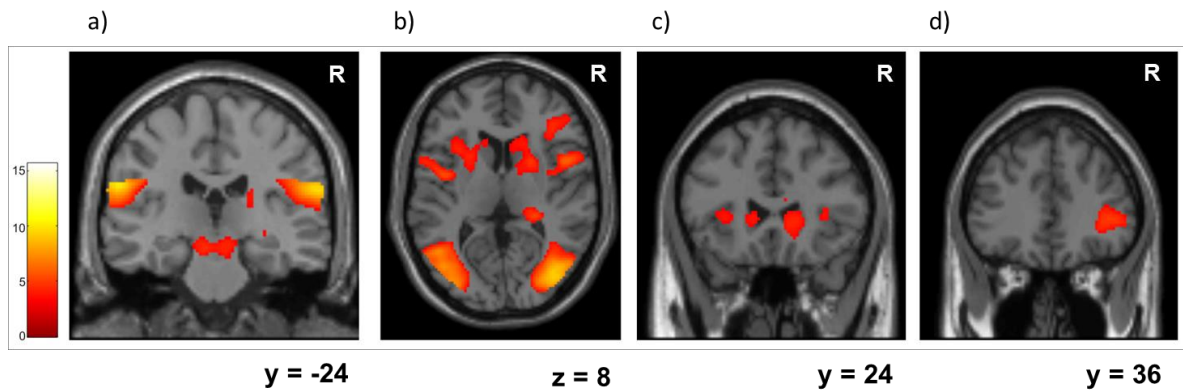
Bei einem statistischen Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  unkorrigiert zeigt sich für den Kontrast erotische minus nicht erotische Videos unter Placebo eine neuronale Aktivierung in den folgenden Arealen. R = rechts; L = links; Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinaten der Peak-Voxel (x,y,z) in Millimetern; Anzahl der Probanden (n) = 19.

Anatomische Struktur	R/L	p(unkorrigiert)	Cluster	Z-Wert			
			Anzahl der Voxel	Z	x	y	z
Parahippocampus	R	0.000	3209	7,44	46	6	16
	R			4,70	22	4	16
Thalamus	R			4,69	26	-34	8

**Tabelle 7: Haupteffekt praegenualer anteriorer cingulärer Cortex**

Bei einem statistischen Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  unkorrigiert zeigt sich für den Kontrast erotische minus nicht erotische Videos unter Placebo ein neuronale Aktivitätszunahme im prägenualen cingulären Cortex. R = rechts; L = links; Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinaten der Peak-Voxel (x,y,z) in Millimetern; BA = Brodmann Areal; Anzahl der Probanden (n) = 19.

Anatomische Struktur	R/L	p(unkorrigiert)	Cluster	Z-Wert			
			Anzahl der Voxel	Z	x	y	z
pgACC BA 24	R	0.003	26	2,70	0	34	2



**Abbildung 6: Schnittbilder des Haupteffekts**

Darstellung der Hauptmaxima des Effekts erotische Videos minus nicht erotische Videos unter Placebo. Die Farbkodierung skaliert mit der statistischen Signifikanz der neuronalen Aktivität. Die MNI-Koordinaten (x,y,z) geben die Schnittführung an. a) Mittelhirn und Lobus parietalis inferior beidseits b) Insula und temporo-occipitale Hirnareale beidseits c) Nucleus caudatus beidseits d) Gyrus frontalis inferior rechts. MNI = Montreal Neurological Institute.

### 3.3.2 Medikamenteneffekte auf neuronale Aktivierung während erotischer Stimulation

Eine 2 x 3 ANOVA mit den Faktoren Aufgabenbedingung (erotisch oder nicht erotisch) und dem Faktor Medikation (Placebo, Amisulprid oder Reboxetin) zeigte im Vergleich erotischer versus nicht erotischer visueller Stimuli einen signifikanten Interaktionseffekt der beiden Hauptfaktoren (Bedingung x Medikation) in einem Cluster im rechten Nucleus Caudatus und Teilen des Putamen mit verminderter neuronaler Aktivierung in diesen Strukturen unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,002$ ) und Amisulprid ( $p = 0,022$ ). Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0025$  (unkorrigiert auf Voxel Ebene) und eine Clustergröße von mindestens 419 signifikant zusammenhängender Voxel gewählt (dies entspricht einem Clusterlevel von  $p < 0,05$ , FWE korrigiert). Zwischen neuronaler Aktivierung während der visuellen Stimulation mit erotischen im Vergleich zu nicht erotischen Videosequenzen unter Amisulprid im Vergleich zu Placebo zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,141$ ). Der umgekehrte Kontrast zur Überprüfung erhöhter neuronaler Aktivierungen unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo und Amisulprid sowie Amisulprid und Reboxetin zeigte keine statistisch signifikante neuronale Aktivierung, selbst bei einem weniger konservativen Signifikanzniveau von  $p < 0,025$  ohne Clusterkorrektur. In Tabelle 8 und Abbildung 7 sind der Medi-

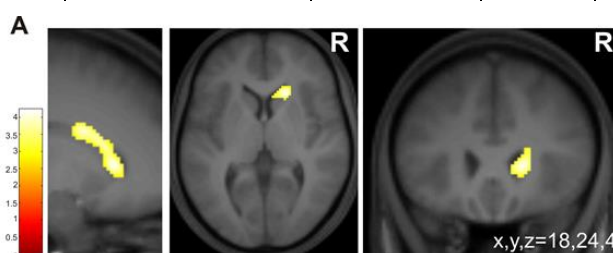


kamenteneffekt für den Kontrast Placebo versus Reboxetin dargestellt. Abbildung 8 zeigt die grafische Darstellung der differentiellen fMRT-Schätzwerte des Kontrastes erotische versus nicht erotische Videos unter Placebo, Amisulprid und Reboxetin.

**Tabelle 8: Differenzielle Gehirnaktivität für den Kontrast Placebo versus Reboxetin**

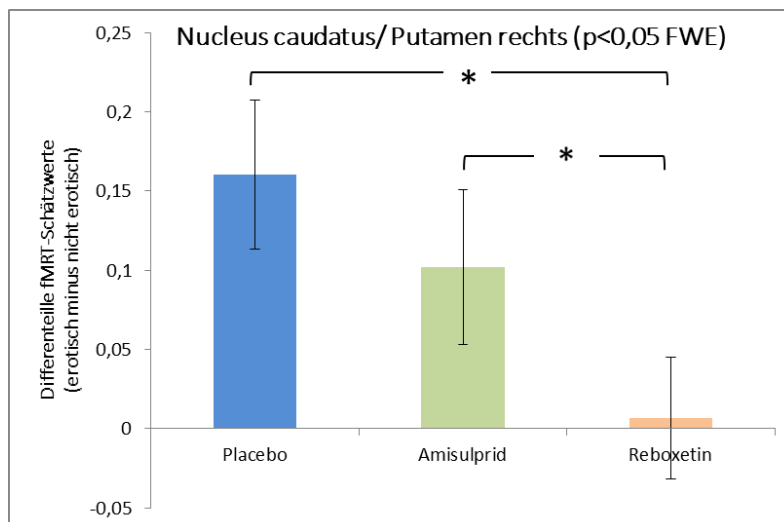
Darstellung des Medikamenteneffekts anhand des Post-hoc t-Tests der differentiellen Gehirnaktivität für den Kontrast Placebo versus Reboxetin. Ergebnisse aus der 2 x 3 ANOVA, Signifikanzniveau  $p < 0,0025$  (unkorrigiert auf Voxel Ebene), Clustergröße von mindestens 419 signifikant zusammenhängenden Voxeln (entspricht einer FWE-Korrektur für multiple Vergleiche bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ; FWE-korrigiert auf Clusterlevel). R = rechts; L = links; Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinaten der Peak-Voxel (x,y,z) in Millimetern; FWE = family-wise error; ANOVA = Analysis of variance; Anzahl der Probanden (n) = 19. Graf et al., 2015; Tabelle 2, Lizenznummer: 388756052118.

	R/L	Cluster	Anzahl der Voxel	Z-Wert	MNI Koordinaten		
		p (FWE korrigiert)		Z	x	y	z
<b>Nucleus Caudatus</b>	R	0,018	565	3,90	18	24	4
				4,02	22	6	22
				3,14	26	-6	30



**Abbildung 7: Medikamenteneffekt für den Kontrast Placebo versus Reboxetin**

Darstellung des Medikamenteneffekts der differentiellen Gehirnaktivität für den Kontrast Placebo versus Reboxetin (2 x 3 ANOVA, Signifikanzniveau  $p < 0,0025$  (unkorrigiert auf Voxel Ebene), Clustergröße von mindestens 419 signifikant zusammenhängenden Voxeln (entspricht einer FWE-Korrektur für multiple Vergleiche bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ; FWE-korrigiert auf Clusterlevel). Es zeigt sich eine Abnahme der neuronalen Aktivität im rechten Nucleus caudatus unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,002$ ) und Amisulprid ( $p = 0,022$ ). Hingegen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Amisulprid ( $p = 0,141$ ) gezeigt werden. Dargestellt sind sagittal, transversal und koronar Schnittbilder. FWE = family wise error. ANOVA = Analysis of variance. In Anlehnung an Graf et al., 2015; Abbildung 2 A, Lizenznummer: 388756052118.

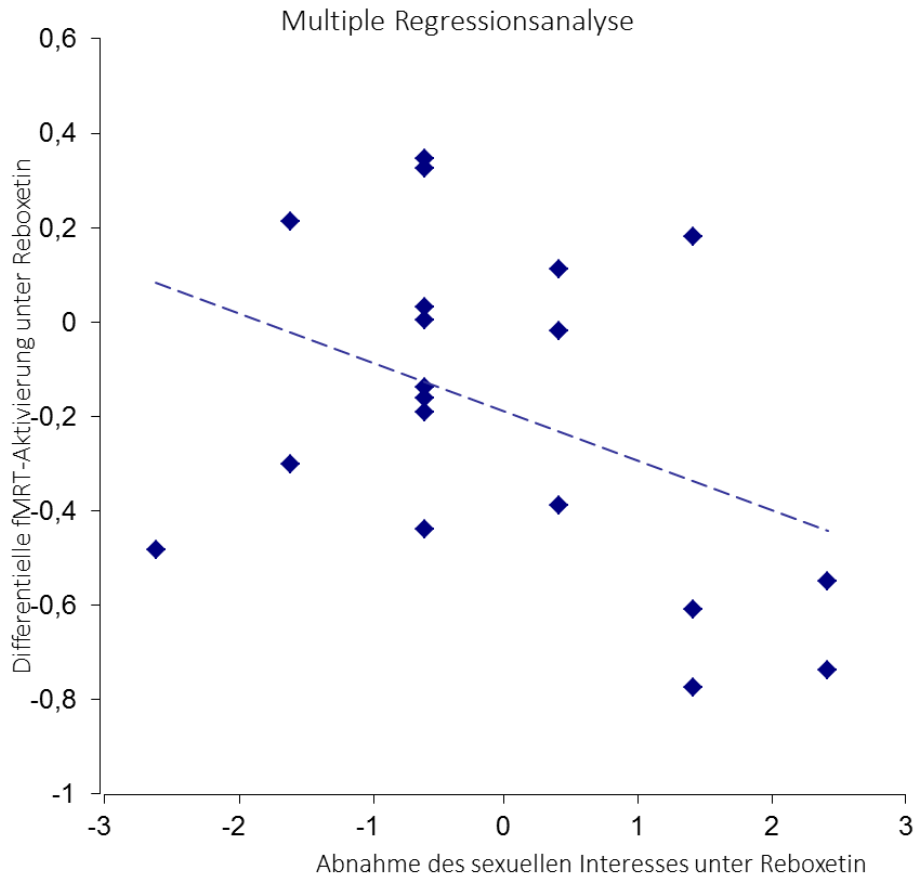


**Abbildung 8: Differentielle fMRT-Schätzwerte des Kontrastes erotische minus nicht erotische Videos**

Dargestellt sind die differenziellen fMRT-Schätzwerte (erotisch minus nicht erotisch) und Standardfehler des gesamten funktionellen Aktivierungsclusters unter Placebo, Amisulprid und Reboxetin. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einer Klammer und einem Stern ( \* ) markiert. Signifikanzniveau  $p < 0,05$  FWE-korrigiert. fMRT = Funktionelle Magnetresonanztomographie; FWE = family wise error. In Anlehnung an Graf et al., 2015; Abbildung 2 B, Lizenznummer: 388756052118.

### 3.3.3 Regressionsanalyse

Es wurde mittels einer post-hoc durchgeführten multiplen Regressionsanalyse (2.7.2.2) auf statistische Zusammenhänge zwischen den differenziellen neuronalen Aktivierungen aus der Interaktionsanalyse (erotisch minus nicht erotische Stimulation x Reboxetin minus Placebo) und den subjektiv angegebenen sexuellen Dysfunktionen (Placebo minus Reboxetin) geprüft. Als Regressoren dienten dafür die Differenzwerte aus den fünf Subskalen des MGH-SFQ unter Reboxetin und Placebo (Reboxetin minus Placebo). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der differentiellen neuronalen Aktivierung in ventralen Anteilen des Nucleus caudatus ( $x,y,z = 19, 22, 4$   $p = 0,050$ ; FWE korrigiert auf Cluster-Level; Anzahl der Voxel: 22; peak Z-Wert: 3.10) mit der Subskala „sexuelles Interesse“ ( $r = 0,709$ ). Das heißt die verminderte neuronale Aktivierung unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo war mit der Verminderung des sexuellen Interesses unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo assoziiert (siehe Abbildung 9). Für keine der anderen Subskalen des MGH-SFQs konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den differenziellen fMRT-Aktivierungen nachgewiesen werden.



### Abbildung 9: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse

Korrelation der individuellen fMRT-Aktivitätsschätzwerte aus der signifikanten „Bedingung x Medikation“ Interaktion mit den individuellen Differenzwerten der einzelnen MGH-SFQ-Subskalen unter Placebo und Reboxetin (Placebo minus Reboxetin) (Signifikanzniveau  $p < 0,0025$  (unkorrigiert auf Voxel Ebene), Clustergröße von mindestens 16 signifikant zusammenhängenden Voxeln (entspricht einer Korrektur für multiple Vergleiche bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ ; FWE korrigiert auf Clusterebene)). Die dargestellten Peak-Voxel umfassen den ventralen Teil des Nucleus caudatus. Punkte = einzelne Probanden; gestrichelte Linie = lineare Trendlinie. fMRT = Funktionelle Magnetresonanztomographie; MGH-SFQ = Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire; FWE = family wise error. In Anlehnung an Graf et al., 2015; Abbildung 3, Lizenznummer: 388756052118.

## 4 Diskussion

Eine vorherige Studie unserer Arbeitsgruppe (Abler et al., 2011) konnte die Einflüsse serotonerg und noradrenerg/dopaminerg wirksamer Psychopharmaka auf die neuronalen Korrelate der Verarbeitung visueller sexueller Stimulation bei gesunden Probanden zeigen. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten fMRT-Studie an gesunden heterosexuellen männlichen Probanden wurden nun die Effekte von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, und Amisulprid, einem selektiven D2-Rezeptor-Antagonisten, im Vergleich zu Placebo auf die sexuelle Funktion und neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation untersucht.

Bei allen Probanden konnten der Dosis entsprechende Blutserumkonzentrationen der beiden Pharmaka nachgewiesen werden, so dass von einer regelmäßigen Einnahme der Studienmedikation ausgegangen werden konnte. Zur Überprüfung der basalen kognitiven Leistung wurden die neuropsychologischen Testverfahren „Alertness“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm, 1993) durchgeführt. In keinem der beiden Untertests war dabei ein signifikanter Einfluss der Medikation auf die Kennwerte zu beobachten.

Subjektive sexuelle Funktionen wurden mittels des Selbstbeurteilungsinstruments MGH-SFQ erfasst. Unter der Einnahme von Reboxetin zeigte sich im Vergleich zu Placebo und Amisulprid eine subjektiv verminderte sexuelle Funktion. Unter Berücksichtigung der einzelnen MGH-SFQ-Subskalen zeigte sich eine Beeinträchtigung verschiedener Phasen des sexuellen Reaktionszyklus. So waren insbesondere die „sexuelle Erregbarkeit“, „Orgasmusfähigkeit“ und „Erektionsfähigkeit“ unter Reboxetin im Vergleich zu Amisulprid und Placebo vermindert. Unter der Einnahme von Amisulprid zeigte sich keine Veränderung der subjektiven sexuellen Funktion im Vergleich zu Reboxetin oder Placebo.

Die Auswertung der funktionell bildgebenden Daten zeigte unter Placebo während erotischer, visueller Stimulation eine neuronale Mehraktivierung in subkortikalen und kortikalen Arealen, die bereits zuvor mit der Verarbeitung sexueller Stimuli in Verbindung gebracht wurden. Unter der Einnahme von Reboxetin konnte im Ver-

gleich zu Placebo und Amisulprid eine verminderte neuronale Aktivierung im rechten Nucleus caudatus und Teilen des Putamens demonstriert werden. Die unter Reboxetin verminderte neuronale Aktivierung in ventralen Anteilen des Nucleus caudatus korrelierte dabei positiv mit dem subjektiv verminderten sexuellen Interesse unter dieser Substanz. Wie auch bereits in den Verhaltensdaten, zeigte sich unter Amisulprid im Vergleich zu Reboxetin und Placebo kein signifikanter Medikamenteneffekt auf die neuronalen Aktivierungen während visueller erotischer Stimulation.

#### **4.1 Stanford Sleepiness Scale und UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala**

Mittels der SSS wurde der subjektiv empfundene Grad der Sedierung unter der Studienmedikation zu jedem Messzeitpunkt erfasst. Den Substanzen Amisulprid und Reboxetin wird nur eine geringe sedierende Wirkung zugeschrieben (Perrault et al., 1997; Hajós et al., 2004), was sich auch in unseren Ergebnissen wieder spiegelt. So konnte kein signifikanter Medikamenteneffekt in dieser Skala beobachtet werden.

Weiterhin konnten keine schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) durch die Einnahme der Studienmedikation beobachtet werden. So zeigte sich im Gesamtsummenwert der UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala keine erhöhte Nebenwirkungsrate der Studienmedikation im Vergleich zu Placebo. In der von uns verwendeten Dosierung gelten Amisulprid (Coulouvrat et al., 1999) und Reboxetin (Mucci M. et al., 1997) als gut verträglich. Die Auswertung der UKU-Subskalen zeigte lediglich unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo verminderten Speichelfluss und eine verkürzte Schlafdauer. Beides ist am ehesten auf die noradrenerge Wirkung von Reboxetin zurückzuführen und konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (Ferini-Strambi et al., 2004; Versiani et al., 2000). Wie bereits erwähnt, zeigte sich trotz verkürzter Schlafdauer kein sedierender Effekt, gemessen anhand der SSS. Im Vergleich zu Amisulprid, nicht jedoch im Vergleich zu Placebo, wurde unter Reboxetin häufiger über „innere Unruhe“ berichtet. Auch diese UAW ist vermutlich auf den noradrenergen Effekt zurückzuführen (Kadhe et al., 2003). Auf Grund des Studiendesigns und der geringen Stichprobengröße lassen sich allerdings kaum Rückschlüsse auf die Entstehung und die generelle Häufig-

keit von UAW unter den beiden Studienmedikamenten ziehen. Vielmehr diene die Auswertung der SSS und der UKU-Nebenwirkungs-Rating-Skala dem Ausschluss von möglichen Konfundierungseffekten, welche unsere übrigen Studienergebnisse hätten unspezifisch beeinflussen können.

## 4.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Die Monoamine Dopamin und Noradrenalin spielen eine zentrale Rolle bei der Modulation der kognitiven Funktion (Arnsten, 1998). Daher wurde eine mögliche Einflussnahme der Studienmedikation auf basale kognitive Funktionen mit Hilfe der beiden Subtests „Alertness“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm, 1993) untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Medikamenteneffekt von Reboxetin oder Amisulprid im Vergleich zu Placebo auf die jeweiligen Kennwerte.

Der Neurotransmitter Dopamin ist unter anderem für das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung (Robbins et al., 2009). So führte Amisulprid bei depressiven Patienten in einer Tagesdosis von 50 mg durch einen pro-dopaminergen Effekt zu einer Verbesserung der kognitiven Symptome (Rocca et al., 2002). Auch bei gesunden Probanden führte eine Erhöhung der Dopaminkonzentration durch Gabe von Dopaminagonisten, wie beispielsweise Piribedil, zu einer Verbesserung im „Digit Symbol Substitution Test“ (DSST) und im „Pauli-Test“. Dies deutet auf eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitung hin (Schück et al., 2002). Andererseits zeigte sich nach siebentägiger Einnahme von antidopaminergem Medikament (Haloperidol) im Vergleich zum Ausgangswert bei gesunden Probanden eine Verlängerung der Reaktionszeit auf akustische Signale in einer geteilten Aufmerksamkeitsaufgabe sowie deskriptiv eine Verschlechterung der Aufmerksamkeit (Veselinovic et al., 2013). Der Effekt dopaminergem Medikament auf kognitive Funktionen scheint in einem umgekehrten U-förmigen Dosis-Wirkungszusammenhang zu stehen (Mattay et al., 2000). Dabei werden sowohl zu hohe als auch zu niedrige Dopaminspiegel mit einer schlechten kognitiven Leistung assoziiert. Ein geringer Anstieg des Dopaminspiegels kann bei Individuen mit einer niedrigen basalen Dopaminkonzentration zu einer Leistungssteigerung führen, während es bei Individuen mit hohen ba-

salen Spiegeln zu einer Leistungsminderung kommt (Husain and Mehta, 2011; Mattay et al., 2000).

Wie bereits erwähnt, zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Medikamenteneffekt von Amisulprid auf die Kennwerte der Alertness- und geteilten Aufmerksamkeitsaufgabe. Deskriptiv zeigte sich in der Alertness-Aufgabe sogar eine leichte Verbesserung des Kennwerts „Phasische Alertness“ im Vergleich zu Placebo. Ein möglicher Erklärungsansatz für das Ergebnis unserer Studie liegt in der Pharmakodynamik der Wirksubstanz. Der selektive Dopamin-Rezeptorantagonist Amisulprid wirkt dosisabhängig an prä- oder postsynaptischen D2/D3-Rezeptoren (Perrault et al., 1997). In niedrigen Dosen bindet Amisulprid vorzugsweise an präsynaptische D2/D3-Autorezeptoren (Perrault et al., 1997; Schoemaker et al., 1997). Es scheint daher möglich, dass aufgrund der umgekehrten U-formigen Dosis-Wirkungsbeziehung und der von uns gewählten Dosierung von 200 mg/d der pro-dopaminerge Effekt zwar zu einer deskriptiven Verbesserung der phasischen Alertness geführt hat, jedoch nicht ausgereicht hat, um das bei gesunden Probanden ausbalancierte dopaminerge System derart zu erhöhen, dass es zu einer signifikanten Verbesserung kommt. Eine Untersuchung an gesunden Probanden unter der Einnahme von 50 mg bzw. 200 mg Amisulprid zeigte wie in unserer Studie keinen Effekt der Medikation auf die kognitive Funktion (Legangneux et al., 2000). Allerdings ergaben sich in einigen Tests, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, Hinweise darauf, dass beide Dosierungen im Vergleich zu Placebo eher zu einer Verbesserung der Leistung führen. Da Amisulprid in dieser Studie in Einzeldosen verabreicht wurde und das gewählte Studienkollektiv wesentlich älter war (65-80 Jahre), ist ein Vergleich mit unserer Studie nur eingeschränkt möglich. Bei jungen gesunden Probanden konnte unter der Einnahme von 50 mg/d Amisulprid über fünf Tage keine Veränderung der kognitiven Funktion festgestellt werden (Ramaekers et al., 1999), während sich in einer anderen Studie bei gleicher Dosierung unter Schlafentzug und einer Einnahmedauer von vier Tagen eine leichte, wenn auch nicht statistisch signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung zeigte (Patat et al., 1999).

Neben Dopamin, spielt der Neurotransmitter Noradrenalin bei der Modulation von Aufmerksamkeit und Erregbarkeit eine bedeutsame Rolle (Robbins et al., 1984). Ebenso wie für dopaminerge Substanzen konnte für noradrenerge Substanzen ein U-förmiger Dosis-Wirkungszusammenhang gezeigt werden. So führte Atomoxetin,

das wie Reboxetin zu den Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern zählt (Wong et al., 1982), bei gesunden Probanden in niedrigen Dosen (40mg) zu einer Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung (Chamberlain et al., 2009), während höhere Dosen (80mg) zu einer Abnahme führten (Graf et al., 2011).

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie an depressiven Patienten konnte gezeigt werden, dass Reboxetin im Vergleich zum Ausgangswert zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion führt (Ferguson et al., 2003). In unserer Studie an gesunden Probanden zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Veränderungen der Aufmerksamkeitsleistung in der Alertness- und geteilten Aufmerksamkeitsaufgabe unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo. Auch für den Kennwert „phasische Alertness“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Lediglich eine deskriptive Erhöhung war unter der noradrenergen Substanz im Vergleich zu Placebo und Amisulprid zu beobachten. Die deskriptive Erhöhung dieses Kennwertes deutet darauf hin, dass unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo und Amisulprid das Aufmerksamkeitsniveau durch den Warnhinweis in einem geringeren Umfang gesteigert wurde. Graf et al. (2011) untersuchten die Einflüsse des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin bei gesunden Probanden und konnten eine Erhöhung der „phasischen Alertness“ unter der Substanz demonstrieren. Aufgrund des gleichen Wirkmechanismus, sowie der ähnlichen chemischen Struktur von Reboxetin und Atomoxetin (Wong et al., 1982; Wong et al., 2000) wäre daher ebenfalls eine Erhöhung der „phasischen Alertness“ zu erwarten gewesen. Unser Ergebnis steht im Einklang zu der Beobachtung von Siepmann et al. (2001), die bei gesunden Probanden unter 8 mg Reboxetin pro Tag ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die kognitive Funktion, im Sinne einer Verbesserung der Entscheidungsreaktionszeit oder der Gedächtnisleistung, feststellen konnten. Unter Berücksichtigung der auch wie für das dopaminerge System bekannten umgekehrten U-förmigen Dosis-Wirkungsbeziehung deuten unsere Ergebnisse daraufhin, dass eine Tagesdosis von 4 mg Reboxetin zu keiner signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktion bei gesunden Probanden führt.



### **4.3 Haupteffekt erotischer im Vergleich zu nicht erotischen visuellen Stimuli unter Placebo**

Unter Placebo zeigte sich während der Präsentation visueller, erotischer Stimuli im Vergleich zu nicht erotischen Stimulation eine statistisch signifikante Mehraktivierung im Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis superior, Gyrus occipitale medius, Lobus parietalis inferior, Gyrus frontalis inferior, Gyrus praecentralis, Insula, Hippocampus, Mittelhirn, Putamen, Nucleus caudatus und Cerebellum. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der vorherigen Untersuchung, die mit dem selben Paradigma durchgeführt wurde (Abler et al., 2011), sowie mit denen aus anderen bildgebenden Studien zur Untersuchung der neuronalen Netzwerke der Verarbeitung sexueller Stimuli an gesunden heterosexuellen Männern überein (Stoléru et al., 1999; Redouté et al., 2000; Park et al., 2001a; Park et al., 2001b; Arnow et al., 2002; Mouras et al., 2003; Ferretti et al., 2005; Moulier et al., 2006; Walter et al., 2008a; Walter et al., 2008b; Georgiadis et al., 2010; Metzger et al., 2010; Abler et al., 2011; Stoléru et al., 2012). So sind okzipitale, temporale und parietale Hirnregionen für die Einordnung eines Bildes als erotisch verantwortlich (Graf et al., 2014; Moulier et al., 2006; Mouras et al., 2003; Walter et al., 2008a) und zeigten in anderen bildgebenden Studien zur sexuellen Erregbarkeit regelmäßig eine Mehraktivierung (Stoléru et al., 2012). Das ventrale Striatum wird eher spezifisch während der sexuellen Stimulation aktiviert (Walter et al., 2008a) und soll die Motivation und den Wunsch, eine sexuelle Handlung auszuführen vermitteln (Redouté et al., 2000). Auch Abler et al. (2011) beobachteten für den Kontrast erotische versus nicht erotische Videos unter Placebo eine Mehraktivierung in Teilen des Belohnungssystems, wie dem Mittelhirn und dem ventralen Striatum. Der inferiore frontale Kortex und die Insula werden mit der Verarbeitung sensorischer Prozesse assoziiert (Stoléru et al., 1999). Für die neuronale Aktivität der Insula (Arnow et al., 2002; Ferretti et al., 2005; Moulier et al., 2006) und des Gyrus praecentralis (Arnow et al., 2002) konnte unter anderem eine positive Korrelation mit der penilen Tumescenz gezeigt werden. Hu et al. (2008) untersuchten die Unterschiede der neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation bei hetero- und homosexuellen Männern. Dabei stellten sie ausschließlich bei heterosexuellen Männern eine Mehraktivierung im Hippocampus fest. Wir konnten daher in großer

Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen eine neuronale Mehraktivierung in Regionen demonstrieren, die für die Verarbeitung sexueller Stimuli verantwortlich zu sein scheinen. Allerdings zeigte sich in unserer Studie keine statistisch signifikante Mehraktivierung im Thalamus, ACC und der Amygdala. In diesen Hirnarealen konnten bei gesunden, heterosexuellen Männern häufig Mehraktivierungen während visueller, sexueller Stimulation beobachtet werden (Abler et al., 2011; Ferretti et al., 2005; Redoute et al., 2000). Eine mögliche Ursache dafür ist die gewählte Signifikanzkorrektur für multiple Vergleiche. So zeigt sich unter dem selbem statistischen Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  jedoch ohne FWE-Korrektur eine Mehraktivierung im Thalamus und im Parahippocampus. Bei einem Schwellenwert von  $p < 0.01$  unkorrigiert zeigte sich auch im pgACC, nicht jedoch in der Amygdala eine neuronale Aktivierung. Auch in anderen bildgebenden Untersuchungen konnten keine Aktivitätsänderungen in der Amygdala (Stoléru et al., 1999; Park et al., 2001a; Park et al., 2001b; Arnow et al., 2002; Mouras et al., 2003; Georgiadis et al., 2010), dem ACC (Mouras et al., 2003) und dem Thalamus (Stoléru et al., 1999; Arnow et al., 2002; Mouras et al., 2003; Walter et al., 2008b) beobachtet werden.

#### **4.4 Sexuellen Funktionsfähigkeit im MGH-SFQ**

Mittels des MGH-SFQ (Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire) (MGH; Labbate & Lare, 2001) erfassten wir das subjektiv angegebene sexuelle Interesse und die sexuelle Funktion vor Beginn der Medikamenteneinnahme und während der Einnahme der Studienmedikation. Da sich kein überzufälliger Unterschied in der subjektiv angegebenen sexuellen Funktion zwischen der Voruntersuchung und unter Placebo zeigte, wurden die Ergebnisse aus der Voruntersuchung in den weiteren Analysen nicht mehr berücksichtigt.

In der Voruntersuchung zeigte sich kein überzufälliger Unterschied vom Gesamtsummenwert 10, was einer normalen sexuellen Funktion entspricht. Im Gegensatz dazu ergab sich unter Placebo, Amisulprid und Reboxetin eine leichte Beeinträchtigung der subjektiv empfundenen sexuellen Funktion im Sinne einer signifikanten Abweichung vom Gesamtsummenwert 10. Das heißt auch unter Placebo schilderten die Probanden eine leicht verminderte sexuelle Funktion gemessen am

MGH-SFQ. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden aufgrund des Studiendesigns eine Beeinträchtigung der sexuellen Funktionsfähigkeit erwarteten. Unter Berücksichtigung des Ziels unserer Studie, die Verarbeitung sexueller Stimulation und die sexuelle Funktionsfähigkeit unter Reboxetin und Amisulprid im Vergleich zu Placebo zu erfassen, konfundiert dieser Placebo-Effekt jedoch nicht die Analysen und Interpretation unserer Ergebnisse, da der Fokus auf dem Unterschied zwischen den Pharmaka und Placebo liegt.

## 4.5 Amisulprid

### 4.5.1 Sexuelle Funktionsfähigkeit unter Amisulprid auf Placeboniveau

Im Selbstbeurteilungsfragebogen MGH-SFQ zeigte sich keine signifikante Veränderung der subjektiven sexuellen Funktion unter Amisulprid im Vergleich zu Placebo, weder unter Berücksichtigung der Gesamtsummenmittelwerte noch der Mittelwerte der einzelnen Subskalen des Fragebogens.

Der Neurotransmitter Dopamin spielt eine zentrale Rolle für die Modulation sexueller Funktionen und die Verarbeitung sexueller Stimuli. Daher führen Antipsychotika vermutlich durch einen antidopaminergen Effekt häufig zu sexuellen Dysfunktionen. Dieser Effekt wird durch die begleitende Hyperprolaktinämie verstärkt (Assem-Hilger et al., 2005), die zu einer Abnahme der Libido, der sexuellen Erregbarkeit und der Orgasmusfähigkeit führt (Park et al., 2012). Daher erscheint die Vermutung einer verminderten sexuellen Funktion unter Amisulprid zunächst plausibel, konnte jedoch in unserer Studie nicht beobachtet werden. Unter Amisulprid zeigte sich eine Beeinträchtigung der subjektiv angegebenen sexuellen Funktion nur auf Placeboniveau. Ein möglicher Erklärungsansatz für die Interpretation unserer Ergebnisse liegt dabei wiederum in der Pharmakokinetik von Amisulprid. Unter der Dosierung von 200 mg/d scheint es durch die Blockade präsynaptischer Dopamin-Rezeptoren zu einem eher prodopaminergen Effekt zu kommen, der die sexuelle Funktion gesunder Probanden im Vergleich zu Placebo möglicherweise unbeeinflusst lässt. Weiter ist es vorstellbar, dass die von uns verwendete Dosis von Amisulprid zu keinem deutlichen Anstieg des Prolaktinspiegels führte und daher auch keine sexuelle Funktionsstörungen induzierte. Andererseits berichtete Andrade (2013), dass Amisulprid selbst in niedrigen Dosen zu einem Anstieg der

Prolaktinkonzentration führt. Eine Studie mit einem Depot-Antipsychotikum konnte an schizophrenen Patienten wiederum keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten sexueller Dysfunktionen und der Prolaktinkonzentration zeigen (Plevin et al., 2007). Jedoch ist hier zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der oben genannten Studien an Patienten und nicht an gesunden Probanden durchgeführt wurde und eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Erkrankung selbst nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Aufgrund des Studiendesigns erlauben unsere Ergebnisse keine Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen der Höhe des Prolaktinspiegels und der Entstehung sexueller Funktionsstörungen. Zusammenfassend ergeben sich jedoch durch unsere Studie erste Hinweise darauf, dass Amisulprid in niedrigen Dosen (200 mg/d) bei gesunden männlichen Probanden nur auf Placeboniveau zu sexuellen Funktionsstörungen führt.

#### **4.5.2 Neuronale Korrelate visueller sexueller Stimulation unter Amisulprid**

Unter Amisulprid zeigte sich im Vergleich zu Placebo keine Veränderung der hämodynamischen BOLD-Antwort bei erotischer Stimulation im Vergleich zu nicht erotischer visueller Stimulation. Die Bedeutung von Dopamin für die Verarbeitung sexueller Stimuli konnte bereits in Studien belegt werden (Abler et al., 2011; Oei et al., 2012). So kommt es bei gesunden Probanden während der visuellen sexuellen Stimulation unter dopaminergem Medikation zu einer Zunahme der neuronalen Aktivität in Hirnarealen des Belohnungssystems, wie dem NAc, dem dACC (Oei et al., 2012), der Amygdala, dem Thalamus und dem Parahippocampus (Abler et al., 2012). Im Gegensatz dazu zeigt sich unter antidopaminergem Medikation bei gesunden Probanden eine Abnahme der neuronalen Aktivierung im NAc und dACC (Oei et al., 2012). Aufgrund der antidopaminergen Wirkkomponente von Amisulprid (Schoemaker et al., 1997) erwarteten wir daher eine Verminderung der neuronalen Aktivierung im Vergleich zu Placebo in Regionen, die mit dem Belohnungssystem und der Verarbeitung visueller sexueller Stimulation in Verbindung gebracht werden. Es zeigte sich jedoch analog zu den Ergebnissen des MGH-SFQ keine Veränderung der neuronalen Aktivierung bei visueller sexueller Stimulation im Vergleich zu Placebo. Unter Berücksichtigung der Schätzwerte, extrahiert aus dem Cluster des Nucleus caudatus, in dem ein signifikanter Medikamenteneffekt für Reboxetin demonstriert werden konnte (siehe Abbildung 7),

zeigt sich eine zumindest deskriptiv eher verminderte neuronale Aktivierung in dieser Region unter Amisulprid. Während visueller erotischer Stimulation wird der Nucleus caudatus mit zielgerichtetem Verhalten und Belohnung assoziiert (Aron et al., 2005; Walter et al., 2008a). Die wenngleich nicht statistisch signifikante Verminderung der neuronalen Aktivierung in dieser Region könnte daher Ausdruck der antidopaminergen Wirkung von Amisulprid und der damit einhergehenden Verminderung der neuronalen Aktivierung innerhalb des Belohnungssystems sein. Die unveränderte Alteration neuronaler Aktivierung durch Amisulprid steht andererseits im Einklang mit den Auswertungen der Untersuchung der zerebralen Perfusion mittels Continuous Arterial Spin Labelling Sequenzen (CASL) am selben Studienkollektiv (Viviani et al., 2013). Hier zeigte sich bei gleicher Einnahmedauer und Dosierung von Amisulprid kein signifikanter Medikationseffekt in den Basalganglien während im Vergleich zu Placebo unter Amisulprid eine überzufällige Abnahme der kortikalen Perfusion, insbesondere im präfrontalen Kortex, zu beobachten war. Amisulprid scheint daher vorwiegend Einfluss auf die kortikale Perfusion zu haben, die wiederum mit unserem funktionellem Paradigma nicht vergleichbar erfasst wird, was den fehlenden Medikationseffekt in unserer Studie erklären könnte. Die Abnahme der kortikalen Perfusion in der Studie von Viviani et al. (2013), sowie auch die im Vergleich zu Placebo unveränderten neuronalen Aktivierungen unter visueller sexueller Stimulation könnte darauf zurückzuführen sein, dass Amisulprid in niedrigen Dosen vorzugsweise an kortikale präsynaptische D2-Rezeptoren bindet (Schoemaker et al., 1997). Der bereits erwähnte prodopaminerge Effekt von Amisulprid könnte also eine Erklärung dafür sein, weswegen es in unserer Studie unter Amisulprid im Vergleich zu Placebo weder zu einer subjektiv verminderten sexuellen Funktion, noch zu einer signifikanten Aktivitätsabnahme in Hirnarealen des sexuellen Reaktionszyklus gekommen ist.

## 4.6 Reboxetin

### 4.6.1 Abnahme sexuelle Funktionsfähigkeit unter Reboxetin

Der MGH-SFG Gesamtsummenwert zeigte eine Verminderung der subjektiv angegebenen sexuellen Funktion unter Reboxetin im Vergleich zu Placebo, insbesondere waren dabei unter Berücksichtigung der einzelnen Subskalen die „sexuelle Erregbarkeit“, „Orgasmusfähigkeit“ und „Erektionsfähigkeit“ beeinträchtigt.

In bisherigen Studien führte Reboxetin kaum bzw. nur auf Placeboniveau zu sexuellen Funktionsstörungen (Clayton and Zajecka, 2003). Auch andere Studien zeigten, dass Reboxetin im Vergleich zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ein geringeres Risiko für die Entstehung sexueller Funktionsstörungen aufweist (Clayton and Zajecka, 2003; Baldwin et al., 2006; Langworth et al., 2006). Wir erwarteten daher eine unveränderte subjektiv empfundene sexuelle Funktion in unserer Studie. Andererseits scheint Reboxetin zu sexuellen Funktionsstörungen zu führen, wenngleich in einem geringeren Maße als andere Psychopharmaka (Baldwin et al., 2006; La Torre et al., 2013b). So zeigen einige Fallberichte unter Reboxetin neu aufgetretene erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen (O'Flynn Band Michael, 2000; Sivrioglu et al., 2007), Orgasmusstörungen (Haberfellner, 2002) und Anorgasmie (Langworth et al., 2006). An dieser Stelle gilt es zu berücksichtigen, dass die oben genannten Untersuchungen an depressiven Patienten und nicht an gesunden Studienteilnehmern durchgeführt wurden. Da affektive Störungen, insbesondere die Depression häufig mit sexuellen Funktionsstörungen einhergeht (Angst et al. 1998; Kennedy et al., 1999) ist eine mögliche Konfundierung der genannten Beobachtungen durch die Erkrankung selbst zu berücksichtigen.

Aufgrund des Studiendesigns und der geringen Anzahl an Probanden erlauben unsere Ergebnisse keine Rückschlüsse auf den klinischen Alltag. Dennoch bestätigen sie die Hinweise, dass auch Reboxetin negative Auswirkungen auf die verschiedenen Phasen des sexuellen Reaktionszyklus haben kann. Es wird angenommen, dass der Neurotransmitter Noradrenalin zu einer Steigerung der "sexuellen Erregung" und „Orgasmusfähigkeit“ führt (Meston et al., 2000). Möglicherweise führt die Steigerung des Noradrenalinpiegels oberhalb des Optimums in Form

einer umgekehrten U-Kurve, ähnlich wie es bereits für die kognitive Domäne bei gesunden Probanden gezeigt wurde (Graf et al., 2011), zu sexuellen Funktionsstörungen und damit zu einer deskriptiven Abnahme des subjektiv angegebenen sexuellen Interesses.

#### **4.6.2 Neuronale Aktivitätsabnahme im rechten Nucleus caudatus unter Reboxetin**

In der Auswertung der funktionell bildgebenden Daten zeigte sich ausschließlich für Reboxetin ein signifikanter Interaktionseffekt im rechten Nucleus caudatus. Im Vergleich zu Placebo und Amisulprid zeigte sich unter dem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer eine verminderte neuronale Aktivierung in dieser Region während visueller erotischer Stimulation.

Die Rolle des Nucleus caudatus im Rahmen des menschlichen Sexualverhaltens und dessen neuronale Aktivierung während erotischer visueller Stimulation wurde bereits durch andere Studien beschrieben (Park et al., 2001b; Arnow et al., 2002; Walter et al., 2008a). Bartels und Zeki (2000) untersuchten die neuronalen Korrelate „romantischer Liebe“ an 17 Frauen und Männern. Als Stimulusmaterial dienten dabei statische Bilder des Lebenspartners sowie von drei Personen, die den Teilnehmern ähnlich lange bekannt waren wie ihre Partner, gematched nach Alter und Geschlecht. Ausschließlich während der Präsentation der Bilder des Lebenspartners zeigte sich eine Mehraktivierung des Nucleus caudatus. Auch Aron et al. (2005) untersuchten in einer fMRT-Studie die neuronalen Strukturen, welche bei der romantischen Liebe aktiv sind und verwendete dazu ein ähnliches Paradigma. Während der Präsentation der Bilder der jeweils von den Teilnehmern geliebten Person zeigte sich eine neuronale Mehraktivierung im Belohnungssystem, insbesondere im ventralen Tegmentum und im rechten Nucleus caudatus. Die neuronale Aktivierung des Nucleus caudatus war dabei mit der Intensität der romantischen Liebe positiv korreliert. Walter et al. (2008a) konnten ebenfalls eine Aktivitätszunahme im rechten Nucleus caudatus während der Präsentation von erotischen Bildern zeigen. Auch die penile Tumescenz und Erektion wurden mit einer Aktivitätszunahme im Nucleus caudatus assoziiert (Arnow et al., 2002; Park et al., 2001b). Zusammenfassend wird die neuronale Aktivierung im Nucleus caudatus im Rahmen des Sexualverhaltens mit romantischer Liebe, Belohnung, der Verarbeitung visueller sexueller Stimuli, der penilen Tumescenz und Erektion in Verbin-

derung gebracht (Bartels and Zeki, 2000, 2004; Redoute et al., 2000; Arnow et al., 2002; Aron et al., 2005; Walter et al., 2008a). Die von uns beobachtete Lateralisation hin zur rechten Seite stimmt mit den Ergebnissen vorheriger Untersuchungen überein. Eine Aktivierung des rechten Nucleus caudatus wurde mit der Verarbeitung erotischer Stimuli in Verbindung gebracht, während eine Aktivierung des linken Nucleus caudatus nur bei emotionalen, aber nicht erotischen Stimuli zu beobachten war (Aron et al., 2005; Walter et al., 2008a). Darüber hinaus weisen unsere Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität des Nucleus caudatus und dem zielgerichteten Verhalten während visueller, erotischer Stimulation hin (Aron and Aron, 1991; Walter et al., 2008a).

Die in unserer Studie durch Reboxetin im Vergleich zu Placebo und Amisulprid verminderte neuronale Aktivierung in dieser Struktur steht in Übereinstimmung mit unseren Verhaltensdaten, die eine subjektiv verminderte sexuelle Funktion unter der Substanz anzeigen. Ein möglicher Interpretationsansatz ist dabei, dass dies durch eine Modulation des Belohnungssystems vermittelt wird. Eine Studie an gesunden Probanden untersuchte die Effekte von Reboxetin in ähnlicher Dosierung (4 mg zweimal täglich für sieben Tage) auf das menschliche Belohnungssystem. Es konnte allerdings kein Einfluss auf das ventrale Striatum im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (McCabe et al., 2010). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass als Stimulusmaterial keine erotischen Bilder oder Videos verwendet wurden, sondern Bilder und/oder Gerüche von Süßigkeiten. Damit steht diese Beobachtung nicht zwangsläufig im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Zudem scheinen verschiedene Regionen innerhalb des Striatums für unterschiedliche Aspekte von Belohnungsverarbeitung verantwortlich zu sein. Miller et al. (2014) untersuchten dies mit Hilfe einer fMRT-Studie und einer modifizierten Form des Belohnungsparadigmas „Monetary Incentive Delay Task“ (MID), in der Schwierigkeitsniveau und Gewinnhöhe unabhängig voneinander variierten. Es zeigte sich in Durchgängen mit höherem Schwierigkeitsgrad eine Mehraktivierung im Nucleus caudatus und Putamen, während neuronale Aktivierungen im NAc mit dem erwarteten Gewinn anstiegen. Die Aktivität im NAc korrelierte darüber hinaus positiv mit der Selbstbeurteilung des Lusterlebnisses („liking“) und der Wahrscheinlichkeit der Belohnung. Die Autoren folgerten daraus, dass neuronale Mehraktivierungen des Nucleus caudatus und Putamens mit motivationalen Aspekten der Belohnung as-



soziiert sind, während die Höhe der erwarteten Belohnung mit dem NAc in Verbindung steht.

Die motivationale Komponente („wanting“) bei Antizipation einer Belohnung lässt sich mit der Appetenzphase („desire“) des sexuellen Reaktionszyklus assoziieren. Das Lusterlebnis („liking“) beim Konsum der Belohnung ist hingegen eher mit der Erregungs- („arousal“) und Orgasmusphase („orgasm“) assoziiert (Georgiadis und Kringelbach, 2012). In Bezug auf unsere Ergebnisse scheint es daher vorstellbar, dass Reboxetin im Rahmen der Verarbeitung visueller sexueller Stimuli zu einer Verminderung motivationaler Aspekte des sexuellen Verhaltens und damit zu einer negativen Beeinträchtigung der Appetenzphase führt. Die Abnahme der Motivation könnte durch die neuronale Aktivitätsminderung im Nucleus caudatus im Vergleich zu Placebo vermittelt sein und sich auch auf Verhaltensebenen in Form einer verminderten subjektiv angegebenen sexuellen Funktion wieder spiegeln. Dieser Interpretationsansatz wird zudem durch die positive Korrelation der neuronalen Aktivierung mit der Subskala „sexuelles Interesse“ als Korrelat von sexueller Motivation gestützt.

Eine Modulation der Aktivität des Nucleus caudatus durch den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin erscheint insofern kontraintuitiv, da mesolimbische, basalganglionäre Strukturen primär dopaminerg (Nicola et al., 2000) und nicht noradrenerg innerviert werden (Wallman et al., 2011). Andererseits sind einzelne Neurotransmittersysteme nicht für sich allein zu betrachten und unterliegen einer gegenseitigen Beeinflussung. So konnten auch eine Reihe von Untersuchungen erste Hinweise auf die komplexe Interaktion zwischen dem noradrenergen und dem dopaminergen Neurotransmittersystem demonstrieren (Carboni et al., 1990; Grenhoff et al., 1993; Yamamoto et al., 1998; Linner et al., 2001; Guiard et al., 2008b). Dabei ist jedoch nicht abschließend geklärt, ob Noradrenalin einen fördernden oder einen hemmenden Einfluss auf das dopaminerge Transmittersystem aufweist (Yamamoto et al., 1998; El Mansari et al., 2010). Nach lokaler Gabe von Desipramin, einem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, konnte bei Ratten ein Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex sowie im NAc, nicht jedoch im Nucleus caudatus gemessen werden (Yamamoto et al., 1998). Weiterhin zeigte eine Untersuchung an Ratten, dass die Gabe von Reboxetin zu einem Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex und im ventralen Tegmentum führt (Linner et al., 2001).

Dies lässt einerseits einen fördernden Effekt von Noradrenalin auf das dopaminerge Transmittersystem vermuten. Im Gegensatz dazu deuten andere Studien wiederum auf eine gegensinnige Interaktion zwischen dem dopaminergen und dem noradrenergen Transmittersystem hin (Guiard et al., 2008b; El Mansari et al., 2010). Die selektive Depletion von noradrenergen Nervenzellen im Locus coeruleus mittels des Katecholamin-Neurotoxins 6-Hydroxydopamin führte bei Ratten zu einer Zunahme der Freisetzung von Dopamin im ventralen Tegmentum (Guiard et al., 2008b). Dies deutet wiederum auf einen inhibitorischen Effekt von Noradrenalin auf dopaminerge Nervenzellen im ventralen Tegmentum hin (El Mansari et al., 2010). Das ventrale Tegmentum und die Substantia nigra projizieren als Teil des mesolimbisch-mesokortikale dopaminergen Belohnungssystems in den Nucleus caudatus (Kwon et al., 2014). Ein möglicher inhibitorischer Effekt von Noradrenalin, bedingt durch die Gabe von Reboxetin, auf die extrazelluläre Dopaminkonzentration könnte in unserer Studie ein möglicher Erklärungsansatz für die Abnahme des subjektiv angegebenen sexuellen Interesses, sowie die neuronale Aktivitätsabnahme im Nucleus caudatus sein. Dies muss jedoch Gegenstand weiterer Untersuchung beispielsweise mittels Mikrodialyse bleiben.

#### **4.7 Schlussbetrachtung**

Aus unserer Studie ergeben sich neue Erkenntnisse darauf, welchen Einfluss antidopaminerg und noradrenerg wirksame Pharmaka auf die sexuelle Funktion und die neuronalen Korrelate visueller, sexueller Stimulation bei gesunden Probanden haben. Es konnte gezeigt werden, dass der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin die verschiedenen Phasen des sexuellen Reaktionszyklus beeinflusst. Damit unterstützen wir bisher veröffentlichte Fallberichte, die den Wirkstoff mit sexuellen Funktionsstörungen assoziieren (O'Flynn and Michael, 2000; Habermann, 2002; Sivrioglu et al., 2007). Darüber hinaus lassen die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung erstmals eine Abnahme der Motivation in Bezug auf die sexuellen Stimuli als zentralnervöse Ursache der Funktionsstörungen vermuten.

Das Ausbleiben von sexuellen Funktionsstörungen sowie die unveränderte neuronale Aktivität unter dem selektiven D2/D3-Rezeptorantagonisten Amisulprid unterstützt die Annahme, dass diese Substanz in niedrigen Dosen einen prodopami-

nergen Effekt aufweist (Perrault et al., 1997). Für den klinischen Alltag könnte dies bedeuten, dass eine Behandlung mit einer niedrigeren Tagesdosis im Vergleich zu einer Behandlung mit einer höheren Tagesdosis ein geringeres Risiko für das Auftreten sexueller Funktionsstörungen aufweist. Um die vermutete dosisabhängige Modulation der sexuellen Funktionen durch Amisulprid zu verifizieren sind jedoch weitere Studien mit ähnlichem Design und unterschiedlichen Tagesdosen, sowie Studien mit Patienten nötig.

Da sexuelle Funktionsstörungen sowohl ein häufiges Symptom psychiatrischer Erkrankungen (Aizenberg et al., 1995; Kennedy et al., 1999), als auch eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung von Psychopharmaka darstellen, ist es im klinischen Alltag oft schwierig zwischen krankheits- und medikamentös bedingten Funktionsstörungen zu unterscheiden. Mittels pharmakologischer fMRT-Studien lassen sich durch die gezielte Gabe von Rezeptoragonisten und -antagonisten Erklärungsmodelle zu den neurobiologischen Prozessen des sexuellen Reaktionszyklus aufstellen. Diese Modelle können zu einem besseren Verständnis über den Zusammenhang zwischen medikamentöser Therapie und der sexuellen Funktion beitragen. Es ist vorstellbar, dass die Ergebnisse aus dieser und anderen pharmakologischen fMRT-Studien bei der individuelleren Auswahl der Medikation nach ihrem Rezeptorprofil und den damit zu erwartenden Nebenwirkungen, sowie bei der Entwicklung neuer Medikamente hilfreich sein könnten.

## 5 Zusammenfassung

An der Modulation sexueller Funktionen sind eine Vielzahl von endokrinen, peripheren und zentralnervösen Prozesse beteiligt. Eine Reihe an funktionellen Magnetresonanztomographie-Studien (fMRT-Studie) zeigte dabei erhöhte subkortikale und kortikale neuronale Netzwerkaktivierungen, die den einzelnen Phasen des sexuellen Reaktionszyklus zugeordnet werden konnten. Über den Einfluss der verschiedenen Neurotransmitter auf die neuronalen Strukturen zur Verarbeitung sexueller Stimuli ist jedoch wenig bekannt. Die Aufklärung dessen ist nicht nur aus neurowissenschaftlicher, sondern auch aus klinischer Sicht von Bedeutung, da sexuelle Funktionsstörungen eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung von Antidepressiva und Antipsychotika sind. In einer fMRT-Studie mit gleichem Design wurden die neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation und die subjektiv empfundene sexuelle Funktion unter dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Paroxetin und dem Dopamin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion an gesunden Probanden untersucht. Um das Verständnis zum Einfluss monoaminerger Systeme auf die neuronalen Korrelate visueller sexueller Stimulation zu erweitern, führten wir eine randomisierte, placebokontrollierte fMRT-Studie an gesunden, heterosexuellen, männlichen Probanden unter noradrenerger und antidopaminergem Medikation im Vergleich zu Placebo durch. Aufgrund des bekannten gleichsinnigen Einflusses von Dopamin auf die sexuellen Funktionen, sowie bekannter sexueller Funktionsstörungen unter Antipsychotika, erwarteten wir unter antidopaminergem Medikation eine verminderte Aktivierung im menschlichen Belohnungssystem, einhergehend mit verminderter subjektiver sexueller Funktion. Noradrenerg wirksame Pharmaka wurden im Zusammenhang mit sexueller Funktion bisher nur in depressiven Kollektiven untersucht. Aufgrund des beschriebenen günstigen Effekts erwarteten wir hier eine unveränderte beziehungsweise erhöhte neuronale Aktivierung mit unveränderter subjektiver sexueller Funktion. Im Rahmen der randomisierten, placebokontrollierten fMRT-Studie nahmen 19 Probanden getrennt durch eine 14-tägige Auswaschphase jeweils für sieben Tage 4 mg des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin, 200 mg des selektiven Dopamin-Anatagonisten Amisulprid und Placebo ein. Als Stimulusmaterial diente eine etab-

lierte Videoclip Aufgabe mit erotischen und emotional positiven Sequenzen. Mittels eines Selbstbeurteilungsfragebogens wurde die subjektive sexuelle Funktion unter der Studienmedikation erfasst. Darüber hinaus wurden weitere psychometrische Skalen und neuropsychologische Tests durchgeführt. Unter keinem der beiden Studienmedikamente kam es im Vergleich zu Placebo zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Sedierung oder Beeinflussung basaler kognitiver Funktionen, welche die Interpretation unserer Ergebnisse hätte konfundieren können. Unter Amisulprid zeigte sich weder eine Veränderung der subjektiven sexuellen Funktion, noch eine veränderte neuronale Aktivierung im Vergleich zu Placebo. Eine mögliche Erklärung könnte in der Pharmakodynamik des Wirkstoffes liegen, der in einer niedrigen Dosierung, wie wir sie in unserer Studie verwendet hatten, ein prodopaminerger Effekt zugeschrieben wird. Unter Reboxetin zeigte sich hingegen im Vergleich zu Placebo eine subjektiv verminderte sexuelle Funktion in mehreren Phasen des sexuellen Reaktionszyklus, die vermutlich durch die beobachtete verminderte neuronale Aktivierung im rechten Nucleus caudatus vermittelt wird. Dies wird durch die gefundene positive Korrelation der verminderten neuronalen Aktivierung in dieser Region mit dem subjektiv verminderten sexuellen Interesse gestützt. Eine noradrenerge Medikation scheint daher bei gesunden Probanden vorwiegend motivationale Aspekte sexueller Stimulation zu modulieren.

Unsere Ergebnisse liefern erste Hinweise auf die zentralnervöse Ätiologie von verminderter sexueller Funktion unter noradrenergen Substanzen, wie sie auch in mehreren Fallberichten beschrieben wird. Aufgrund des dualen Wirkmechanismus von Amisulprid in Abhängigkeit von der Dosierung sollten weitere Untersuchungen mit ähnlichem Design bei gesunden Probanden unter unterschiedlicher Dosis durchgeführt werden. Zusammenfassend tragen unsere Studienergebnisse dazu bei, zentralnervös oder arzneimittelinduzierte sexuelle Funktionsstörungen ätiologisch aufzuklären beziehungsweise zumindest besser zu verstehen, um in Zukunft dadurch bedingter Therapieinadhärenz entgegenzuwirken.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abler B, Erk S, Walter H: Das menschliche Belohnungssystem - Erkenntnisse der funktionellen Bildgebung und klinische Implikationen. *Nervenheilkunde* 24: 167-176 (2005)
2. Abler B, Grön G, Hartmann A, Metzger C, Walter M: Modulation of frontostriatal interaction aligns with reduced primary reward processing under serotonergic drugs. *J Neurosci* 32: 1329-1335 (2012)
3. Abler B, Kupfermüller D, Grön G, Walter M, Stingl J, Seeringer A: Neural correlates of erotic stimulation under different levels of female sexual hormones. *PloS one* 8: e54447 (2013)
4. Abler B, Seeringer A, Hartmann A, Grön G, Metzger C, Walter M, Stingl J, Seeringer Angela, Hartmann Antonia, Grön Georg, Metzger Caroline, Walter Marthin, Stingl Julia: Neural Correlates of Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: a placebo-controlled fMRI study on healthy males under subchronic paroxetine and bupropion. *Neuropsychopharmacology* 36: 1837-1847 (2011)
5. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A: Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 56: 137-141 (1995)
6. Andén NE, Pauksens K, Svensson K: Selective blockade of brain alpha 2-autoreceptors by yohimbine: effects on motor activity and on turnover of noradrenaline and dopamine. *J Neural Transm* 55: 111-120 (1982)
7. Andrade C: Low-dose amisulpride and elevation in serum prolactin. *J Clin Psychiatry* 74: e558-560 (2013)
8. Angst J: Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol* 13 Suppl 6: S1-4 (1998)
9. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, Lue TF, Atlas SW: Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 125: 1014-1023 (2002)

10. Arnsten AF: Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci* 2: 436-447 (1998)
11. Aron A, Fisher H, Mashek DJ, Strong G, Li H, Brown LL: Reward, motivation, and emotion systems associated with early-stage intense romantic love. *J Neurophysiol* 94: 327-337 (2005)
12. Aron A, Aron E: Love and sexuality. In: McKinney K, Sprecher S: *Sexuality in close relationships*. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J S. 25-48 (1991)
13. Assem-Hilger E, Kasper S: Psychopharmaka und sexuelle Dysfunktionen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 6: 30-36 (2005)
14. Baggaley M: Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 23: 201-209 (2008)
15. Baldwin D, Bridgman K, Buis C: Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *J Psychopharmacol* 20: 91-96 (2006)
16. Baldwin D, Mayers A: Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Adv Psychiatr Treat* 9: 202-210 (2003)
17. Bartels A, Zeki S: The neural basis of romantic love. *Neuroreport* 11: 3829-3834 (2000)
18. Bartels A, Zeki S: The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage* 21: 1155-1166 (2004)
19. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS: Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci* 29: 1175-1190 (2009)
20. Berridge CW, Waterhouse BD: The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42: 33-84 (2003)
21. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW: Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol* 9: 65-73 (2009)
22. Bonenberger M, Groschwitz RC, Kumpfmüller D, Groen G, Plener PL, Abler B: It's all about money: oral contraception alters neural reward processing. *Neuroreport* 24: 951-955 (2013)

23. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiat* 166: 68-72 (1995)
24. Brackett NL, Iuvone PM, Edwards DA: Midbrain lesions, dopamine and male sexual behavior. *Behav Brain Res* 20: 231-240 (1986)
25. Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G: Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem* 55: 1067-1070 (1990)
26. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, Regenthal R, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ: Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 65: 550-555 (2009)
27. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE: Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 151-156 (2003)
28. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L: Safety of amisulpride (Solian(R)): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 14: 209-218 (1999)
29. Danion JM, Rein W, Fleurot O: Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry* 156: 610-616 (1999)
30. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Araszkievicz A, Shakhnovich T, Akram A, Pecenak J, McBride M, Treuer T: Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 21: 251-258 (2006)
31. Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 7 Suppl 1: S23-35 (1997)



32. Dufour A, Desanti C: Pharmacokinetics and metabolism of amisulpride. *Ann Psychiatry* 3: 298-305 (1988)
33. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P: Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 16: e1-17 (2010)
34. Exton NG, Truong TC, Exton MS, Wingenfeld SA, Leygraf N, Saller B, Hartmann U, Schedlowski M: Neuroendocrine response to film-induced sexual arousal in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 25: 187-199 (2000)
35. Fachinformation: Edronax 4mg Tabletten. PFIZER PHARMA GmbH, Berlin (2013)
36. Fallon JH, Riley JN, Moore RY: Substantia nigra dopamine neurons: separate populations project to neostriatum and allocortex. *Neurosci Lett.* 7: 157-162 (1978)
37. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE: Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 18: 9-14 (2003)
38. Ferini-Strambi L, Manconi M, Castronovo V, Riva L, Bianchi A: Effects of reboxetine on sleep and nocturnal cardiac autonomic activity in patients with dysthymia. *J Psychopharmacol* 18: 417-422 (2004)
39. Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Di Matteo R, Merla A, Montorsi F, Pizzella V, Pompa P, Rigatti P, Rossini PM, Salonia A, Tartaro A, Romani GL: Dynamics of male sexual arousal: distinct components of brain activation revealed by fMRI. *NeuroImage* 26: 1086-1096 (2005)
40. Fleishaker JC: Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet* 39: 413-427 (2000)
41. Fleishaker JC, Herman BD, Pearson LK, Ionita A, Mucci M: Evaluation of the potential pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between fluoxetine and reboxetine in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 18: 141-150 (1999)
42. Georgiadis JR, Farrell MJ, Boessen R, Denton DA, Gavrilescu M, Kortekaas R, Renken RJ, Hoogduin JM, Egan GF: Dynamic subcortical blood flow dur-

- ing male sexual activity with ecological validity: a perfusion fMRI study. *NeuroImage* 50: 208-216 (2010)
43. Georgiadis JR, Holstege G: Human brain activation during sexual stimulation of the penis. *J Comp Neurol* 493: 33-38 (2005)
  44. Georgiadis and Kringelbach: The human sexual response cycle: Brain imaging evidence linking sex to other pleasures. *Prog Neurobiol*: 49-81 (2012)
  45. Gizewski ER, Krause E, Karama S, Baars A, Senf W, Forsting M: There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: A fMRI study. *Exp Brain Res* 174: 101-108 (2006)
  46. Graf H, Abler B, Freudenmann R, Beschoner P, Schaeffeler E, Spitzer M, Schwab M, Grön G: Neural correlates of error monitoring modulated by atomoxetine in healthy volunteers. *Biol. Psychiatry* 69: 890-897 (2011)
  47. Graf H, Abler B, Hartmann A, Metzger CD, Walter M: Modulation of attention network activation under antidepressant agents in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 1219-1230 (2013)
  48. Graf H, Walter M, Metzger CD, Abler B: Antidepressant-related sexual dysfunction - Perspectives from neuroimaging. *Pharmacol Biochem Behav* 121: 138-145 (2014)
  49. Graf H, Wiegers M, Metzger CD, Walter M, Grön G, Abler B: Erotic stimulus processing under amisulpride and reboxetine: a placebo-controlled fMRI study in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 18: 1–8 (2015)
  50. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M: The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265: 1826-1831 (1994)
  51. Grenhoff J, Nisell M, Ferré S, Aston-Jones G, Svensson TH: Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. *J Neural Transm Gen Sect* 93: 11-25 (1993)
  52. Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, Angheliescu I, Hillert A, Lange K, Hiemke C, Benkert O: Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 45: 89-97 (1999)

53. Gudelsky GA: Tuberoinfundibular dopamine neurons and the regulation of prolactin secretion. *Psychoneuroendocrinology* 6: 3-16 (1981)
54. Guiard BP, El Mansari M, Merali Z, Blier P: Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11: 625-639 (2008b)
55. Haber SN, Knutson B: The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35: 4-26 (2010)
56. Haberfellner EM: Sexual dysfunction caused by reboxetine. *Pharmacopsychiatry* 35: 77-78 (2002)
57. Haddad BMaSGS: Adverse effects of atypical antipsychotics differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 21:911-936 (2007)
58. Hajós M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EHF: The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev* 10: 23-44 (2004)
59. Hautzinger M, Bailer M, Hofmeister D, Keller F: Allgemeine depressionsskala (ADS). *Psychiatrische Praxis* 39: 302-304 (1993)
60. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H: The Stanford Sleepiness Scale. *Psychophysiol* 10: 431-436 (1973)
61. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AMJ, Meiners LC, van der Graaf FHCE, Reinders AATS: Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 23: 9185-9193 (2003)
62. Hu S, Wei N, Wang Q, Yan L, Wei E, Zhang M, Hu J, Huang M, Zhou W, Xu Y: Patterns of brain activation during visually evoked sexual arousal differ between homosexual and heterosexual men. *AJNR Am J Neuroradio* 29: 1890-1896 (2008)
63. Hull EM, Muschamp JW, Sato S: Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 83: 291-307 (2004)
64. Husain M, Mehta MA: Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci* 15: 28-36 (2011)

65. Jasper H SS: Habituation of the areausal reaction. *Brain : a journal of neurology* 79: 655-680 (1956)
66. Kadhe NG, Chillar AJ, Deshmukh YA: Reboxetine: a novel antidepressant. *J Postgrad Med* 49: 373-375 (2003)
67. Kaplan HS: Disorders of sexual desire and other new concepts and techniques in sex therapy. Brunner/Mazel, New York, US, S. 9-21 (1979)
68. Karama S, Lecours AR, Leroux J, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, Beauguard M: Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 16: 1-13 (2002)
69. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM: Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord* 56: 201-208 (1999)
70. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R: Reward and the serotonergic system. *Neuroscience* 166: 1023-1035 (2010)
71. Krüger THC, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS: Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 26: 31-44 (2002)
72. Kwon HG, Jang SH: Differences in neural connectivity between the substantia nigra and ventral tegmental area in the human brain. *Front Hum Neurosci* 8: 41 (2014)
73. La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M: Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 46: 201-208 (2013a)
74. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A: Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review--part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 46: 191-199 (2013b)
75. Labbate LA, Lare SB: Sexual dysfunction in male psychiatric outpatients: validity of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire. *Psychother Psychosom* 70: 221-225 (2001)

76. Langworth S, Bodlund O, Agren H: Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26: 121-127 (2006)
77. Legangneux E, McEwen J, Wesnes KA, Bergougnan L, Miget N, Canal M, L'Heritier C, Pinquier JL, Rosenzweig P: The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers. *J Psychopharmacol* 14: 164-171 (2000)
78. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K: The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 334: 1-100 (1987)
79. Linnér L, Endersz H, Ohman D, Bengtsson F, Schalling M, Svensson TH: Reboxetine modulates the firing pattern of dopamine cells in the ventral tegmental area and selectively increases dopamine availability in the prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 540-546 (2001)
80. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O: Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 170: 18-22 (1997)
81. Masters WH, Johnson VE: Die sexuelle Reaktion. Akad. Verl.-Ges, Frankfurt a. M, S. 19-24 (1967)
82. Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Heaton I, Frank JA, Coppola R, Berman KF, Goldberg TE, Weinberger DR: Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *NeuroImage* 12: 268-275 (2000)
83. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ: Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry* 67: 439-445 (2010)
84. Merims D, Giladi N: Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 14: 273-280 (2008)
85. Meston CM, Frohlich PF: The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1012-1030 (2000)

86. Metzger CD, Eckert U, Steiner J, Sartorius A, Buchmann JE, Stadler J, Tempelmann C, Speck O, Bogerts B, Abler B, Walter M: High field fMRI reveals thalamocortical integration of segregated cognitive and emotional processing in mediodorsal and intralaminar thalamic nuclei. *Front Neuroanat* 4: 138 (2010)
87. Meyer TD, Hautzinger M: Allgemeine Depressions-Skala (ADS) - Normierung an Minderjährigen und Erweiterung zur Erfassung manischer Symptome (ADMS). *Diagnostica* 47 (2001)
88. Miller EM, Shankar MU, Knutson B, McClure SM: Dissociating motivation from reward in human striatal activity. *J Cogn Neurosci* 26: 1075-1084 (2014)
89. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA: Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of anti-psychotic drugs. *Mol Psychiatry* 10: 79-104 (2005)
90. Modell JG, May RS, Katholi CR: Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 26: 231-240 (2000)
91. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F: Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 62 Suppl 3: 10-21 (2001)
92. Moore RY, Bloom FE: Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 2: 113-168 (1979)
93. Moulier V, Mouras H, Péligrini-Issac M, Glutron D, Rouxel R, Grandjean B, Bittoun J, Stoléru S, Mouras M, Péligrini-Issac D, Glutron R, Rouxel B, Grandjean J, Bittoun J, Stoléru S: Neuroanatomical correlates of penile erection evoked by photographic stimuli in human males. *NeuroImage* 33: 689-699 (2006)
94. Mouras H, Stoléru S, Bittoun J, Glutron D, Péligrini-Issac M, Paradis A, Bur-nod Y: Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 20: 855-869 (2003)

95. Mucci M: Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 11: S33-7 (1997)
96. Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC: Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci* 23: 185-215 (2000)
97. Oei NYL, Rombouts SA, Soeter RP, van Gerven JM, Both S: Dopamine modulates reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Neuropsychopharmacology* 37: 1729-1737 (2012)
98. O'Flynn R, Michael A: Reboxetine-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry* 177: 567-568 (2000)
99. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113 (1971)
100. Park K, Kang HK, Seo JJ, Kim HJ, Ryu SB, Jeong GW: Blood-oxygenation-level-dependent functional magnetic resonance imaging for evaluating cerebral regions of female sexual arousal response. *Urology* 57: 1189-1194 (2001a)
101. Park K, Seo JJ, Kang HK, Ryu SB, Kim HJ, Jeong GW: A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Int J Impot Res* 13: 73-81 (2001b)
102. Park YW, Kim Y, Lee JH: Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health* 30: 153-159 (2012)
103. Patat A, Rosenzweig P, Miget N, Allain H, Gandon JM: Effects of 50mg amisulpride on EEG, psychomotor and cognitive functions in healthy sleep-deprived subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 13: 582-594 (1999)
104. Paul T, Schiffer B, Zwarg T, Krüger THC, Karama S, Schedlowski M, Forsting M, Gizewski ER: Brain response to visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males. *Hum Brain Mapp* 29: 726-735 (2008)
105. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B: Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 73-82 (1997)

106. Plevin D, Galletly C, Roughan P: Sexual dysfunction in men treated with depot antipsychotic drugs: a pilot study. *Sexual Health* 4: 269-271 (2007)
107. Puech A, Fleurot O, Rein W: Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 98: 65-72 (1998)
108. Radloff LS: The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Applied psychological measurement* 1: 385-401 (1977)
109. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, Milius H, de Bie A, Rosenzweig P, Patat A, O'Hanlon JF: Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 19: 209-221 (1999)
110. Redouté J, Stoléru S, Grégoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Forest MG, Pujol JF: Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* 11: 162-177 (2000)
111. Robbins TW: Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychol Med* 14: 13-21 (1984)
112. Robbins TW, Arnsten AFT: The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci* 32: 267-287 (2009)
113. Robbins TW, Everitt BJ: Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current opinion in neurobiology* 6: 228-236 (1996)
114. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, Bogetto F: A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord* 70: 313-317 (2002)
115. Rosen RC, Lane RM, Menza M: Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 19: 67-85 (1999)



116. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G: A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 17: 1-13 (2002)
117. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K: Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003382 (2004)
118. Schoemaker H, Claustre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Oblin A, Gonon F, Carter C, Benavides J, Scatton B: Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 83-97 (1997)
119. Schück S, Bentué-Ferrer D, Kleinermans D, Reymann J, Polard E, Gandon J, Allain H: Psychomotor and cognitive effects of pibedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 16: 57-65 (2002)
120. Siepmann M, Mück-Weymann M, Joraschky P, Kirch W: The effects of reboxetine on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 157: 202-207 (2001)
121. Sivrioglu EY, Topaloglu VC, Sarandol A, Akkaya C, Eker SS, Kirli S: Reboxetine induced erectile dysfunction and spontaneous ejaculation during defecation and micturition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 548-550 (2007)
122. Sokoloff P, Andrieux M, Besançon R, Pilon C, Martres MP, Giros B, Schwartz JC: Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur J Pharmacol* 225: 331-337 (1992)
123. Stoléru S, Grégoire MC, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Vernet-Maury E, Rada H, Collet C, Mazoyer B, Forest MG, Magnin F, Spira A, Comar D: Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav* 28: 1-21 (1999)
124. Stoléru S, Fonteille V, Cornélis C, Joyal C, Moulier V: Functional neuroimaging studies of sexual arousal and orgasm in healthy men and women: a review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 36: 1481-1509 (2012)

125. Tanum L.: Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 402: 37-40 (2000)
126. Versiani M, Amin M, Chouinard G: Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20: 28-34 (2000)
127. Veselinovic T, Schorn H, Vernaleken IB, Hiemke C, Zernig G, Gur R, Gründer G: Effects of antipsychotic treatment on cognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 27: 374-385 (2013)
128. Viviani R, Graf H, Wieggers M, Abler B: Effects of amisulpride on human resting cerebral perfusion. *Psychopharmacology* 229: 95-103 (2013)
129. Wallman M, Gagnon D, Parent M: Serotonin innervation of human basal ganglia. *Eur J Neurosci* 33: 1519-1532 (2011)
130. Walter M, Bermpohl Felix, Mouras Harold, Schiltz Kolja, Tempelmann Claus, Rotte Michael, Heize Hans Jochen, Bogerts Bernhard, Northoff Georg: Distinguishing specific sexual and general emotional effects in fMRI-subcortical and cortical arousal during erotic picture viewing. *NeuroImage* 40: 1482-1494 (2008b)
131. Walter M, Stadler J, Tempelmann C, Speck O, Northoff G: High resolution fMRI of subcortical regions during visual erotic stimulation at 7 T. *MAGMA* 21: 103-111 (2008a)
132. Wise RA, Rompre PP: Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 40: 191-225 (1989)
133. Wong DT, Threlkeld PG, Best KL, Bymaster FP: A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 222: 61-65 (1982)
134. Wong EH, Sonders MS, Amara SG, Tinholt PM, Piercey MF, Hoffmann WP, Hyslop DK, Franklin S, Porsolt RD, Bonsignori A, Carfagna N, McArthur RA: Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry* 47: 818-829 (2000)
135. Yamamoto BK, Novotney S: Regulation of extracellular dopamine by the norepinephrine transporter. *J Neurochem* 71: 274-280 (1998)

136. Zahran AR, Simmerman N, Carrier S, Vachon P: Erectile dysfunction occurs following substantia nigra lesions in the rat. *Int J Impot Res* 13: 255-260 (2001)
137. Zhu X, Wang X, Parkinson C, Cai C, Gao S, Hu P: Brain activation evoked by erotic films varies with different menstrual phases: an fMRI study. *Behav Brain Res* 206: 279-285 (2010)
138. Zimmermann P FB: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), PC-gestütztes Programm, Version 1.02, Psytest. Freiburg/Breisgau Deutschland (1993)

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Studiendesign .....	19
Abbildung 2: Videoparadigma .....	26
Abbildung 3: Mittlerer Gesamtsummenwert des General Hospital Sexual Functioning Questionnaire .....	31
Abbildung 4: Ergebnisse der General Hospital Sexual Functioning Questionnaire Subskalen .....	33
Abbildung 5: Ergebnisse der Udvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungs-Rating-Skala.....	36
Abbildung 6: Schnittbilder des Haupteffekts.....	40
Abbildung 7: Medikamenteneffekt für den Kontrast Placebo versus Reboxetin	41
Abbildung 8: Differentielle fMRT-Schätzwerte des Kontrastes erotische minus nicht erotische Videos .....	42
Abbildung 9: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse.....	43

### 7.2 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Probanden .....	16
Tabelle 2: Biodemographische Daten der Studienpopulation .....	18
Tabelle 3: Ergebnis der Alertness .....	34
Tabelle 4: Ergebnisse der Geteilte Aufmerksamkeit .....	34
Tabelle 5: fMRT-Haupteffekt .....	38
Tabelle 6: Haupteffekt Thalamus und Parahippocampus.....	39
Tabelle 7: Haupteffekt praegenualer anteriorer cingulärer Cortex.....	39
Tabelle 8: Differenzielle Gehirnaktivität für den Kontrast Placebo versus Reboxetin .....	41

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Birgit Abler für die Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herzlichen Dank!

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Heiko Graf, der mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitete. Er hatte stets ein offenes Ohr und stand mir zu jeder Zeit mit fachlichem und persönlichem Rat zur Seite. Mit seiner hervorragenden Betreuung hat er einen wesentlichen Beitrag zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet. Vielen Dank Heiko!

Des Weiteren möchte ich mich beim ärztlichen Direktor der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie III der Universität Ulm, Herrn Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer, für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können, bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Kathrin Brändle für die tolle und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Messungen.

Auch allen Probanden möchte ich an dieser Stelle für ihre Zeit und ihren Mut, an dieser Studie teilzunehmen, danken. Ohne ihr Mitwirken hätte die vorliegende Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Bei Herrn Prof. Dr. Georg Grön bedanke ich mich für die fachliche Unterstützung bei Fragen zur Auswertung.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. Hiemke, dem Leiter des neurochemischen Labors der Universitätsklinik Mainz, für die Bestimmung der Blutserumkonzentrationen.

Meinem Freund und insbesondere meinen Eltern möchte ich für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während des gesamten Medizinstudiums meinen herzlichen Dank aussprechen. Sie waren immer für mich da und standen mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank!

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.