

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Prädiktor für die
Therapieresponse auf selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei
depressiven Patienten
Ein Methodenvergleich**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Holger Augustin

aus Landsberg a. Lech

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hegerl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Berghaus
Priv. Doz. Dr. med. K. Jahn

Mitbetreuer durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. O. Pogarell

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Depressive Erkrankung	2
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Ätiopathogenese und biologische Erklärungsmodelle.....	3
1.1.2.1 Neuropathologische Anatomie und Hirnmorphologie.....	3
1.1.2.2 Neurochemische Erklärungsmodelle.....	4
1.1.2.3 Psychologische Modelle.....	5
1.1.3 Diagnostik.....	5
1.1.4 Therapie.....	6
1.1.4.1 Medikamentös-antidepressive Therapie.....	6
1.1.4.2 Citalopram und andere SSRI.....	8
1.1.4.3 Andere biologische oder physikalische Verfahren.....	9
1.1.4.4 Psychotherapie.....	10
1.2 Serotonerges System	10
1.2.1 Biochemische Grundlagen.....	11
1.2.2 Das zentrale serotonerge System.....	12
1.2.3 Serotoninrezeptoren.....	13
1.2.4 Interaktionen mit anderen Transmitter-Systemen.....	14
1.2.5 Die Rolle des serotonergen Systems bei psychiatrischen Erkrankungen.....	14
1.2.6 Indikatoren für die Aktivität des zentralen serotonergen Systems.....	15
1.3 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)	17
1.3.1. Allgemeine neurophysiologische Grundlagen.....	17
1.3.2. Späte akustisch evozierte Potentiale.....	18
1.3.3. N1/P2 – Komponente – Generierende Strukturen.....	19
1.3.4. Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP).....	20
1.4 Brain electrical source analysis (BESA) und Dipolquellenanalyse	22
1.5 Low resolution electromagnetic tomography (LORETA) und Stromdichteverteilung	24
2. Hypothesen und Fragestellungen	26
3. Methodik	27
3.1 Elektroenzephalographie (EEG) und Ableitung der akustisch evozierten Potentiale.....	28

3.2	Lautstärkeabhängigkeit der Oberflächenquelldaten (Skalpdaten).....	29
3.3	Dipolquellenanalyse mittels BESA.....	30
3.4	Messung der Stromdichteverteilung mittels LORETA.....	32
3.5	GrandAverage - Daten.....	33
3.6	Verwendete Ratingskalen	34
3.7	Statistische Auswertung.....	35
3.8	Probanden.....	36
3.8.1	Depressive Patienten.....	36
3.8.2	Kontrollgruppe gesunder Probanden.....	38
3.9	Deskriptive Statistik der neurophysiologische Kenndaten.....	38
4.	Ergebnisse.....	40
4.1	Voruntersuchungen.....	40
4.1.1	Klinische und soziodemographische Daten von Respondern und Nonrespondern.....	40
4.1.2	Unterschiede der klinischen Daten bei depressiven Männern und Frauen....	42
4.1.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede der LAAEP.....	43
4.1.4	Altersspezifische Unterschiede der LAAEP.....	43
4.1.5	Hemisphärenunterschiede der LAAEP.....	44
4.2	Hauptuntersuchungen.....	45
4.2.1	Unterschiede der GrandAverage-LAAEP bei Respondern, Nonrespondern und Gesunden.....	45
4.2.2	Unterschiede der LAAEP bei depressiven Respondern, Nonrespondern und Gesunden.....	47
4.2.3	Korrelation der LAAEP mit klinischen Rating-Skalen	49
4.2.4	Einfluß der Behandlung mit Citalopram auf die LAAEP.....	52
4.2.5	Prädiktion der Response durch die LAAEP.....	55
4.2.6	Korrelation der unterschiedlichen Auswerteverfahren untereinander.....	58
5.	Diskussion.....	61
5.1	Unterschiede der klinischen Daten von Respondern und Nonrespondern.....	61
5.2	Unterschiede der klinischen Daten bei depressiven Männern und Frauen.....	62
5.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede der LAAEP.....	63
5.4	Altersspezifische Unterschiede der LAAEP.....	64
5.5	Hemisphärenunterschiede der LAAEP.....	65
5.6	Unterschiede der GrandAverage-LAAEP bei Respondern, Nonrespondern und Gesunden.....	67
5.7	Unterschiede der LAAEP bei depressiven Respondern, Nonrespondern und Gesunden.....	67
5.8	Korrelation der LAAEP mit klinischen Rating-Skalen.....	69
5.9	Einfluß der Behandlung mit Citalopram auf die LAAEP.....	70
5.10	Prädiktion der Response durch die LAAEP.....	71

5.11	Korrelation der unterschiedlichen Auswerteverfahren untereinander.....	72
6.	Zusammenfassung.....	76
7.	Danksagung.....	78
8.	Literaturverzeichnis.....	79
9.	Anhang.....	100
9.1	Tabellen und Abbildungen.....	100
9.2	Verwendete Abkürzungen.....	111
9.3	Lebenslauf.....	112

1. Einleitung

Die Depression stellt in den Industrienationen eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt dar. Nach dem Weltgesundheitsbericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2001 nehmen die affektiven Erkrankungen in diesen Ländern den dritten Rangplatz aller somatischen und psychischen Krankheiten ein. Erwartet wird, daß bis zum Jahr 2020 die Häufigkeit der affektiven Erkrankungen nur noch von den kardiovaskulären Erkrankungen übertroffen wird (WHO 2001, Murray 1996). Nach dem WHO-Bericht verursachen affektive Störungen nach AIDS die meisten „disability-adjusted life years“ bei Menschen bis zum 44. Lebensjahr. Abgesehen vom persönlichen Leid sind auch die sozioökonomischen Folgen schwerwiegend. Neben einer verringerten Arbeitsproduktivität und fast doppelt so hohen Anzahl an krankheitsbedingten Arbeitsfehltagen (3,2 vs. 1,7 / Monat bei Nichtdepressiven, Kühn 2002) liegen nach Prognosen der WHO die depressionsbedingten Kosten für das Gesundheitssystem bis zum Jahr 2020 nach den kardiovaskulären Erkrankungen an zweiter Stelle (Murray 1996; Katon 2003). Vor diesem Hintergrund erscheint eine effektive Behandlung der Depression unabdingbar.

Nach der derzeit gültigen Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde* bezüglich der affektiven Störungen (DGPPN 2000) ist eine medikamentöse Therapie dringend empfohlen bei einer schweren depressiven Episode, einer chronischen Depression oder bei früherem schlechten Ansprechen auf eine frühere Psychotherapie auch bei leichteren bis mittelschweren depressiven Störungen. Bei einer erstmaligen medikamentösen Behandlung stehen nach den Leitlinien tri-/tetrazyklische Antidepressiva, selektive Serotonin- bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer gleichberechtigt nebeneinander, für verschiedene Untergruppen der Depression werden bestimmte Medikamentengruppen bevorzugt empfohlen, z.B. SSRI bei einer mit einer Angst- oder Zwangsstörung kombinierten depressiven Störung.

Weiter empfiehlt die Leitlinie nach drei- bis vierwöchigen Therapieversagen die Überprüfung der Diagnose, der Compliance, des Plasmaspiegels (gegebenenfalls mit einer Dosisanpassung) und schließlich einen Wechsel des Antidepressivums. Ein Nichtansprechen auf das erstverordnete Antidepressivum findet sich immerhin bei ca. 30% der Fälle (Rupprecht 2004, Leitner 2004).

Die medikamentöse antidepressive Therapie bleibt somit eine empirische Therapie, die sich am klinischen Bild und schließlich am Therapieerfolg orientiert. Ein objektiver, messbarer Parameter wird somit in der Regel zur Entscheidung für das eine oder andere Medikament nicht herangezogen.

Diese Arbeit untersucht den neurophysiologischen Parameter der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP). Dieser Parameter erwies sich in verschiedenen Untersuchungen als indirekter Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität, insbesondere indem bei verschiedenen psychischen Störungen signifikante

Zusammenhänge zwischen der LAAEP und dem Ansprechen auf eine serotonerge Medikation gefunden wurden (Hegerl 1993; Gallinat 2000; siehe auch Kapitel 1.4.4). Durch eine Prädiktion der Therapieresponse auf eine SSRI-Behandlung könnte zumindest bei einem Teil der depressiven Patienten eine mehrwöchige wirkungslose Behandlung vermieden werden, wenn vor Behandlungsbeginn nach der Höhe der LAAEP die Entscheidung für ein SSRI oder ein Antidepressivum der anderen Wirkstoffgruppen gefällt wird.

Die etablierte Methode der LAAEP-Bestimmung bedient sich der Dipolquellenanalyse, welche die selektivere Darstellung der generierenden Strukturen im primär akustischen Kortex erlaubt (Hegerl 1993, 1994; Pineda 1991).

Diese Arbeit untersucht eine neue Methode zur Messung der LAAEP im primär akustischen Kortex mittels der Stromdichtemessung mit LORETA (Low resolution electromagnetic tomography, Pascual-Marqui 1995, 1999, 2002) hinsichtlich der SSRI-Response bei depressiven Patienten im Vergleich mit den etablierten Methoden.

1.1 Depressive Erkrankung

Die Depression ist eine affektive Störung, die durch eine krankhafte Veränderung der Stimmung gekennzeichnet ist. Die Begrifflichkeit und Unterteilung ist uneinheitlich und wird durch historische Begriffsentwicklung (z.B. Melancholie), klinische Erscheinung (z.B. „larvierte Depression“), klinischen Verlauf (z.B. depressive Episode, rezidivierende depressive Störung), den Schweregrad (leichte/mittelschwere/schwere depressive Störung) oder Genese (endogen/genetisch/biologisch vs. neurotisch/psychogen vs. somatogen) kompliziert. In der klinischen Praxis wird diese begriffliche Heterogenität durch ein operationalisiertes Diagnose-System, in der Regel mit Hilfe des ICD-10 (1991) oder DSM-IV (1996), umgangen (siehe auch Kap. 1.1.3).

1.1.1 Epidemiologie

Unter den psychischen Erkrankungen gehört die Gruppe der depressiven Erkrankungen mit einer Inzidenz von 8-20% zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, daß längst nicht alle Depressionen erkannt werden, in erster Instanz wohl nur gut die Hälfte der Fälle (54%, Ustün 1995). Die Inzidenz- und Prävalenzraten unterscheiden sich in verschiedenen Kulturkreisen und Ländern erheblich, ebenso innerhalb einer Gesellschaft in Abhängigkeit der sozialen Schichtzugehörigkeit.

Es ist nach der internationalen WHO-Studie zur Häufigkeit psychischer Erkrankungen von einer durchschnittlichen Depressionsprävalenz von 10,4% in der ärztlichen Primärversorgung auszugehen. Für nichtpsychiatrische Krankenhauspatienten liegen je nach Fachbereich die Prävalenzraten zwischen 7,5 und 15% (Bickel 1993; Silverstone 1996; Arolt 1997).

Es finden sich besonders häufig Komorbiditäten zu neurologischen, malignen und chronischen internistischen Erkrankungen, z.B. bei Morbus Parkinson zwischen 30 und

50%, bei Schlaganfall zwischen 25 und 35%, bei malignen Neoplasien zwischen 25 bis 40% und bei Dialysepatienten zwischen 10 und 20% (Series 1992; Robertson 1997).

Die Lebenszeitprävalenz sämtlicher depressiver Erkrankungen liegt je nach Land oder Studie zwischen 12 und 17%, die Einjahresprävalenz zwischen 5 und 10%. Nach Wittchen et al. (1992) wurde für Deutschland/München eine Lebenszeitprävalenz von 9% ermittelt.

Bei den über 65jährigen nimmt die Prävalenz nochmals deutlich zu und liegt zwischen 15 und 25% (Cohen 1990; Kanowski 1994).

1.1.2 Ätiopathogenese und biologische Erklärungsmodelle

Bei der Entwicklung einer depressiven Erkrankung muß von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden, bei der psychosoziale, genetische und biologische Faktoren jeweils in unterschiedlichem Maß eine Rolle spielen. Die gemeinsame Endstrecke in der pathophysiologischen Vorstellung ist eine Auslenkung des Neurotransmitter-Systems, insbesondere des Serotonin- und Katecholamin-Systems, durch äußere Faktoren wie frühere traumatische Erlebnisse, aktuelle psychosoziale Belastungen, auf dem Boden einer genetischen Prädisposition und bestimmte Persönlichkeitsfaktoren (Neumeister 2004a).

1.1.2.1 Neuropathologische Anatomie und Hirnmorphologie

Verschiedene, aber meist wenig spezifische Veränderungen wurden im makroskopisch anatomischen Aufbau von Gehirnen entdeckt. Die zum Einsatz kommenden bildgebenden Verfahren sind insbesondere die kranielle Kernspintomographie und nuklearmedizinische Schnittbildverfahren wie SPECT- oder PET-Untersuchungen. Diese bieten die Möglichkeit der Darstellung des Metabolismus oder der cerebralen Blutflußrate. Typische Befunde sind hier ein kortikaler Hypometabolismus präfrontal, temporal und in der Amygdala. Neuere Untersuchungen nutzen auch die Möglichkeit funktionell kernspintomographischer Sequenzen (fMRI), welche über die rein morphologische Darstellung des Hirnparenchyms hinausgehen (Toga 1996, Logothetis 2001).

Die rein morphologischen kernspintomographischen Untersuchungen, die beispielsweise Vermessungen verschiedener Hirnstrukturen depressiver Patienten mit denen Gesunder vergleichen, bieten meist nur wenig spezifische und nicht signifikante Unterschiede. Beispielsweise findet sich bei depressiven Patienten gehäuft eine Zunahme der Ventrikelweite gegenüber dem Hirnparenchym, ähnliche Befunde finden sich aber auch bis zu einem gewissen Grad bei gesunden älteren Menschen und bei dementiellen Entwicklungen (Elkis 1995; Parashos 1998). Geringere hippocampale Volumen bei depressiven Patienten werden beschrieben, welche insbesondere mit dem klinischen Verlauf korrelieren (Frodol 2004).

Subkortikale Signalanhebungen finden sich bei depressiven Patienten, aber auch als unspezifische mikrovaskuläre Läsionen. Dasselbe gilt für periventriculäre Signalanhebungen, die neben der gefundenen Assoziation zu depressiven Patienten auch bei chronisch-entzündlichen oder mikroangiopathischen ZNS-Erkrankungen zu finden sind.

Unter den beschriebenen Auffälligkeiten ragt bisher keine Struktur durch überzeugende Spezifität heraus, vor allem die neueren funktionellen bildgebenden Methoden bieten allerdings vielversprechende Ansätze (Soares 1997).

1.1.2.2 Neurochemische Erklärungsmodelle

Eine weit verbreitete Hypothese sieht eine gestörte Neurotransmission als Ursache oder Begleiterscheinung der depressiven Erkrankungen. Die beiden wichtigsten Neurotransmitter, die im Sinne einer Dysfunktion die größte Rolle spielen, sind das Noradrenalin und das Serotonin. Wegen ihrer metabolischen Herkunft von den Aminosäure(abkömmlingen) Phenylalanin/Dopamin bzw. Tryptophan/Tryptamin wird dieses Erklärungsmodell auch Amindefizithypothese genannt (Coppin 1967; Beckmann 1978; Maes 1995). Die modifizierten Modelle verwenden eher den Begriff einer Dysbalance der Neurotransmissionssysteme. Bestätigung fanden dieses Hypothesen durch Identifizierung der Wirkmechanismen von antidepressiv wirksamen Medikamenten, Stoffwechselabbauprodukte der Neurotransmitter in Plasma und Liquor und histochemischen Rezeptordichteuntersuchungen.

Belege für eine serotonerge Dysfunktion bei depressiven Patienten finden sich durch Zusammenhänge mit veränderten 5-Hydroxyindoleessigsäure-Konzentrationen im Liquor (Sher 2005), einer veränderten Genexpression, Bindungsaffinität oder bestimmte Genpolymorphismen postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren oder 5-HT_{1a}-Rezeptoren (Meltzer 2004; Khait 2005). Der Abfall des Serotoninausgangsproduktes Tryptophan im Plasma kann zu einem Rezidiv einer Depression führen (Smith 1997).

Das zweite in der Pathophysiologie der Depression wichtige Neurotransmitter-System ist das noradrenerge (Cameron 2004), wobei hierbei die β -Rezeptoren die wohl entscheidenden Ansatzstellen sind. Hierauf weist eine erhöhte postsynaptische Rezeptor-Dichte hin, welche nach Behandlung mit Antidepressiva wieder herunterreguliert wird. Weitere Hinweise für eine noradrenerge Dysfunktion sind veränderte Plasmaspiegel des Noradrenalin-Abbauproduktes 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol bei Depressiven (Leonhard 1997). Auch unterstützt die Wirkungsweise der klassischen trizyklischen Antidepressiva, der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und der Noradrenalin-Abbau-hemmenden MAO-Hemmer die Hypothese einer noradrenergen Funktionsstörung.

Ein weiterer in der Bedeutung für Depressionen untergeordneter Neurotransmitter ist das Dopamin, ebenfalls im Sinne einer Aktivitätserniedrigung (Ebert 1997).

1.1.2.3 Psychologische Modelle

Analog dem Konzept der anlagebedingten Verletzlichkeit (Vulnerabilitätskonzept) bei der Schizophrenie ist bei der Entwicklung einer Depression davon auszugehen, daß auf dem Boden einer genetisch und dann durch die Persönlichkeitsentwicklung vorgegeben Neigung äußere Faktoren und psychologische Verarbeitungsprozesse dieser Faktoren eine Depression entsteht.

Eine prädisponierende **Persönlichkeitsstruktur** wird durch angepaßte, überkorrekte und selbstaufopfernde Züge beschrieben. Häufig finden sich auch anankastische Merkmale, welche sich auch in der häufigen Koinzidenz von depressiven und Zwangserkrankungen mit ähnlicher Pathophysiologie und therapeutischen Ansätzen widerspiegelt.

Als typische unmittelbare auslösende Faktoren, die sich vor allem bei den Erstmanifestationen von Depressionen finden, gelten sogenannte „**life events**“, also belastende negative Ereignisse. Hierzu zählen vor allem der Verlust von nahestehenden Personen durch Tod oder Trennung, private oder berufliche dauerhafte Konflikte, Verlust des Arbeitsplatzes und ähnliches.

Die zur Entwicklung und Manifestation der Depression führende Prozesse werden durch die verschiedenen psychologischen Schulen verschieden erklärt. Die detaillierte Darstellung der psychodynamischen/tiefenpsychologischen, verhaltenspsychologischen oder kognitiven Modelle würde hier zu weit führen.

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch Erhebung des psychopathologischen Befundes. Die Anamneseerhebung erfaßt die zur Konsultation führende subjektive Beschwerdesymptomatik im Verlauf sowie die Familien-, Medikamenten- oder Suchtmittelanamnese. Zur Objektivierung der klinischen Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung wurden verschiedene standardisierte Selbst- (z.B. Beck-Depressions-Inventar) und Fremdrating-Verfahren (z.B. Hamilton-Depressions-Rating-Skala, Clinical global impression–Skala, Bech–Rafaelsen–Melancholie-Skala) entwickelt. Neben der psychopathologischen Befunderhebung dient eine somatische Anamnese und Untersuchung dem Ausschluß behandelbarer organischer Ursachen bzw. der Identifizierung sekundärer Depressionen. Dem Ausschluß organischer Ursachen dienen auch laborchemische (Blutbild, Elektrolyte, Entzündungsparametern, Nierenretentionsparameter, Leberenzyme, HbA1c, Cortisoltagesprofil, TSH, Vitamin B₁₂, Serologien) und apparative Untersuchungen (EEG, cCT, cMRT).

Nach Erfassung der einzelnen Symptome wird mittels der Kriterien des ICD-10 oder DSM-IV die Diagnosestellung, bzw. der Schweregrad der Erkrankung überprüft.

Nach dem ICD-10 zählen zu den Hauptsymptomen:

- Depressive Stimmung, eventuell mit Schwerpunkt am Morgen

- Verlust von Interesse oder Freudlosigkeit (Anhedonie)
- Antriebsminderung und erhöhte Ermüdbarkeit

Als Nebensymptome gelten psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, Konzentrationsstörungen, vermindertes Selbstwertgefühl, Gefühl der Wertlosigkeit, Schuldgefühle, pessimistische Zukunftsperspektiven, Schlafstörungen, Libidoverlust, Appetitverlust, Gewichtsverlust und suizidale Handlungen und Gedanken.

Für eine leichte depressive Episode müssen zwei Hauptsymptome und zwei Nebensymptome vorhanden sein, für eine mittelschwere zwei Hauptsymptome und drei bis vier Nebensymptome, für eine schwere depressive Episode (= Major depression) drei Hauptsymptome und mindestens vier Nebensymptome. Die Symptome müssen zur Diagnosestellung mindestens zwei Wochen bestehen.

Zusätzlich zum Schweregrad (Fxx.1, Fxx.2, Fxx.3) existieren für die Verlaufsformen unterschiedliche ICD-10-Codes: für eine monophasische depressive Episode F32.x, für rezidivierende, d.h. mehr als zwei depressive Episoden F33.x und für eine depressive Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung F31.x.

1.1.4 Therapie

Die Wahl der Therapie richtet sich nach der Schwere des Verlaufes und der Symptomatologie. Prinzipiell gilt, daß bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Suizidalität und bei schweren Verlaufsformen die Indikation zu einer stationären Behandlung gegeben ist, während bei leichten Verlaufsformen eine ambulante Psychotherapie ausreichend sein kann. An die Akutbehandlung sollte sich eine Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe, die teilweise lebenslang beibehalten werden muß, anschließen.

Wesentliche Therapieformen sind die antidepressive Pharmakotherapie und verschiedene psychologische Therapieverfahren (Gesprächspsychotherapie). Andere Therapieverfahren sind beispielsweise die Elektrokonvulsionstherapie, die Lichttherapie oder die Wachtherapie.

Die Entscheidung zu einer medikamentösen Therapie sollte weniger auf der vermuteten Ätiologie als auf dem Schweregrad der Depression beruhen, da die Überlegenheit gegenüber einer Placebo-Medikation mit der Schwere der Erkrankung zunimmt (Paykel 1988). Die Behandlungsleitlinien für affektive Störungen der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde* (DGPPN 2000) orientieren sich bei der Empfehlung zur Verordnung von Antidepressiva ebenfalls an der Schwere der Erkrankung bzw. der Nichtwirksamkeit einer alleinigen früheren Psychotherapie.

1.1.4.1 Medikamentös-antidepressive Therapie

Die Antidepressiva lassen sich in sechs Gruppen einteilen, die sich in Molekularstruktur oder Wirkmechanismus unterscheiden, nämlich die trizyklischen und tetrazyklischen

Antidepressiva, die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), die MAO-Hemmer (Monoaminoxidase-Hemmer), atypische und pflanzliche Antidepressiva.

Die Wahl der Medikamente sollte berücksichtigen, ob frühere Medikamente bereits geholfen haben, welche Nebenwirkungen zu erwarten sind (eventuell erwünscht z.B. sedierende Wirkung bei Schlafstörungen), welche Begleitsymptome vorliegen und wie schwer die Erkrankung ist.

Zu den **Trizyklischen Antidepressiva** zählen u.a. Amitriptylin, Trimipramin, Doxepin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin und Nortriptylin, wobei die ersten drei genannten eher sedierend wirken und die letzteren antriebssteigernd. Es gibt Hinweis darauf, dass Medikamente dieser Gruppe eine höhere antidepressive Potenz besitzen als die meisten neueren Antidepressiva (Bech 1992; Anderson 1994). Bei bis zu 70% ist von einer Wirksamkeit auszugehen (Bielski 1976).

Der Wirkmechanismus besteht kurzfristig in einer Hemmung der Reuptake-Mechanismen der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt und langfristig in einer Veränderung zentral-nervöser Rezeptoren. Dazu zählen eine Down-Regulation zentraler β -Rezeptoren, Aktivierung postsynaptischer α -Rezeptoren und die Verstärkung GABA-erger Aktivität im Frontalhirn.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen hier v.a. anticholinerge Effekte, extrapyramidaler Bewegungsstörungen, Senkung der epileptischen Krampfschwelle, orthostatische Dysregulation, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Blutbildveränderungen, Gewichtszunahme, Hautexantheme und allergische Reaktionen.

Die **Tetrazyklischen Antidepressiva** stellen als Weiterentwicklung eine 2. Generation der Antidepressiva dar. Während Maprotilin ein den Trizyklika sehr ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil besitzt, zeichnet sich Mianserin durch geringere anticholinerge Effekte aus.

Die **Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)** werden im folgenden Kapitel (1.1.4.2) beschrieben.

Unter den **Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern** ist nur ein Medikament, nämlich Reboxetin, sei 1998 in Deutschland zugelassen. Dieses Medikament entspricht in Wirksamkeit und Nebenwirkungen in etwa den SSRI. Als typische Nebenwirkung kommt es wegen des noradrenergen Effektes in einigen Fällen zu einer leichten Blutdrucksteigerung. Möglicherweise ist Reboxetin als Alternative der ersten Wahl bei Nichtansprechen auf ein SSRI geeignet, da selektiv das zweite pathophysiologisch bedeutende Neurotransmittersystem beeinflusst wird und der serotonerge Ansatzpunkt in diesen Fällen keine Wirksamkeit besitzt.

Unter den neueren Antidepressiva finden sich mit Mirtazapin und Venlafaxin auch zwei **selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer**.

MAO-Hemmer hemmen die Monoaminoxidase-A und führen somit zu einem verminderten Abbau von Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin und Dopamin und haben somit einen indirekt sympathomimetischen Effekt. Diese Hemmung kann wie bei Moclobemid reversibel oder wie bei Tranylcypromin irreversibel sein. Besonders bewährt

haben sich die MAO-Hemmer bei therapieresistenten Depressionen, assoziierten Angstsymptomen, Hypersomnie, Hyperphagie, Somatisierungserscheinungen und Konversionstendenzen. Zudem besitzen sie eine ausgeprägte antriebssteigernde Wirkung.

Ein antidepressiver Effekt ist erst nach bis zu 3 Wochen zu erwarten. Bei Ausbleiben einer Besserung kann eine Dosissteigerung und weitere 7-14-tägige Beobachtungsdauer angeschlossen werden. Alternativ kommt ein Medikamentenwechsel, eine Kombination mit einem anderen Antidepressivum oder eine supportive des auch in der Rezidivprophylaxe verwendeten Lithiums in Frage. Der Versuch einer intravenösen Medikamentengabe oder eine Kombination mit L-Thyroxin sind weitere therapeutische Optionen (Leitner 2004).

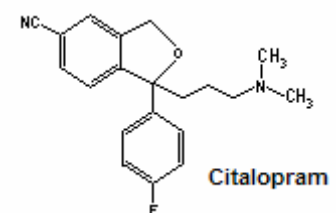
Bei Medikamentenumstellung bieten sich MAO-Hemmer als zweites Medikament unabhängig von der Vormedikation an, bei allen anderen Medikamentengruppen gilt verallgemeinernd, daß ein Wechsel in eine andere Präparat-Gruppe einem Wechsel innerhalb der Gruppe vorzuziehen ist (Preskorn 1996; Nelson 1997).

1.1.4.2 Citalopram und andere SSRI

Die SSRI gehören zur Gruppe der indirekt wirksamen 5-HT-Agonisten. Sie erhöhen die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt durch eine selektive Blockade der Wiederaufnahme-Transportmechanismen für Serotonin an der präsynaptischen Zellmembran. Im Gegensatz dazu wird dieser Mechanismus bei trizyklischen Antidepressiva nichtselektiv für sämtliche Monoamine, also auch Noradrenalin und Dopamin, gehemmt.

Neben dem schnell einsetzenden Effekt einer erhöhten synaptischen Serotonin-Konzentration kommt es langfristig zu Veränderungen von präsynaptischen Strukturen (wie dem Na^+/K^+ -Pumpen-gekoppelten Serotonin-Transporter), strukturellen Veränderungen der neuronalen Zellarchitektur (Aussprossung von Axonen, Dendriten, Synapsenbildung durch Ausschüttung neurotropher Faktoren) und einer veränderten 5-HT-Rezeptor-Expression. Als Beispiel wird nach längerfristiger Gabe von serotonergen Pharmaka eine Herabregulation der somatodendritischen 5-HT_{1A} -Autorezeptoren beobachtet, welche normalerweise über rekurrente Kollaterale eine Hemmung vermitteln. Bei Herabregulation dieser Rezeptoren kommt es also zu einer verminderten Rückkopplungshemmung und somit zu einer erhöhten Feuerungsrate des serotonergen Neurons mit der entsprechenden Wirkung an den anderen Rezeptoren (Burnet 1994).

Die erste Substanz aus der Gruppe der SSRI und gleichzeitig die Referenz-Substanz ist Fluoxetin. In Deutschland sind mit Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram vier weitere Pharmaka zugelassen, wobei bezüglich Wirksamkeit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten (Aguglia 1993, Patris 1996, De Wilde 1993). Citalopram ist eine Racemat aus zwei Enantiomeren. Das



wirksame Enantiomer ist das S-Citalopram, seit 2003 als isoliertes Präparat zugelassen (Håkanson 2001).

Die Indikation von SSRI und im speziellen von Citalopram erstreckt sich auf sämtliche depressive Erkrankungen, vor allem solchen mit vermindertem Antrieb, und Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie.

Als Kontraindikationen gelten absolut schwere Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) und relativ (bzw. der vorsichtiger Einsatz) schwere Leberfunktionsstörungen, Epilepsien, Blutgerinnungsstörungen und Diabetes mellitus.

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind häufig (>10%) Hyperhidrosis, Cephalgien, Tremor, Somnolenz, Schlafstörungen, trockener Mund, Übelkeit und Obstipation. Bei 1-10% treten Exantheme, Juckreiz, Myalgien, Vertigo, Parästhesien, extrapyramidale Störungen, Geschmacks-/Sehstörungen, Nervosität, Angst, Agitiertheit, sexuelle Funktionsstörungen, andere Verdauungsschwierigkeiten, Palpitationen und orthostatische Beschwerden auf. Gelegentlich (<1%) kommt es zur Provokation von epileptischen Anfällen, Synkopen oder allergischen Reaktionen.

In sehr seltenen Fällen kann es zur Auslösung eines „Serotonin-Syndroms“ kommen, bevorzugt im kombinierten Einsatz mit MAO-Hemmern und Lithium. Der Verlauf ist vital bedrohlich und durch Agitiertheit, Mydriasis, Schwitzen, Hyperthermie, Tachykardie/-pnoe, Tremor, Rigor, Hyperreflexie, Myoklonien und epileptische Anfälle gekennzeichnet. Bei bipolar-affektiven Störungen kann Citalopram und andere SSRI eine manische Episode auslösen.

In der Regel wird nach Absetzen eines SSRI keine Entzugssymptomatik. In Einzelfällen wurde über Schwindel, Übelkeit und Parästhesien nach Absetzen berichtet.

Die Dosierung von Citalopram sollte mit 10 mg / Tag, am besten morgens eingenommen, begonnen werden und auf die empfohlene Tageseindosis von 20 mg gesteigert werden. Die maximale Dosis von 60 mg / Tag in schweren Fällen sollte nicht überschritten werden. Für das S-Citalopram gelten die halben Dosierungsmengen.

1.1.4.3 Andere biologische oder physikalische Verfahren

Zu diesen Methoden zählen die Wachtherapie, die Elektrokonvulsionstherapie und die supportiv oder speziell bei der „saisonal abhängigen Depression“ eingesetzte Lichttherapie.

Die Beobachtung von Tageszeit-abhängigen Stimmungsschwankungen und einer Stimmungsaufhellung nach Schlafentzug führten vor ca. 40 Jahren zu experimentellen Schlafentzugsuntersuchungen (Pflug 1971, Kuhs 1991). Die **Wachtherapie** kann total oder partiell ab ca. 1.30 Uhr durchgeführt werden und sollte ein- bis zweimal wöchentlich wiederholt werden, da die Stimmungsaufhellung zwar prompt einsetzt, aber nur vorübergehend ist (Albert 1998). Bei Patienten mit einem „Morgentief“ werden größere Effekte beobachtet.

Die **Elektrokonvulsionstherapie** (EKT) findet nur bei schwersten, anderweitig therapieresistenten Verläufen mit hohem Suizidrisiko oder bei wahnhaften Depressionen

Anwendung. Es finden in der Regel Serien von 8-10 Anwendungen alle zwei oder drei Tage statt, wobei der muskelrelaxierte Patient während einer Kurznarkose eine kurze elektrische Stimulation des Gehirns mit aufgesetzten Elektroden erfährt. Der Wirkmechanismus ist ungeklärt, eine klinische Besserung der Depression ist bei ca. 50% der therapieresistenten Fälle zu erwarten (Frey 2001).

Bei der **Lichttherapie** wird der Patient ca. zwei Stunden täglich einer Lichtquelle mit 2500 bis 10000 Lux im Abstand von einem Meter ausgesetzt, wobei er etwa minütlich direkt in die Lichtquelle hineinblicken sollte. Anwendung findet diese Therapieform bei „saisonal abhängigen Depression“ während der kritischen Herbst-Winter-Monate (Konstantinidis 2003). Ein therapeutischer Effekt sollte sich binnen einer Woche einstellen. Supportiv dürfte diese Methode auch bei anderen Depressionsformen die Wirkung von Antidepressiva oder einer Wochentherapie verstärken (Neumeister 1996, Leitner 2004).

1.1.4.4 Psychotherapie

Jede Form von Depressions-Behandlung sollte unabhängig vom Einsatz medikamentöser oder biologisch-physikalischer Methoden eine zumindest supportive stützende ärztliche Behandlung beinhalten. Die Leitlinien der DGPPN (2000) geben an, daß bei leichter bis mittelschwerer Symptomatik, Kontraindikationen gegen eine antidepressive Pharmakotherapie oder Ablehnung dieser durch den Patienten die alleinige Gesprächspsychotherapie wirkungsvoll oder gerechtfertigt sein kann.

Die häufigsten verwendeten Methoden sind die (kognitive) Verhaltenstherapie und die psychoanalytische bzw. tiefenpsychologische Therapie.

Speziell die kognitive Verhaltenstherapie scheint bei der Behandlung der Depression Vorteile gegenüber den psychoanalytischen Verfahren zu besitzen (Scott 1996).

Neben diesen beiden Methoden existieren etliche weitere gesprächstherapeutische Verfahren wie die Familien- oder Paartherapie, die Logotherapie nach Viktor E. Frankl oder die interpersonelle Psychotherapie.

1.2 Serotonerges System

Es folgt eine Darstellung des serotonergen Systems, das sowohl in der Pathophysiologie der depressiven Störung, als auch als modulierender Faktor der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale eine zentrale Rolle spielt.

Zunächst wegen seiner die Darmmotilität fördernde Eigenschaften als Enteramin bezeichnete Substanz, wurde das Serotonin 1949 als 5-Hydroxytryptamin chemisch identifiziert (Zetler 1954). Fast zeitgleich wurde von Rapport eine Substanz im Serum entdeckt, die er Serotonin nannte, da sie eine Vasokonstriktion vermittelte (Rapport 1952, Zucker 1954).

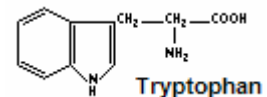
Im weiteren erfolgte die Identifizierung des Serotonin als Transmitter im zentralen Nervensystem, z.B. in den Raphe-Kernen, wobei der pathophysiologische

Zusammenhang zu depressiven und anderen psychiatrischen Erkrankungen sowie zur Pharmakodynamik der Antidepressiva bald erkannt wurde.

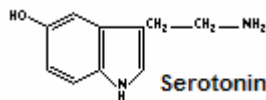
Die Entwicklung der Serotoninmangelhypothese als Variante der Amindefizithypothese führte zur molekularbiologischen Identifizierung unterschiedlicher zentraler Serotonin-Rezeptor-Typen und Synthese neuerer für die Rezeptor-Subtypen spezifischer Liganden. Den molekularbiologischen Entdeckungen konnte die Zuordnung zu Pathogenese und Behandlung von bestimmten Erkrankungen nur begrenzt Schritt halten.

1.2.1 Biochemische Grundlagen

Die Synthese von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aus Tryptophan läuft über zwei Schritte, beim Menschen in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes, in Neuronen der Raphekernen und in Pinealozyten. Die Hydroxylierung am 5-Kohlenstoffatom katalysiert die Tryptophanhydroxylase. Die Tryptophanhydroxylase ist im Organismus nicht substratgesättigt und damit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Serotoninsynthese. Eine hohe Tryptophankonzentration verzögert den schnellen Abbau des oxidationsempfindlichen Enzyms, weswegen die Menge an synthetisiertem Serotonin abhängig vom Angebot an Tryptophan ist. Andererseits kann durch eine eiweißreiche, tryptophanarme Diät eine Entleerung der zentralen Serotoninspeicher provoziert werden, da mehrere Aminosäuren zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke um denselben Aminosäuretransporter konkurrieren (Grundlage der Tryptophan-Depletion, siehe Kap. 1.2.6).



Den zweiten Schritt katalysiert die Decarboxylase durch Abspaltung der Carboxy-Gruppe von dem zuvor entstandenen 5-Hydroxytryptophan. Die Decarboxylase ist ein Universalenzym, das den letzten Schritt in der Synthese sämtlicher biogenen Amine katalysiert (Hamon 1974; Tyce 1990).

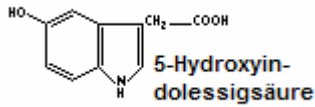


Das im menschlichen Organismus vorkommende Serotonin befindet sich zu ca. 90% in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes und wird von dort ins Darmlumen und den Blutkreislauf sezerniert. Knapp 10 % des Serotonins findet sich also im Blut, zum allergrößten Teil in Thrombozyten gespeichert wird. Weniger als 1% befindet sich im ZNS, davon ein Großteil in der Epiphyse und nur noch ca. 1/1000 des im gesamten Körper befindlichen Serotonins in zentralen serotonergen Neuronen.

Der durchschnittliche Tagesbedarf eines erwachsenen Menschen beträgt 250 mg Tryptophan, wobei bei normaler Ernährung etwa das Fünffache zugeführt werden dürfte. Nur ein Prozent, also ca. 2,5 mg, des zugeführten Tryptophans werden für die Serotoninsynthese verwendet.

Die intrazelluläre Speicherung von Serotonin erfolgt über ein Protonenpumpengekoppeltes Carrier-System in Speicher-Granula (= präsynaptische Vesikel). Die Freisetzung erfolgt durch Exozytose bei Erhöhung der intrazellulären Ca⁺⁺-Konzentration, z.B. durch Depolarisation der präsynaptischen Membran.

Bei serotonergen Neuronen wird das in den synaptischen Spalt freigegebene Serotonin wieder über einen Na^+/K^+ -Pumpen-gekoppelten Transporters in die präsynaptische Nervenendigung aufgenommen und in Vesikeln abgespeichert.



Der Anteil an Serotonin, der nicht schnell genug wieder vesikulär gespeichert wird, wird durch die Monoaminoxidase (MAO) an der äußeren Mitochondrienmembran zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd desaminiert und weiter zum Hauptabbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) oxidiert.

In serotonergen Neuronen befindet sich zum allergrößten Teil die MAO-B, die im Vergleich zu ihrem Isoenzym MAO-A eine niedrigere Affinität zu Serotonin aufweist.

Das in der Blutbahn befindliche Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen wird, sofern nicht von Thrombozyten aufgenommen, in Leber und Lunge zu Hydroxyindolessigsäure metabolisiert und im Urin in einer durchschnittlichen Menge von 9 mg / Tag ausgeschieden. Hieraus wird deutlich, daß die 5-HIAA-Ausscheidung im 24h-Sammel-Urin kein verwertbarer Parameter für die zentrale serotonerge Aktivität ist.

1.2.2 Das zentrale serotonerge System

Die serotonergen Kerngebiete sind die Raphe-Kerne, die sich in verschiedene Zellgruppen im gesamten Hirnstamm untergliedern und ihren Namen aufgrund ihrer Lagebeziehung zur dorsalen Mittellinieneinziehung erhalten haben. Dabei sind mesenzephal die Zellgruppen mit aufsteigenden Projektionen lokalisiert, nämlich der Nucleus raphes dorsalis und der Nucleus raphes medianus, die Verbindungen zum Hippocampus, den Basalganglien, der Substantia nigra, der Amygdala, den Corpora mamillaria, dem Nucleus accumbens, dem Nucleus supraopticus, der Vierhügelplatte, dem Thalamus, dem Hypothalamus und verschiedenen Teilen des Cortex aufweisen. Tiefer im pontomedullären Bereich finden sich der Nucleus raphes magnus, Nucleus centralis superior pars caudalis, Nucleus raphes obscurus und Nucleus raphes pallidus mit vorwiegend absteigenden Projektionen ins Myelon (Rubinstein 1998, Racagni 1999).

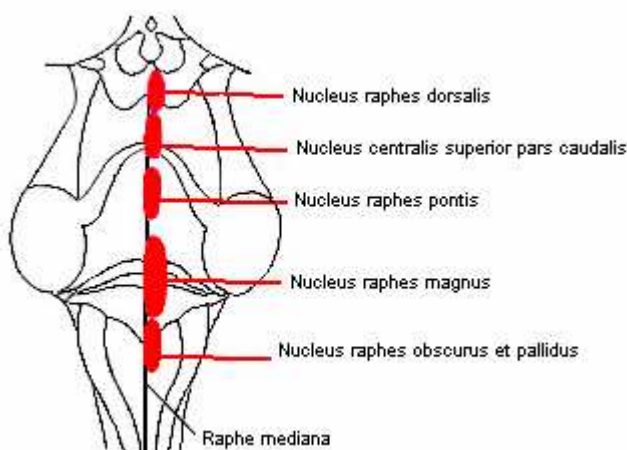


Abbildung 1: Hirnstamm ohne Kleinhirn von dorsal mit Projektion der Raphe-Kerne

Nicht alle Axone der serotonergen Neurone enden an Synapsen. Vor allem die dünnen marklosen Fortsätze der dorsalen Raphe-Kerne enden zum Teil diffus und vermitteln eine eher neuroendokrine Wirkung an Glia- und Ependymzellen. Die einzelnen Raphe-Kerne sind untereinander dicht vernetzt und besitzen neben den serotonergen Neuronen auch GABA-erge, cholinerge, noradrenerge und dopaminerge Neurone.

Afferenzen erhalten die serotonergen Kerngebiete u.a. aus dem lateralen Hypothalamus, der Substantia nigra und aus den limbischen Vorderhirn-Zentren, die efferentes Zielgebiet der Raphe-Kerne sind. Auch eigene recurrente Kollaterale der serotonergen Neurone laufen zurück zu ihrem eigenen Ursprung in den Raphe-Kernen und dienen über axosomatische und -dendritische Synapsen der Autoregulation (Azmitia 1997, Baumgartner 1997).

Zielstrukturen des ausgeschütteten Serotonins sind einerseits im Falle der synaptischen Übertragung postsynaptische 5-HT-Rezeptoren, die je nach Subtyp über second-messenger-Systeme oder Ionen-Kanal-Aktivierung einen exzitatorischen oder inhibitorischen Effekt auf die nachgeschalteten Neurone ausüben. Andererseits können die diffus verteilten freien serotonergen Axonterminalen ihrer serotonerge Wirkung an Glia-Zellen (Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia) entfalten, die über Abgabe von Neuropeptiden, Wachstums- und Apoptose-Faktoren an der Plastizität der neuronalen Strukturen und Regeneration nach strukturellen Läsionen mitwirken.

Das serotonerge System ist mit seiner diffusen hochgradigen Verzweigung und verhältnismäßig langsamen Signalübermittlung zu den neuromodulatorischen Transmittersystemen zu zählen, die nicht wie die klassischen Neurotransmitter rasche und exakte neuronale Prozesse vermitteln, sondern regulativ auf die generelle Reagibilität in bestimmten kortikalen und subkortikalen Strukturen einwirken.

1.2.3 Serotoninrezeptoren

Es werden sieben 5-HT-Rezeptor-Familien (5-HT₁ - bis 5-HT₇ – Rezeptoren) unterschieden, wobei mit fünf Subtypen der 5-HT₁-Rezeptoren (5-HT_{1A} bis 5-HT_{1F}), den drei Subtypen der 5-HT₂-Rezeptoren (5-HT_{2A} bis 5-HT_{2C}) und den zwei Subtypen 5-HT_{5A} und 5-HT_{5B} insgesamt 14 verschiedene Rezeptorsubtypen bekannt sind. Während einige Rezeptor-Subtypen nur im zentralen Nervensystem zu finden sind (z.B. 5-HT_{1B}, 5-HT_{1E}, 5-HT₃), finden sich andere nur im peripheren gastrointestinalen Typ, bzw. der Ort ihrer Expression ist nicht bekannt (Hoyer 1996).

Nach Binden des Liganden an den 5-HT-Rezeptor kommt es je nach Subtyp zu unterschiedlichen Signalvermittlungsmechanismen, z.B. über ein Adenylatcyclase- (5-HT₁-Rezeptoren) oder Phosphoinositolhydrolase-gekoppeltes G-Protein (5-HT₂-Rezeptoren), während der 5-HT₃-Rezeptor direkt über einen Na⁺/K⁺/Ca⁺⁺-selektiven Kationen-Kanal eine postsynaptische Depolarisation bewirkt (Hartig 1997).

Für viele Rezeptoren wurden pathophysiologische Zusammenhänge zu Krankheiten bzw. deren pharmakodynamische Beeinflussung erkannt. Für depressive Erkrankungen (und

gleichzeitig für Angststörungen und Essstörungen) scheinen der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptor eine herausragende Rolle zu spielen. Der 5-HT_{1A}-Rezeptor hemmt die Glutamat-vermittelte Depolarisation noradrenerger Neurone und stimuliert die Ausschüttung von Acetylcholin und β -Endorphin. Der 5-HT_{2A}-Rezeptor aktiviert GABA-erge Neurone, hemmt cholinerge und glutamaterge Neurone in Hippocampus und Cortex, während cholinerge Neurone im Striatum stimuliert werden. Neben Einfluß auf die oben genannten psychiatrischen Krankheiten werden von beiden Rezeptor-Subtypen auch Einflüsse auf circadiane Rhythmik, Sexualverhalten und Schmerzwahrnehmung ausgeübt.

Andere bedeutende Rezeptorwirkungen sind vor allem durch den Angriffspunkt von Triptanen (Sumatriptan) am 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor als Antagonist bei der Behandlung des akuten Migräne-Anfalls und durch 5-HT₃-Antagonisten (z.B. Ondansetron) bei der Behandlung der Zytostatika-induzierten Nausea bekannt (Saxena 1995).

1.2.4 Interaktionen mit anderen Transmitter-Systemen

Da die Aktivierung von serotonergen Neuronen ebenso die Aktivität anderer Transmitter-Systeme verändert, wie umgekehrt andere Transmitter-Systeme die Feuerungsrate serotonerger Neurone verändern, sind globale Aussagen über die Wirkung von spezifischer Rezeptor-Aktivierung sowohl auf zellulärer Ebene als auch bei der pathophysiologischen Erklärung verschiedener Krankheitsbilder stark vereinfachend, wenn auch bei der Komplexität des neuronalen Netzwerkes eine notwendige Voraussetzung für nachvollziehbare Erklärungsmodelle (Steckler 1995).

Beispielsweise können serotonerge Projektionen in noradrenergen Zielgebieten je nach Aktivitätszustand und dort exprimierten 5-HT-Rezeptor-Subtyp zu einer noradrenergen Stimulation oder Inhibition führen. Im Locus coeruleus führt eine vermehrte serotonerge Innervation über eine GABA-erge Stimulation und eine glutamaterge Inhibition zu einer insgesamt verringerten Aktivität noradrenerger Neurone. Andererseits sind die dorsalen Raphe-Kerne dicht von noradrenergen Neuronen aus dem Locus coeruleus innerviert. Das freigesetzte Noradrenalin bewirkt in den Raphe-Kernen über α_1 -Rezeptoren vermittelt eine vermehrte und über α_2 -Rezeptoren eine verminderte serotonerge Aktivität. So wird deutlich, daß auch α_2 -Rezeptor-Agonisten wie Clonidin das serotonerge System und 5-HT_{1B/1D}-Antagonisten wie Sumatriptan das noradrenerge System beeinflussen (Mongeau 1997).

Ähnliche gegenseitige Wechselwirkungen im stimulierenden und inhibitorischen Sinn sind auch für das dopaminerge, das cholinerge, GABA-erge System und für die Neuropeptid-Transmitter-Systeme beschrieben (Machiko 1996).

1.2.5 Die Rolle des serotonergen Systems bei psychiatrischen Erkrankungen

Das serotonerge System erfüllt die Aufgabe eines modulierenden und integrativen Systems, das über seine weitreichende und diffuse Innervation kortikaler und

subcortikaler Strukturen verschiedene Systeme koordiniert (Lucki 1998, Weiger 1997). Auf diese Weise werden zentralnervöse Funktionen wie Stimmung, zirkadiane Rhythmik, Angst, Appetit, Aggression, Stressverarbeitung, emotionale und kognitive Prozesse, Verarbeitung sensorischer Reize oder die motorische Aktivität beeinflusst (Sirviö 1994, Jacobs 1990).

Eine Dysfunktion des serotonergen Systems wird vor allem mit psychiatrischen Krankheiten in Zusammenhang gebracht (Kalin 1981, Hindmarch 2002). Hier stehen an erster Stelle die affektiven Störungen, die nahe stehenden Zwangs-, Angststörungen und die Suizidalität. Die pathophysiologische Hypothese beruht auf der Annahme einer Serotoninmangels bzw. Monoaminmangels und ließ sich empirisch von der Beobachtung ableiten, daß sich die oben genannten Krankheiten durch die Gabe von Medikamenten, die die serotonerge Transmission steigern, bessern lassen (Hirschfeld 2000). Wegen der bis zu dreiwöchigen Wirklatenz der Antidepressiva, kann der Wirkmechanismus nicht auf einer alleinigen Erhöhung der Serotoninmenge im synaptischen Spalt liegen. Eine mögliche Erklärung der Wirklatenz wird in einer Imbalance der postsynaptischen Rezeptoren oder in einer Störung des postsynaptischen second-messenger-Systems gesehen, die erst mit einer gewissen Verzögerung ausgeglichen werden.

Um den Zusammenhang zwischen psychiatrischen Krankheiten und dem serotonergen System herzustellen, ist man neben den psychopharmakologischen Untersuchungen also auf biochemische und bildgebende Untersuchungen bei den entsprechenden Patientengruppen angewiesen.

1.2.6 Indikatoren für die Aktivität des zentralen serotonergen Systems

Die Konzentrationen des **Serotonin-Abbauproduktes 5-HIAA in Serum oder Urin** steht mit der zentralen serotonergen Aktivität in keinem verwertbaren Zusammenhang, da sich weniger als 1% des Gesamtkörperserotoningehaltes im zentralen Nervensystem befinden. Selbst bei tierexperimentieller Ausschaltung der zentralen serotonergen Neurone finden sich keine peripheren Konzentrationsänderungen (Aizenstein 1984, Yan 1993, Alfieri 1994).

Bei der Untersuchung von **Thrombozyten** ließen sich unter psychosozialer Belastung tatsächlich Veränderungen der Serotonin-Beladung, Dichte oder Affinität von Serotonin-Transportern oder -Rezeptoren nachweisen (Spreux-Varoquaux 2001), welche aber unter hormonellen, psychochopharmakologischen oder immunologischen Einflüssen ebenso auftraten. Die Übertragbarkeit von Thrombozyten, die eine sehr kurze Lebensdauer und ohne DNA nach ihrer Segregation aus Megakaryozyten keine Möglichkeit der Genexpression besitzen, auf das stabile neuronale System ist zweifelhaft.

Der Versuch durch selektive serotonerge Stimulation (5-HT-Agonisten, SSRI, L-Tryptophan) die Veränderungen eines selektiv durch zentrale serotonerge Neurone stimulierbares **peripheres Hormonsystems** (z.B. ACTH, Prolaktin, Vasopressin o.ä.) zu messen scheitert an den nicht zu erfüllenden Voraussetzungen: Auch selektive serotonerge Stimulation wirkt sich wegen den weitreichenden Vernetzungen auf praktisch

jedes andere Neurotransmitter-System aus (siehe Kap. 1.2.4), zum anderen sind Einflüsse anderer Neurotransmitter-Systeme auf die hormonalen Achsen als effektiver einzuschätzen (van Praag 1987).

Der **Tryptophan-Depletions-Test** untersucht die psychopathologischen Auswirkungen, nachdem durch die Verabreichung einer speziellen Diät eine Tryptophan-Verarmung im Organismus und damit eine Verminderung der Serotonin-Synthese provoziert werden. In der Regel wird eine 100 g Aminosäuremischung, aus sämtlichen essentiellen Aminosäuren ausgenommen L-Tryptophan bestehend, auf nüchternen Magen verabreicht. Bei Zunahme der depressiven Symptomatik wird auf eine Dysfunktion des serotonergen Systems geschlossen (Neumeister 1997, 2004b). Eine geringe Abnahme der 5-HIAA-Konzentration im Liquor als Hinweis für einen verminderten Serotonin-Umsatz nach Tryptophan-Depletion konnte beobachtet werden (Carpenter 1998, Williams 1999). Eine PET-Studie konnte eine verminderte Serotoninrezeptorbindung nach Tryptophan-Depletion in bestimmten corticalen Regionen nachweisen, ohne daß dabei ein Zusammenhang zu Stimmungsänderungen bestanden (Yatham 2001). Eine Änderung der LAAEP durch Tryptophan-Depletion konnte nicht beobachtet werden (Debener 2002, Massey 2004; siehe auch Kapitel 5.5).

Die **Liquor-Konzentrationen von Serotonin und 5-HIAA** sind sehr gering und schwer messbar, im Falle von Serotonin im Bereich von wenigen pg/ml. Der 5-HIAA-Spiegel liegt deutlich höher und scheint eine gewisse Aussagekraft zumindest bei bestimmten Subgruppen von depressiven Patienten zu besitzen. So sind die 5-HIAA-Liquorkonzentrationen bei suizidalen, aggressiven Patienten oder bei Patienten mit verminderter Impulskontrolle vermindert (Virkkunen 1995, Lidberg 2000). Die Behandlung mit Citalopram soll eine Abnahme der 5-HIAA-Liquor-Konzentration zur Folge haben, welche mit der klinischen Response korreliert (Nikisch 2004). An dieser Methodik ist vor allem zu bemängeln, daß von einer Diffusion von „peripherem“ Serotonin über den Plexus chorioideus ausgegangen werden muß und daß deutliche Konzentrationsunterschiede zwischen dem zisternalen Liquor und dem lumbalen Liquor, sowie in sequentiellen Portionen (Mehrgläserprobe), bestehen (Blennow 1993).

Nuklearmedizinische Verfahren wie die **Positron-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT)** können bildgebend metabolische oder funktionelle Veränderungen bei psychiatrischen Krankheiten darstellen (Staley 1998). Hierbei gefundene Ergebnisse zeigen beispielsweise eine veränderte Aufnahme oder Utilisation von 5-Hydroxytryptamin oder eine veränderte Bindung von 5-HT-Rezeptor-Liganden an Serotonin-Transporter bzw. -Rezeptoren in verschiedenen Hirnregionen (¹²³J-β-CIT-SPECT, de Win 2005; Pirker 1995, 2000; ¹¹C-HTP-PET, Hagberg 2002; ¹¹C-(+)McN5652-PET, Reivich 2004) bei depressiven Patienten oder unter Citalopram-Medikation.

Bei **histopathologischen/histochemischen post-mortem-Untersuchungen** von Gehirnen (meist im Rahmen eines Suizids) verstorbener Patienten konnten bisher keine richtungsweisenenden Erkenntnisse gefunden werden. Das Problem hierbei sind die

bereits infolge der Hypoxie eingetretenen strukturellen Zellveränderungen (Kontur 1994, Horton 1992).

Die **Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP)** wird ausführlich in Kapitel 1.4.4 dargestellt.

1.3 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

Ereigniskorrelierte Potentiale geben eine neuronale Reizantwort in Form von Potentialschwankungen im EEG wieder und sind eine Domäne der neurophysiologischen Funktionsdiagnostik. Prinzipiell kann jedes sensorische System mit dieser Methode bezüglich zentraler Leitungsgeschwindigkeiten und Amplitudenausprägung untersucht werden.

Die bei unseren Untersuchungen verwendeten Potentiale sind späte akustisch evozierte Potentiale, die in kortikalen Regionen generiert werden.

1.3.1 Allgemeine neurophysiologische Grundlagen

Das Problem der Aufzeichnung von ereignisrelevanten Potentialschwankungen im EEG ergibt sich durch die Überlagerung durch die Grundaktivität und damit durch ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis. Erst durch Einsatz der elektronischen Datenverarbeitung gelang es, die digitalen Daten durch Addition der ereignisgetriggerten Segmente in der Form zu bearbeiten, daß das zufällige nicht ereignisabhängige Hintergrundrauschen sich auf unmerkliche Potentialschwankungen egalisiert und die ereignisabhängigen positiven und negativen Potentialschwankungen sich aufaddieren. Je mehr reizgetriggerte Segmente in das Mittelungsverfahren einfließen, umso besser stellt sich das Signal-Rausch-Verhältnis dar. Diese Erklärung geht von einer Generierung der EKP unabhängig von der EEG-Grundaktivität aus. Ein anderes Modell sieht in den EKP eine durch den Reiz hervorgerufene Modulation der Hintergrundaktivität im Sinne einer Frequenzstabilisierung und Phasen Anpassung (Basar 1984).

Ereigniskorrelierte Potentiale ergeben sich aus der Summe exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP und IPSP). Um eine an der Oberfläche messbaren Potentialschwankung zu erzeugen, müssen ganze Neuronenpopulationen, die in Cortexschichten und -säulen gegliedert sind, synchronisiert aktiviert werden. Je nachdem, ob inhibitorische oder exzitatorische postsynaptische Potentiale vorherrschen, und wie weit die generierende Neuronenpopulationen von der Cortexoberfläche entfernt liegen, kommt es zu positiven oder negativen Ausschlägen im Oberflächen-EEG. Im Tierexperiment an Katzen wurde durch intracorticale Ableitung die in verschiedenen Cortexschichten beobachtbare elektrische Aktivität in den Standard-EEG-Aufzeichnungen und bei evozierten Potentialen untersucht und der Zusammenhang zu den Oberflächen Elektroden hergestellt (Mitzdorf 1985).

Als Modellvorstellung lassen sich für die ereigniskorrelierten Potentiale als Generatoren ein oder mehrere cortical oder subcortical gelegene Dipole sehen, die eine definierte

Lokalisation und Ausrichtung besitzen und Abhängig von der Zeit nach Reiztriggerung eine unterschiedliche Intensität haben. Je nach Ausrichtung der Oberflächenelektrode zum Richtungsvektor des Dipols kommt es zu einem Ausschlag in der Skalp-Elektrode.

1.3.2 Späte akustisch evozierte Potentiale

Die frühen akustisch evozierten Potentiale lassen sich sehr gut den anatomischen Strukturen im Hörnerv und Hirnstamm zuordnen.

Die beobachteten Potentiale entstehen in chronologischer Reihenfolge der Reizübertragung von der Cochlea bis zur seitlichen Schleifenbahn innerhalb der ersten 6 ms. Diese frühen Potentiale werden vor allem durch exogene Parameter wie die Lautstärke, Art des Tones, dem Abstand zwischen den Tönen u.ä. bestimmt. Alle späteren Potentiale werden mehr durch endogene bzw. psychologische Faktoren wie Wachheit, Motivation oder Konzentration bestimmt. Während die mittleren akustisch evozierten Potentiale mit einer Latenz von 10 bis 50 ms auftreten, sind die späten akustisch evozierten Potentiale zwischen 50 und 500 ms nach Stimulus zu beobachten.

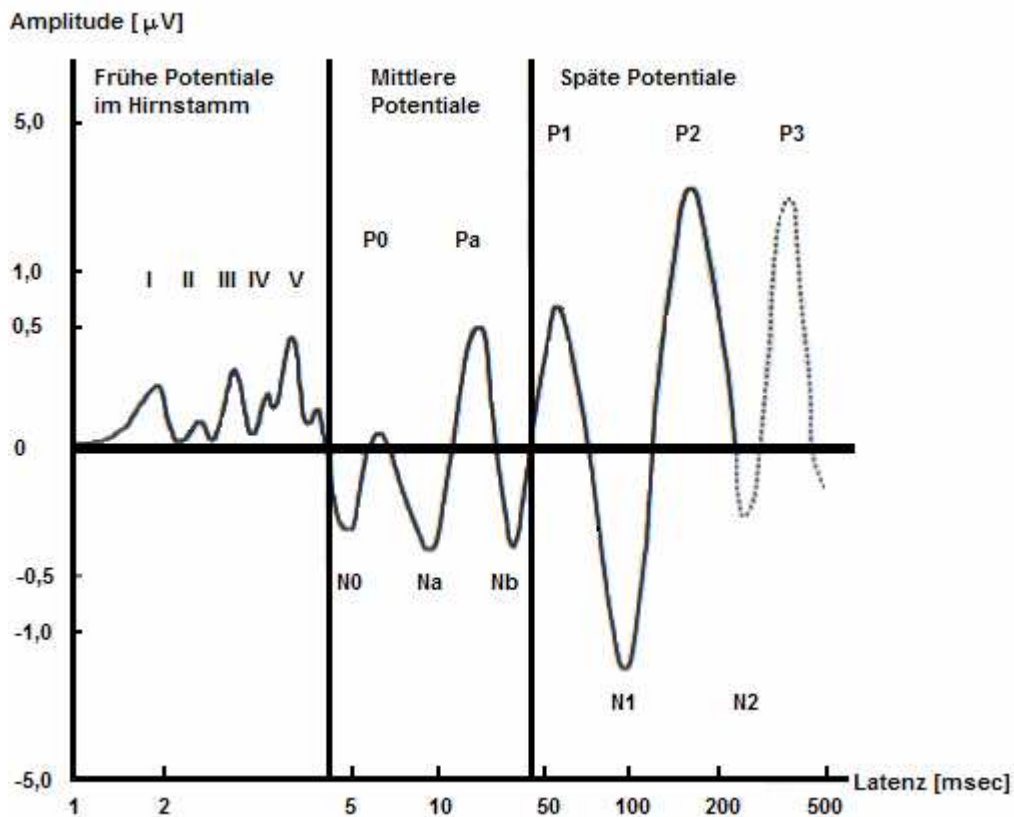
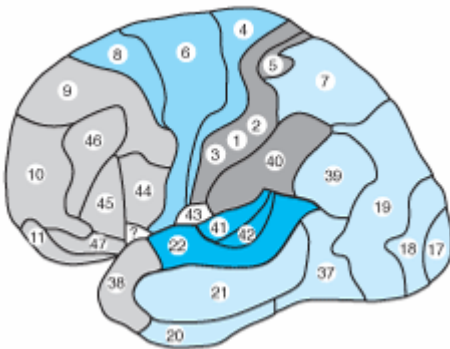


Abbildung 2: Frühe, mittlere und späte akustische Potentiale in logarithmischer Darstellung

Die Benennung der einzelnen Amplitudenmaxima und –minima erfolgt für frühe, mittlere und späte akustisch evozierte Potentiale getrennt. Während bei den Hirnstammpotentialen nur die positiven Potentiale mit römischen Ziffern bezeichnet werden, werden bei den mittleren und späten Potentialen für positive Potentiale der Buchstabe P und für negative der Buchstabe N verwendet. Dem P bzw. N folgt ein Suffix, das bei den mittleren Potentialen aus Kleinbuchstaben und bei den späten aus arabischen Ziffern besteht.

Die generierenden Strukturen der mittleren und späten akustisch evozierten Potentiale liegen im Cortex, nämlich im Bereich der primär und sekundär akustischen Rindenareale im Temporallappen. Der primär akustische Cortex findet sich in den operculären Bereichen des Gyrus temporalis superior an der Unterseite des Sulcus lateralis (Area 41 und 42 nach Brodmann, siehe Abbildung links). Um diese herum lagern sich die sekundären akustischen Rindenareale (Area 21 und 22) an. Damit eine, an der Oberfläche noch ableitbare, ausreichend große Potentialschwankung entsteht, müssen ganze Neuronenpopulationen synchron aktiviert werden. Als Modellvorstellung lässt sich dies im einfachsten Fall als (sub-)cortikaler Dipol darstellen, der dem Vektor des postsynaptischen Summenaktionspotentials dieser Neuronen entspricht und die an der Oberfläche ableitbaren Potentialschwankungen erzeugt. Die Erklärung der Oberflächenaktivität durch mehrere Subkomponenten in der Tiefe ist die Grundlage der weiter unten erläuterten Dipolquellenanalyse.

1.3.3 N1/P2 – Komponente – Generierende Strukturen

Die N1/P2-Komponente ist der Komplex des ersten negativen und zweiten positiven Ausschlags der späten akustisch evozierten Potentiale, die nach dem relevanten Reiz auftreten (N1 nach ca. 100 ms, P2 nach ca. 200 ms) und deren Amplituden zwischen 1 und 5 μV betragen.

Die generierende Strukturen dieser Komponente liegen im temporalen Cortex. Als physiologisch und anatomisch plausible Lokalisation lassen sich die oberen und lateralen Temporallappenanteile festlegen. Mittels Dipolquellenanalyse lässt sich ein Modell errechnen, das zwei Dipole pro Hemisphäre in diesem Bereich des Temporallappens verwendet, und die Oberflächenaktivität mit nur einer geringen Restvarianz (= Anteil der dadurch nicht erklärten Oberflächenaktivität) erklären vermag.

Der erste Dipol ist tangential zur Kortexoberfläche orientiert, befindet sich im oberen Temporalbereich und spiegelt die Aktivierung des primär akustischen Cortex durch den akustischen Stimulus wieder. Der zweite Dipol steht radial zur Kortexoberfläche im lateralen Temporalbereich und spiegelt die Aktivierung der sekundär akustischen Areale wieder (Hegerl 1994).

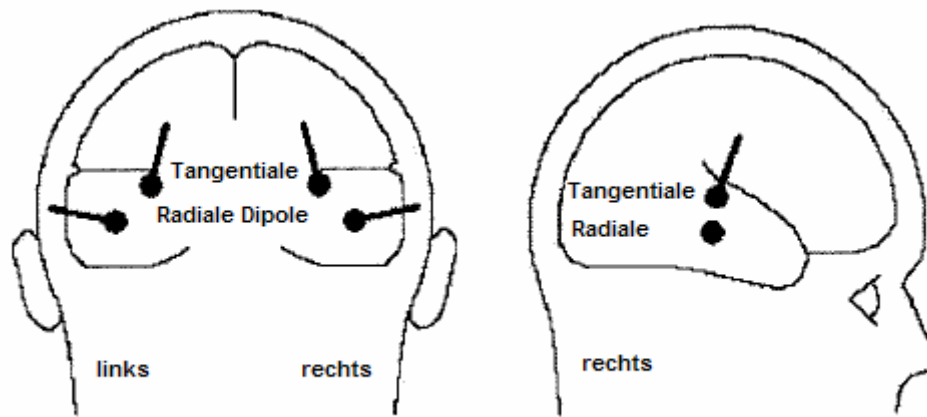


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Dipolquellenmodells der N1/P2 – generierenden Dipole in coronarer und sagittaler Ansicht (spärisches Kopfmodell in BESA)

Da sich die gemessenen Skalpdata mit unterschiedlicher Restvarianz durch verschieden Dipolmodelle erklären lassen, ist die Orientierung an anatomischen Strukturen und den Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden wichtig. In Abbildung 3 wird die schematische Ausgabe der in BESA mittels Koordinaten und Vektoren definierten Dipollokalisierung dargestellt. Die Dipole liegen in den nach Brodmann festgelegten akustischen Cortexarealen (siehe Abbildung oben im Text und Abbildung 3 in sagittaler Ansicht) nach einem von Scherg (1985) entwickelten Modell. Mit Hilfe eines GrandAverage-Modells von 32 gesunden Probanden wurde durch diese beiden Dipole mit einer Restvarianz von 1,45% die Oberflächenpotentiale der 32-Kanal-EEG-Ableitung erklärt, wobei der tangentielle Dipol den primär akustischen Cortex repräsentierend im Planum temporale superior, der radiale den sekundär akustischen Cortex repräsentierend in den lateralen temporalen Gyri zu finden war (Hegerl 1993).

Da der primär akustische Cortex im Gegensatz zu den sekundär akustischen Arealen eine dichte serotonerge Innervation besitzt (Pineda 1991), ist die selektive Untersuchung evozierter Potentiale im primär akustischen Cortex ein vielversprechender Ansatz, um indirekte Aussagen über das zentrale serotonerge System zu treffen.

1.3.4 Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LAAEP)

Das hypothetische Bindeglied zwischen dem serotonergen System und dem primär auditorischen Cortex ist die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale. Einerseits wird davon ausgegangen, daß die diffuse serotonerge Innervation im zentralen Nervensystem nicht der raschen Signalübermittlung, sondern der Modulation verschiedener anderer neuronaler, z.B. sensorischer, Systeme dient.

Andererseits sind die späten evozierten Potentiale in Cortex-Nähe lokalisiert und von endogenen, psychologischen Einflüssen, z.B. Aufmerksamkeit und Motivation, beeinflusst. Die exogenen, physikalischen Parameter, die bei den frühen akustisch evozierten

Potentialen die bestimmende Rolle für die Ausprägung der Reizantwort spielen, sind bei den späten akustisch evozierten Potentialen untergeordnet. Die LAAEP werden vielmehr durch globale neuronale Systeme, u.a. durch das zentrale serotonerge System, moduliert. Auch die späte N1/P2 – Komponente ist mit zunehmender Reizintensität stärker ausgeprägt, allerdings finden sich hier interindividuelle Unterschiede in der lautstärkeabhängigen Augmentation der Amplituden, die nicht mit der objektiven „Hörleistung“ nach Gesichtspunkten der Audiometrie oder der frühen akustisch evozierten Potentiale im Zusammenhang stehen.

Die Hypothese besteht darin, daß eine starke zentrale serotonerge Aktivität die unterschiedliche Intensität akustischer Reize in der corticalen Antwort ausgleicht. Bei zunehmender Intensität des akustischen Reizes kommt es entsprechend stärkerer Reizantworten zu höheren Amplituden der späten evozierten Potentiale im akustischen Cortex. Bei niedriger serotonerger Aktivität ist die Amplitudenzunahme durch stärkere Reize ausgeprägter als bei hoher serotonerger Aktivität.

Die serotonergen Projektionen in den primär akustischen Cortex sind dichter als in den sekundären, so daß eine mit Hilfe der Dipolquellenanalyse in die Subkomponenten getrennte Untersuchung über Bestimmung der Lautstärkeabhängigkeit des den primär akustischen Cortex – repräsentierenden tangentialen Dipols eine Aussage über die serotonerge Aktivität in diesem Bereich ermöglicht (Hegerl 1993). Mittels funktioneller Kernspintomographie wurde ein deutlicher Unterschied in der lautstärkeabhängigen Repräsentation der Frequenzmodulationen in den individuell abgegrenzten primär- und sekundär- akustischen Cortexareale beobachtet (Brechmann 2001).

Für den Zusammenhang zwischen serotonerger System und der Lautstärkeabhängigkeit im primär akustischen Kortex gibt es einige Argumente:

Das serotonerge System besitzt nach Struktur mit seinen weiten Verzweigungen in corticale Strukturen und nach Funktion mit seiner stabilen, modulierbaren Aktivitätsrate die Voraussetzungen für die Beeinflussung der corticalen Informationsverarbeitung von sensorischen Reizen (Jacobs 1992).

In verschiedenen Untersuchungen wurde die LAAEP mit psychologischen, biochemischen und pharmakologischen „Markern“ für das serotonerge System in Verbindung gebracht. Es fanden sich negative Korrelationen zu erreichten Plasmaspiegeln der SSRI unter antidepressiver Medikation und serotonergen Nebenwirkungen bei Behandlung mit SSRI (Hegerl 1998). Positiv korrelierte die LAAEP mit verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen, die mit einer niedrigen serotonergen Aktivität in Verbindung gebracht werden, wie antisoziale Tendenzen (Hegerl 1995) oder Sensation Seeking (Hegerl 1989).

Der direkteste Nachweis für einen Zusammenhang zwischen serotonerger System und LAAEP im primär auditorischen Kortex fand sich tierexperimentiell. Bei Katzen mit epidural implantierten Elektroden wurde über dem primär auditorischen Kortex die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente gemessen und beobachtet, wie sie sich unter pharmakologischem Einfluß von serotonergen Agonisten und Antagonisten

verändert. Unter Beeinflussung von HT_{1A}- und HT₂-Rezeptoren (z.B. durch das antagonistische Ketanserin) kam es zu einer Zunahme der LAAEP (Juckel 1997).

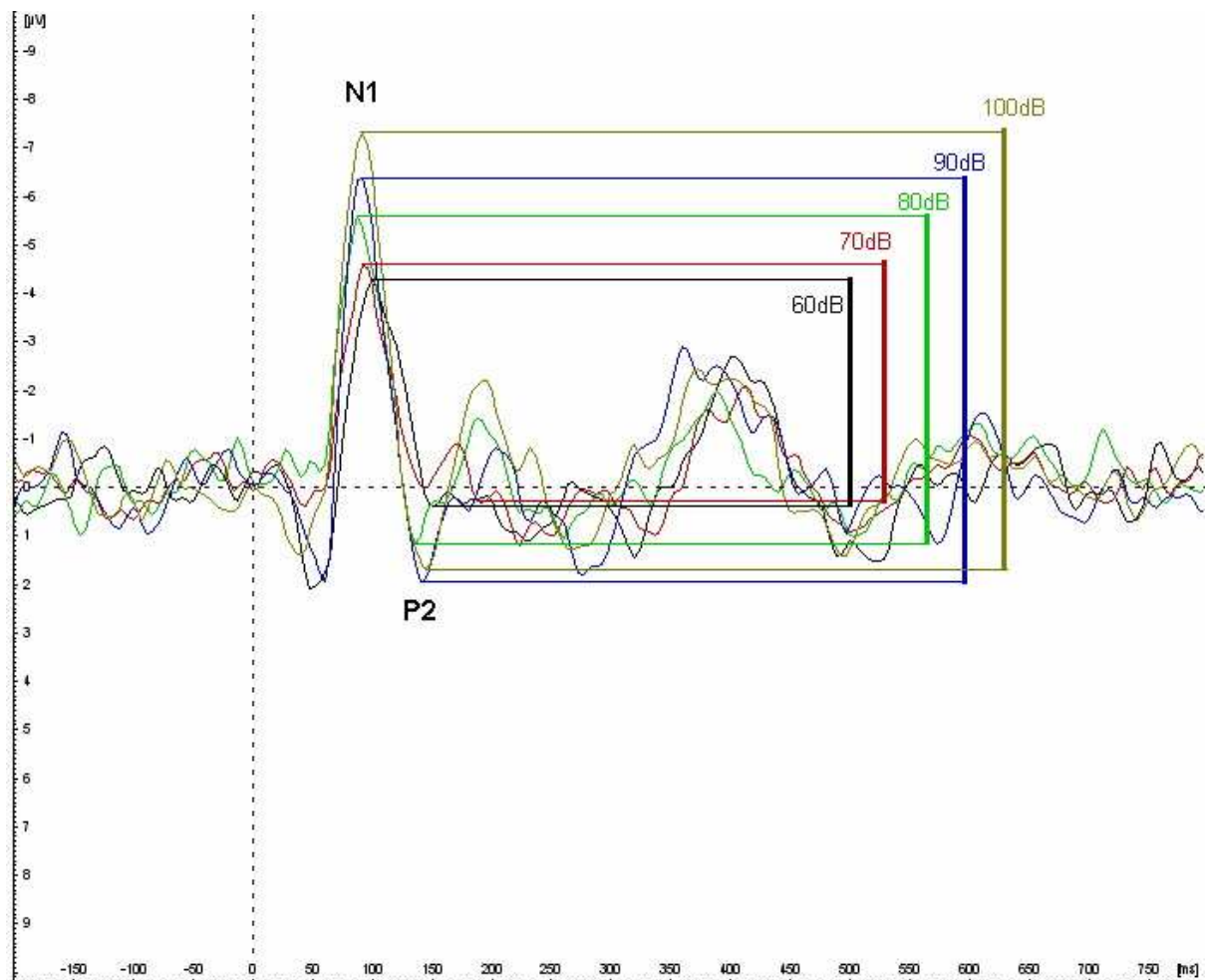


Abbildung 4: Oberflächenableitung (Cz gegen verbundene Mastoide). Es sind die evozierten Potentiale bei 5 verschiedenen Reizintensitäten von 60 bis 100 dB übereinander projiziert und die Amplitudendifferenz der N1/P2-Komponente von Hand markiert (dargestellt in Vision-Analyzer).

Die Möglichkeit, von der LAAEP auf die zu erwartende Response serotoninagonistischer Medikament zu schließen, wurde ebenfalls mehrfach belegt. Eine hohe LAAEP (i.e. eine niedrige serotonerge Aktivität) zeigte einen Zusammenhang mit der Response auf Fluoxetin bei Patienten mit Major depression (Paige 1994), Fluvoxamin (Hegerl 1993), Paroxetin/Sertalin/Citalopram (Gallinat 2000) und zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium (Hegerl 1987, 1990, 1992; Juckel 2004).

1.4 Brain electrical source analysis (BESA) und Dipolquellenanalyse

Die Dipolquellenanalyse versucht die an der Oberfläche mit den Skalpelektroden gemessene elektrische Aktivität durch intracerebrale Dipole zu erklären (Brazier 1949). Der elektrische Dipol in der Tiefe ist ein elektromagnetisches Feld mit

gegenüberliegenden negativen und positiven Ladungen, dessen ausgerichtete Potentialverteilung mit zunehmendem Abstand vom Dipol exponentiell abnimmt (Feynman 1963).

Da die corticalen Neurone in Schichten und senkrecht zur Cortex-Oberfläche gerichteten Säulen angeordnet sind, ist durch die gleichzeitige Aktivität vieler benachbarter Neurone mit einer ähnlichen Ausrichtung die Erzeugung eines Dipolfeldes möglich, welches sich als Summendipol oder –potential der exzitatorischen und inhibitorischen Potentiale beschreiben läßt. Die zeitliche Abfolge der postsynaptischen Potentiale bestimmt die Lokalisation, Ausrichtung und Stärke des Dipols (Scherg 1991; De Munck 1988, 1989). Die an den Skalpelektroden gemessenen Potentialschwankungen sind abhängig von der Entfernung zum generierenden Dipol und dessen Ausrichtung (Scherg 1991; siehe auch Abbildung 6 im Anhang).

Die Dipolquellenanalyse schließt auf mathematischem Weg von den Oberflächendaten auf die generierenden Dipole, wobei die Möglichkeiten eher in der Trennung von Subkomponenten (bzw. welchen Beitrag sie für die gemessene Oberflächenaktivität liefern) als in der genauen Lokalisation der Dipole zu sehen sind.

Für die Durchführung dieser Berechnungen wird in BESA ein vereinfachtes Modell angenommen (Berg 1994):

1. Für die Leitung der elektrischen Ströme vom Dipol bis zu den Elektroden werden heterogene Schichten mit unterschiedlicher Leitfähigkeit durchflossen. Vereinfachend wird von einem sphärischen Kopfmodell bestehend aus 4 Schalen ausgegangen, d.h. der Kopf ist eine Kugel, die von außen nach innen die vier Gewebestrukturen Kopfhaut, Schädelkalotte, Liquorraum und Hirnparenchym mit jeweils unterschiedlichen Widerständen umfaßt.
2. Ein Dipol repräsentiert ein bestimmtes kortikales Areal. Die Zahl der angenommenen Dipole muß beschränkt sein und darf die Zahl der Elektroden nicht überschreiten.
3. Die Dipole haben symmetrische Äquivalente in beiden Hemisphären.
4. Die Dipole besitzen eine feste Lokalisation und Ausrichtung, die sich im sphärischen Kopfmodell durch die Exzentrizität r , den Azimuthwinkel θ mit der z-Achse und den Latitude-Winkel φ zur x-Achse in der x-y-Ebene beschreiben lassen (stationäres Dipolmodell). Somit ändert der Dipol seine Richtung nicht, kann aber sowohl positive wie negative Werte annehmen.

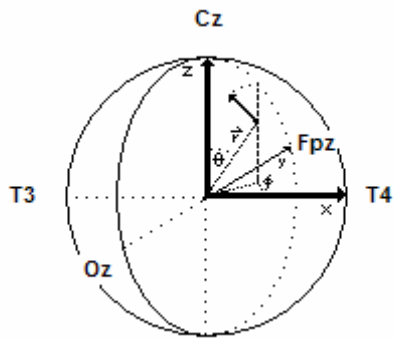


Abbildung 6: Das Koordinatensystem des sphärischen Kopfmodells

Andere funktionelle Untersuchungstechniken (z.B. Magnetenzephalographie, funktionelle Kernspintomographie) können anatomische Vorstellungen über Zahl und Lokalisation möglicher Dipole liefern. Dem Programm BESA müssen diese Parameter einschließlich der groben Lokalisation der Dipole vorgegeben werden. BESA sucht dann über einen iterativen Rechenprozeß die Dipollokalisierung, die die Oberflächendaten mit der geringsten Restvarianz erklären. Das heißt, es werden verschiedene Dipollokalisierungen vom Programm simuliert und berechnet, welche Oberflächenaktivität sie erzeugen würden. Die Diskrepanz zwischen der simulierten Oberflächenaktivität und der tatsächlich gemessenen ergibt die Restvarianz für das jeweilige Dipolmodell. Ein Optimierungsalgorithmus selektiert das Dipolmodell mit der geringsten Restvarianz. Bei der Suche der Dipolkonstellation kann vorgegeben werden, in welcher Abhängigkeit sich bei mehreren angenommenen Dipolen diese sich zu einander verhalten sollen bzw. inwieweit die verschiedenen Dipole ihre Lage ändern dürfen. Um die Zahl der möglichen unabhängigen Parameter zu reduzieren müssen sich die Dipole in der linken und rechten Hemisphäre spiegelbildlich verhalten.

1.5 Low resolution electromagnetic tomography (LORETA) und Stromdichteverteilung

Die Möglichkeit die oberflächlichen EEG - Daten auf tieferliegende Stromquellen zurückzuführen und so die kortikale Stromdichteverteilungen zu errechnen, wird als „inverses EEG-Problem“ bezeichnet.

Nach Helmholtz (1853) ist eine einheitliche Lösung des „inversen Problems“ nicht möglich, da die Oberflächenaktivität durch eine Vielzahl von Verteilungen möglicher Generatoren erklärt werden kann. Dieses Problem könnte umgangen werden, wenn davon ausgegangen wird, daß die elektrischen neuronalen Quellen nicht willkürlich verteilt sind, sondern neuroanatomischen und elektrophysiologischen Einschränkungen unterliegen (Pascual-Marqui 1993). So kann beispielsweise davon ausgegangen werden, daß die oberflächlich messbaren Potentiale durch hochsynchronisierte postsynaptische Potentiale von Neuronengruppen (Martin 1991, Haalman 1997) entstehen, die nach

Berechnungen eine Cortexoberfläche von wenigstens 40 bis 200 mm² einnehmen (Hämäläinen 1993).

Ansätze zur Lösung des „inversen EEG-Problems“ lieferten Hämäläinen und Ilmoneimi (1984) mit der „minimal norm solution“, die noch grobe Fehler bei der Lokalisation tiefer Quellen liefert (Pascual-Marqui 1995, 1999, 2002). Insgesamt wurden fünf mathematische Methoden zur Lösung des Problems entwickelt (Pascual-Marqui 1999).

Als erste Methode gelang es LORETA (Pascual-Marqui 1994) eine ausreichend gute Quellenlokalisierung zu errechnen und die Daten anhand von anderen dreidimensionalen funktionellen bildgebenden Verfahren, wie PET oder fMRI (Toga 1996, Dale 2000) zu validieren. Auch von magnetencephalographischen Messungen ließen sich mittels LORETA Quellenaktivitäten errechnen (Baillet 2001) und wurden zur Validierung der EEG-Quellen herangezogen.

Die grobe Funktionsweise von LORETA läßt sich folgenderweise beschreiben: der Cortex wird als Ansammlung von „Volumenelementen“ (= Voxels; entsprechend Bildpunkten einer definierten Größe im dreidimensionalen Raum) gesehen, die sich mit den Koordinaten des Talairach Atlas (nach dem Brain Imaging Center/Montreal Neurological Institute) festlegen lassen (Talairach 1988).

Diese Voxel entsprechen Neuronenpopulationen mit ähnlicher Ausrichtung und haben eine Größe von 7.0 x 7.0 x 7.0 mm (während die im Talairach-Atlas festgelegten Voxel mit einer Genauigkeit von 1.5 x 1.5 x 1.5 mm bestimmt sind). Benachbarte Neuronenpopulationen / Voxel haben ebenfalls eine ähnliche Ausrichtung wie auch Stärke des elektrischen Feldes. Unter diesen Voraussetzungen gelingt es LORETA eine Quellenlokalisierung mit der Genauigkeit von einem Voxel zu treffen. Eine Beschreibung des mathematischen Algorithmus findet sich bei Pascual-Marqui (1999).

Inzwischen haben eine Vielzahl von neurophysiologischen Studien die Validität von LORETA bestätigt. Beispiele hierfür sind LORETA-Lokalisationen evozierter Potentiale im Sprachzentrum (Lavric 2001), des „mismatch-negativity-Paradigmas“ (Waberski 2001) und der P300 im Cingulum bzw. auditorischen Cortex (Winterer 2001). Ferner konnten epilepsietypische Potentiale mittels LORETA lokalisiert werden (Worrel 2000, Seck 1998, Lantz 1997).

Als Lokalisationsgrundlage für den primär akustischen Cortex benutzten wir die mit Hilfe von MRT-Aufnahmen von 20 gesunden Probanden ermittelten Koordinaten im Talairach-Raum, die als Wahrscheinlichkeitskarte angelegt sind (Penhune 1996). Die dort ermittelten Lokalisationen zeigen einen interhemisphärischen Größenunterschied zugunsten der linken Seite mit einem durchschnittlichen Volumen von 2172 mm³ gegenüber 1329 mm³ auf der rechten Seite (Abbildung 7).

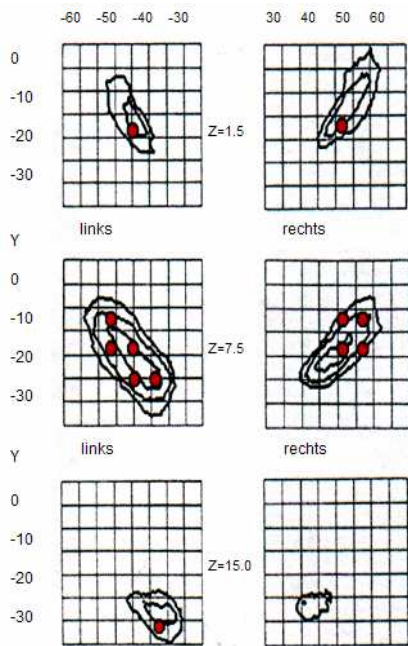


Abbildung 7: Wahrscheinlichkeitskarte des primär akustischen Cortex im Talairach-Raum. Der äußerste Kreis umschließt die Voxel, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 25-50% im primär auditorischen Cortex (PAC) liegen. Bei zwei Kreisen liegen innerhalb des inneren Kreises die Voxel zu 50-75% im PAC, bei drei Kreisen innerhalb des innersten zwischen 75 und 100%. Die darüber gelegten roten Punkte zeigen die Voxel, für die die Stromdichte unserer akustisch evozierten Potentiale gemessen wurden (7 auf der linken und 4 auf der rechten Seite). Sämtliche Voxel waren mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 50% im PAC lokalisiert

2. Hypothesen und Fragestellungen

Die Bestimmung der LAAEP mit Hilfe der Dipolquellenanalyse hat in früheren Untersuchungen aufgezeigt, daß ein Zusammenhang zwischen der LAAEP und der Response auf eine serotonerge Medikation besteht und diese daher als indirekten Indikator der serotonergen Aktivität diskutiert (Gallinat 2000; Hegerl 1990, 1993, 2001; Juckel 1997, 2003, 2004). Eine hohe serotonerge Aktivität soll zu einer geringen Amplitudenzunahme der N1/P2-Komponente (entspricht der LAAEP) führen, hingegen eine niedrige Aktivität zu einer größeren Amplitudenzunahme. Daher erwarten wir bei depressiven Patienten mit einer hohen LAAEP eine bessere Response auf eine SSRI- bzw. Citalopram-Medikation als bei einer niedrigen LAAEP.

In den bisherigen Untersuchungen zeigte sich die Dipolquellenanalyse der LAAEP-Bestimmung gegenüber der mittels der EEG-Oberflächendaten überlegen.

Die Hauptfragestellung dieser Untersuchung gilt der Klärung, ob eine neue Methode der LAAEP-Bestimmung, welche die Berechnung der corticalen Stromdichteverteilung im primär akustischen Kortex mittels LORETA zur Grundlage hat, gleichwertig der etablierten Methode mittels Dipolquellenanalyse und der Auswertung der EEG-Oberflächen-Daten ist. Zu diesem Zweck werden die drei Methoden bezüglich der Trennschärfe zwischen depressiven SSRI-Responder und -Nonresponder bzw. die Korrelation zur klinischen Besserung untersucht. Außerdem wird untersucht, ob sich umgekehrt eine medikamentöse serotonerge Aktivierung auf die LAAEP bei einer der Methoden auswirkt. Im Einzelnen werden in den Hauptuntersuchungen die drei Methoden nach folgenden Fragestellungen überprüft:

- Unterscheidet sich die LAAEP der Gesunden, SSRI-Responder und -Nonresponder voneinander?

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der LAAEP und dem klinischen Verlauf einer Depression unter einer SSRI-Behandlung?
- Beeinflußt die Behandlung mit einem SSRI umgekehrt auch die LAAEP im Verlauf?
- Läßt sich durch die LAAEP eine Response auf eine Citalopram-Behandlung bei depressiven Patienten vorhersagen?
- Bietet eins der drei untersuchten Auswerteverfahren Vorteile bzw. korrelieren die Auswerteverfahren untereinander?

In den Voruntersuchungen werden die drei verwendeten Methoden auf mögliche Zusammenhänge der LAAEP mit geschlechts-, altersspezifischen oder Hemisphären-Unterschieden hin untersucht, wobei wegen der geringen Fallzahl die Ergebnisse nur orientierenden Charakter besitzen.

3. Methodik

Die vorliegende Untersuchung wurde anhand einer Zwischenauswertung der Studie mit dem Titel „Akustisch evozierte Potentiale und neurochemische Parameter als Prädiktoren der differentiellen Response auf serotonerge versus noradrenerge Antidepressiva“ erstellt.

Geplant ist der Einschluß von 60 depressiven Patienten (30 mit Citalopram und 30 mit Reboxetin behandelt). Die Zwischenauswertung erfolgte nach 50 untersuchten depressiven Patienten. Von den bis dahin 25 mit Citalopram behandelten Patienten mussten 10, von den 25 mit Reboxetin behandelten Patienten 15 Studienteilnehmer ausgeschlossen werden. Gründe für einen Ausschluß waren technischer Natur (zu geringe Mittelungszahlen pro Ton, zu hohe Restvarianz, unplausible Dipollokalsation, nicht festlegbare N1- bzw. P2-Peaks) oder Rücknahme der Teilnahmebereitschaft.

Die verbleibenden 10 Patienten der Reboxetin-Gruppe wurden wegen der zu geringen Fallzahl statistisch nicht ausgewertet, so daß nur der Untersuchungsarm der Citalopram-Gruppe (15 verbleibende Teilnehmer) in der Zwischenauswertung berücksichtigt wurde. Eine nähere Erläuterung der Gruppe der depressiven Patienten, der gesunden Probanden sowie der Gründe für das Rausfallen aus der Studie sind unter Kap. 3.8 *Probanden* näher erläutert.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt und von dieser genehmigt. Die Studienteilnehmer waren Patienten in stationärer Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München und nahmen auf freiwilliger Basis unentgeltlich teil. Die Behandlung

erfolgte mit den beiden oben genannten Medikamenten, die jeweils einer neueren Generation von Antidepressiva entstammen und nebenwirkungsarm sind.

Nach üblichem klinischem Usus wurden die Medikamente über 4 Wochen in ausreichend hoher Dosis (Citalopram bis 60 mg, Reboxetin bis 8 mg täglich) verabreicht.

3.1 Elektroencephalographie (EEG) und Ableitung der akustisch evozierten Potentiale

Die Ableitung des EEG und der akustisch evozierten Potentiale erfolgte vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation und nach 4 Wochen Behandlung.

Vor Ableitungsbeginn wurde audiometrisch eine wesentliche Hypakusis ausgeschlossen. Es durfte auf beiden Ohren kein Hörverlust größer als 30 dB bei untersuchten Frequenzen zwischen 0,1 und 8 kHz vorliegen.

Die EEG-Ableitung wurde in einem abgedunkelten, schalldichten und elektromagnetisch abgeschirmten Raum durchgeführt, der Möglichkeiten zur optischen Fixation (zur Vermeidung von Bulbusbewegungsartefakten bei geöffneten Augen) bot.

Die Elektrodenpositionierung erfolgte mit 32 Elektroden, die nach dem erweiterten 10/20-System angeordnet waren (siehe Anhang Abbildung 8), über eine in 3 Größen vorhandene Elektronenhaube der Firma Elektro-Cap Int. (Eaton/Ohio).

Als weitere Zusatzelektroden wurden je eine Elektrode über beiden Mastoiden (A1 und A2) angebracht, sowie eine Elektrode am linken lateralen Lidrand im Abstand von ca. 1 cm zur Ableitung des Elektrooculogramms und Identifizierung von Artefakten durch Bulbusbewegungen.

Der Haut-Elektrodenkontakt wurde mit einem leitfähigen Gel hergestellt, wobei die Impedanz bei max. 5 k Ω liegen durfte. Die Erdung erfolgte über eine Elektrode zwischen der frontozentralen Elektrode und dem Nasion.

Das digitale Aufzeichnungsprogramm Brain-Vision sowie das elektronische Equipment wurden von Neuroscan Synamps (BrainProducts) entwickelt. Die Darbietung der Töne bei der Ableitung der akustisch evozierten Potentiale wurde mittels der Software Brainstim über Kopfhörer durchgeführt.

Zunächst wurde ein ca. 5-10-minütiges Ruhe-EEG nach dem üblichen Routineableitungsschema mit geschlossenen Augen durchgeführt. Die digitale Samplingrate betrug 250 Hz (250 Bildpunkte pro Sekunde). Der Hochpassfilter wurde auf 0,53 Hz (entspricht einer Zeitkonstante von 0,3 sec.), der Tiefpassfilter auf 50 Hz eingestellt.

Die Durchführung des 5-10-minütigen Routine-EEGs diente der Erkennung von Allgemeinveränderungen, Herdbefunden oder epilepsietypischen Potentialen, deren Vorliegen zum Ausschluß aus der Studie führte.

Anschließend wurde über knapp 20 Minuten die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale bei geöffneten Augen durchgeführt. Die akustischen Signale wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge während der Ableitung vorgespielt. Insgesamt wurden über beide Ohren 500 Töne mit einer Frequenz von 500 Hz angeboten. Die

Tonintensitäten betragen 60, 70, 80, 90 und 100 dB sound pressure level. Insgesamt wurden also pro Lautstärkelevel ca. 100 Töne vorgegeben. Die Tondauer betrug 30 ms einschließlich einem Crescendo und Decrescendo von jeweils 10 ms. Der Abstand zwischen den Tönen betrug 1800 bis 2200 ms.

Die Weiterverarbeitung der erhaltenen AEP-Aufzeichnungen erfolgte mit dem Brain-Vision-Analyzer Softwareprogramm. Zunächst wurde das Studien-EEG automatisch in Segmente unterteilt, die 200 ms vor bis 800 ms nach einem Stimulus reichten. Die ersten 5 Segmente der Aufzeichnung wurden wegen eines möglichen Habituationseffektes verworfen. Die Segmentierung und die weiteren Arbeitsschritte erfolgten in einer Verschaltung gegen „CommonAverage“ (eine aus allen Elektrodenpositionen gemittelten EEG-Kurve)

Als nächster Schritt wurde eine Baseline-Korrektur durchgeführt, die sich an der mittleren Potentialstärke der 200 ms vor dem akustischen Reiz orientierte.

Anschließend wurde eine automatische Artefakt-Erkennung und -Eliminierung durchgeführt, die alle Segmente mit Spannungen größer $\pm 50 \mu\text{V}$ aus dem weiteren Verfahren ausschloß. Verblieben weniger als 40 verwertbare Segmente pro Reizintensität, wurde der Proband aus der Auswertung ausgeschlossen

Als letzter Schritt wurden aus den verbleibenden Segmenten nach Sortierung in die verschiedenen Lautstärkeintensitäten, das akustisch evozierte Potential für die 5 Reizintensitäten gemittelt

3.2 Lautstärkeabhängigkeit der Oberflächenquelldaten (Skalpdataen)

Eine erste Ermittlung der LAAEP erfolgte mittels Ausmessung der Oberflächenquelldaten. Durch die oben genannten Prozeduren war bei jedem Probanden pro Lautstärkeeinheit ein akustisch evoziertes Potential in der Zeitspanne von 200 ms vor bis 800 ms nach Stimulusgabe darstellbar. Abbildung 4 in Kapitel 1.4.4 stellt diese 5 AEP übereinander projiziert dar.

Als N1-Peak wurde die negativste Potentialschwankung im Zeitfenster von 60 bis 160 ms ausgemessen, als P2-Peak die positivste im Fenster zwischen 140 und 240 ms. Die Differenz zwischen beiden ergab die N1/P2-Amplitude.

Bei der Wahl, mittels welcher Verschaltung und welches Kanals von den 32 zur Verfügung stehenden die Amplitude bestimmt werden sollte, fiel die Entscheidung für eine Verschaltung der verbundenen Mastoide (A1-A2) gegen die Elektrode Cz. Bei dieser Dreiecksverschaltung verläuft die Basis durch die Schädelbasis und die Schenkel durch die Temporallappen (siehe Abbildung 9). Da die Elektroden im Vergleich zu anderen Verschaltungen weit voneinander entfernt liegen, werden wegen der größeren Potentialdifferenzen auch große Amplituden gemessen. Dies erlaubt eine bessere Bestimmbarkeit der Peaks und führt zu einer größeren Trennschärfe bei den Amplitudenzunahmen der unterschiedlichen Reizintensitäten.

Insgesamt fiel die Entscheidung nach Betrachtung mehrerer Verschaltungen bei einem gesunden Probanden mit hohen Mittelungszahlen und dem GrandAverage-Modell aller

gesunden Probanden. Ein weiterer Grund war die Verwendung dieser Verschaltung in einer Arbeit von Gallinat (2000), in der eine explorative Analyse verschiedener LAAEP-Berechnungen unternommen wurde.

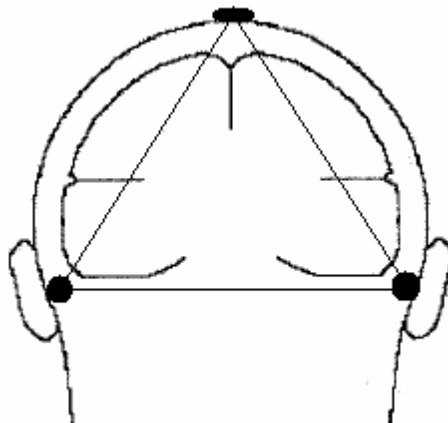


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Elektrodenpositionen Cz, A1 und A2 und der Verschaltung

Die Berechnung der Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale erfolgte nach dem Prinzip der medianen Steigung der Verbindungen zwischen sämtlichen Amplituden. Die Formel zur Errechnung lautet folgendermaßen:

$$\text{LAAEP} = (60 \times \text{ampl1} + 70 \times \text{ampl2} + 80 \times \text{ampl3} + 90 \times \text{ampl4} + 100 \times \text{ampl5} - 5 \times 80 \times \text{ampl}_{\text{Mittelwert}}) / (60^2 + 70^2 + 80^2 + 90^2 + 100^2 - 5 \times 80^2)$$

Hierbei sind mit ampl1 bis ampl5 die ausgemessenen Amplituden zwischen dem N1- und P2-Peak beschrieben. Die Multiplikation mit den Werten 60 bis 100 entspricht den Tonintensitäten in dB, die $\text{ampl}_{\text{Mittelwert}}$ ist der Mittelwert aus den Amplituden der 5 Tonintensitäten, die mit der mittleren Tonintensität multipliziert wird, nämlich 80 dB. Die Einheit der LAAEP beträgt hier $\mu\text{V}/10\text{dB}$.

3.3 Dipolquellenanalyse mittels BESA

Die Computergestützte Auswertung erfolgt mit der von Scherg entwickelten Software „Brain electrical source analysis“, kurz BESA, (Scherg 1985, 1986, 1991). Dafür wurden die 32 Kanäle der aufgezeichneten und mit dem Brain-Vision-Analyser bearbeiteten AEP-Segmente in BESA übertragen. Die ursprüngliche Samplingrate von 250 Bildpunkten/sec. muß in BESA auf 97/sec. reduziert werden. Es erfolgte eine digitale Filterung mit einem Hochpassfilter von 1 Hz und einem Tiefpassfilter von 20 Hz. Das Einlesen der einzelnen Kanäle erfolgte in der CommonAverage-Verschaltung. Für die weitere Auswertung wurden die frontopolaren Elektroden (Fp1 und Fp2), sowie das Elektrooculogramm

wegen der Anfälligkeit für Bulbusbewegungs- und Lidartefakte und geringer Relevanz für akustisch evozierte Potentiale aus der weiteren Analyse ausgeschlossen (siehe Anhang Abbildung 10).

Der nächste Schritt beinhaltete die Lokalisierung für den tangentialen Dipol. Hierzu wurde aus den AEP aller 5 Reizintensitäten ein GrandAverage gebildet. Anhand von diesem wurden mittels dem in Kapitel 1.5. beschriebenen iterativem Optimierungsalgorithmus die Dipolquellenlokalisierung gesucht, die die eingelesenen Oberflächendaten der verbleibenden 29 Kanäle (ohne EOG, Fp1 und Fp2) mit der geringsten Restvarianz erklärt. Als Vorgabe der Dipolquellen, von denen aus das Programm den mathematischen Optimierungsprozeß beginnen soll, galten 2 Dipole pro Hemisphäre, nämlich den tangentialen Dipol mit einer Exzentrizität von 45,62%, dem Azimutwinkel θ von $\pm 24,56^\circ$ und dem Latitudewinkel ϕ von $\pm 54,68^\circ$ als Ursprungspunkt, und dem radialen Dipol (Exzentrizität 60,96%, $\theta \pm 78,88^\circ$, $\phi \pm 1,33^\circ$). Die radialen Dipole erhielten nicht die Möglichkeit ihre Lokalisation und Ausrichtung zu ändern. Der tangentielle Dipol besaß die Einschränkung der Spiegelbildlichkeit zum Dipol der Gegenseite, durfte aber Lokalisation und Ausrichtung vom angegebenen Ursprung aus zugunsten einer besseren Restvarianz ändern.

Das erhaltene Dipolmodell mit der optimalen Restvarianz wurde anschließend auf die AEP-Kurven der 5 Reizintensitäten angewandt. Für jede Reizintensität waren somit die Dipolstärken in dem untersuchten Zeitfenster darstellbar (siehe Abbildung 11). In diesem Fall bestimmten wir nicht die N1- und P2-Peaks in den Kurven der Dipolstärken im Zeitverlauf, sondern das Dipolmoment, in den Zeitfenstern der beiden Peaks zwischen 60 und 240 ms. Das Dipolmoment ist der von BESA errechnete physikalische Begriff für die Dipolstärke und ist vereinfachend als „area under the curve“ auf zu fassen, die ebenso wie die Amplituden der Peaks mit zunehmender Reizintensität größer wird (siehe Abbildung 11).

Aus den Dipolmomenten der Reizintensitäten wurde analog zu der Berechnung der LAAEP der Amplituden der Oberflächen-Daten die mittlere Steigung berechnet:

$$\text{LAAEP} = (60 \times \text{dipolmom1} + 70 \times \text{dipolmom2} + 80 \times \text{dipolmom3} + 90 \times \text{dipolmom4} + 100 \times \text{dipolmom5} - 5 \times 80 \times \text{dipolmom}_{\text{Mittelwert}}) / (60^2 + 70^2 + 80^2 + 90^2 + 100^2 - 5 \times 80^2)$$

Die Einheit des Dipolmomentes beträgt μVeff , die Einheit der LAAEP somit $\mu\text{Veff}/10\text{dB}$. Die LAAEP konnte hier auch für die beiden Hemisphären getrennt bestimmt werden. Für die Berechnungen der LAAEP wurde der Mittelwert aus dem linken und rechten tangentialen Dipol verwendet.

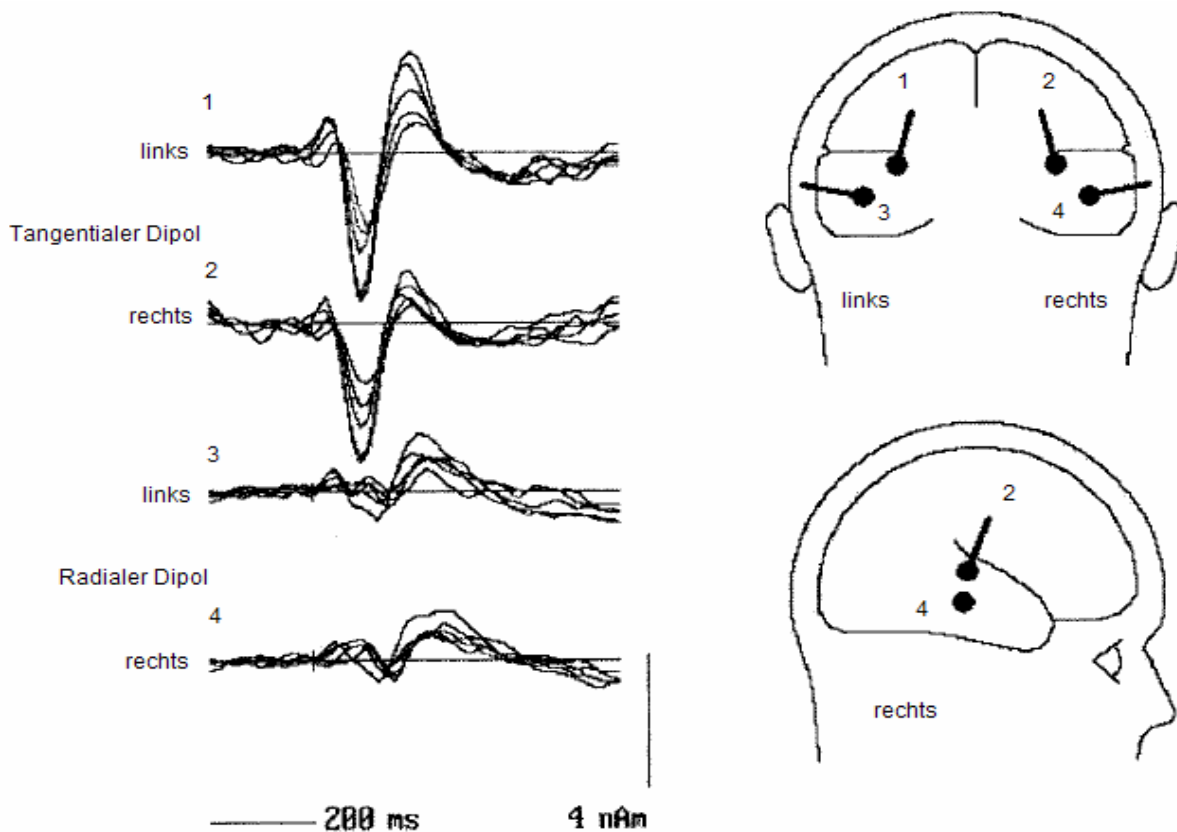


Abbildung 11: Die Kurven der Dipolstärke der tangentialen und radialen Dipole sind hier für die 5 Reizintensitäten übereinander projiziert dargestellt

3.4 Messung der Stromdichteverteilung mittels LORETA

Als neue Bestimmungsmethode der LAAEP wurde die *Low Resolution Electromagnetic Source Analysis* (LORETA, siehe Kapitel 1.6) untersucht. Hiermit wurden die mit dem Brain-Vision-Analyser errechneten AEP der 32 Kanäle weiterverarbeitet.

Es wurde eine Matrix verwendet, die die verwendeten Elektrodenpositionen in Talairach-Raum-Koordinaten angibt. Da die genauen Koordinaten der Elektroden A1, A2, T1 und T2 im Talairach-Raum nicht bestimmt werden konnten, wurden diese Kanäle aus den weiteren Berechnungen herausgenommen. Mit der vorgegeben Matrix wurde aus den verbleibenden 27 Kanälen für das Zeitfenster der N1/P2-Komponente zwischen 60 und 240 ms nach Stimulus die Stromdichteverteilung der AEP berechnet, getrennt für die verschiedenen Reizintensitäten. Nach diesem Schritt wurde noch eine virtuelle Umsetzung in die Koordinaten des Talairach-Raumes durchgeführt, aus denen die Stromdichte in verschiedenen Voxel / Koordinatenpunkten im Talairach-Raum abgelesen werden konnte (siehe Anhang Abbildung 12).

Wie bereits in Kapitel 1.6 dargestellt, war die für uns interessante Region der primär akustische Kortex, dessen Koordinaten des Talairach-Raumes wir nach den von Penhune et al. (1996) veröffentlichten Daten festgelegt haben. Da die Voxel des Talairach-Atlas mit 1.5 x 1.5 x 1.5 mm kleiner als die in LORETA mit 7.0 x 7.0 x 7.0 mm sind, enthielt der von uns untersuchte Bereich ein Volumen von links 2401 mm³ und rechts 1715 mm³ und ist somit etwas größer als die von Penhune festgelegten Bereiche (links 2172 mm³, rechts 1329 mm³). Die untersuchten Koordinaten sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Für jedes Voxel konnte eine Stromdichte mit der Einheit $\mu\text{Ampere}/\text{mm}^2$ ermittelt werden. Aus den 7 Voxeln links und 5 Voxeln rechts wurde dann als Durchschnittswert eine mittlere Stromdichte für den linken und rechten primär akustischen Cortex berechnet. Analog den Berechnungen der mittleren Steigung bei den Skalpdataen und der Dipolquellenanalyse wurde dann nach folgender Formel die LAAEP bestimmt:

$$\text{LAAEP} = (60 \times \text{stromdichte1} + 70 \times \text{stromdichte2} + 80 \times \text{stromdichte3} + 90 \times \text{stromdichte4} + 100 \times \text{stromdichte5} - 5 \times 80 \times \text{stromdichte}_{\text{Mittelwert}}) / (60^2 + 70^2 + 80^2 + 90^2 + 100^2 - 5 \times 80^2)$$

Die Einheit der LAAEP nach der LORETA-Methode beträgt $\mu\text{Ampere}/\text{mm}^2/10\text{dB} \times 10^{-2}$. Auch hier lässt sich für jede Seite getrennt die LAAEP berechnen, wenn nur die mittlere Stromdichte aus den 7 linken bzw. den 5 rechten Voxeln verwendet wird.

x	y	z
-45	-18	1
-45	-18	8
-45	-25	8
-38	-25	8
-52	-18	8
-52	-11	8
-38	-32	15
46	-18	1
53	-18	8
53	-11	8
46	-18	8
46	-11	8

Tabelle 1: Die untersuchen Talairach-Koordinaten in LORETA. Die oberen 7 sind in der linken Hemisphäre lokalisiert, die unteren 5 in der rechten

3.5 GrandAverage - Daten

Es wurden GrandAverage-Modelle für die Gruppen der depressiven Responder, Nonresponder und die gesunden Probanden erstellt. Die ersten beiden genannten Gruppen enthielten je 15 Probanden, die letzte Gruppe 30 Probanden. Hierbei wurden

AEP-Potentiale gemittelt, die getrennt nach den 5 Reizintensitäten die EEG-Segmente von sämtlichen Probanden einer Gruppe erhielten. Diese Mittelung erfolgte mit dem Brain-Vision-Analyzer nach Baseline-Korrektur, Filterung und Entfernung der Artefaktverfälschten Segmente.

Das bedeutet, daß für jedes der GrandAverage-Modelle 5 AEP-Kurven (je eine pro Reizintensität) über die 32 abgeleiteten Kanäle erzeugt wurden.

Diese GrandAverage-AEP wurden behandelt wie die AEP eines einzelnen Probanden und die LAAEP nach den 3 oben beschriebenen Methoden (Skalp, BESA, LORETA) berechnet.

3.6 Verwendete Rating-Skalen

Zur Einordnung der Schwere der Depression und den klinischen Verlauf wurden verschiedenen Rating-Skalen, die vor der Behandlung und dann im wöchentlichen Abstand durch den behandelnden Arzt bzw. als Selbstbeurteilungs-Instrument durch den Patient selbst ausgefüllt wurden, eingesetzt. Die bei der vorliegenden Untersuchung verwendeten Skalen waren die Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAMD), die Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) zur Fremdbeurteilung und das Beck-Depressions-Inventar (BDI) zur Selbstbeurteilung.

Die **Hamilton-Depressions-Rating-Skala** (Hamilton 1960) ist die weltweit am häufigsten verwendete Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression. Sie wurde in unserer Untersuchung zur Trennung der Responder von den Nonrespondern verwendet, wobei als Kriterium für die Response eine Besserung um mindestens 50% galt (Halbierung der erreichten Punktzahl nach der Behandlung gegenüber der Baseline-Untersuchung). Der HAMD umfaßt 21 Items mit 3 bis 5 Abstufungen, so daß pro Item 0 (Symptom wenig ausgeprägt) bis 2 bzw. 4 (Symptom stark ausgeprägt) Punkte vergeben werden.

Die HAMD wurde an Patientengruppen mit neurotischen (n=234), endogenen (n=100) Depressionen, Involutionen Depressionen (n=154) und depressiven Phasen bei bipolar-affektiven Störungen (n=150) normiert (Hamilton 1960, 1967). Bezüglich der Reliabilität läßt sich ein Interraterkorrelationskoeffizient von $r=0,52$ festlegen, die innere Konsistenz liegt je nach Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwischen $r=0,73$ und $r=0,91$. Die Korrelation zum BDI beträgt $r=0,37$. Die Validität wird durch zahlreiche klinische Studien zum Behandlungserfolg von Antidepressiva belegt.

Die **Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala** (BRMS) wurde aus psychometrischen Analysen der HAMD weiterentwickelt, wobei 5 Items beibehalten wurden und 6 Items neu dazugenommen wurden (Bech 1980). Die BRMS eignet sich als eindimensionale Skala zur Schweregradmessung von depressiven Störungen und ist vor allem im skandinavischen Raum weit verbreitet. Die Items werden einheitlich 5-stufig (0-4 Punkte) beantwortet. Cut-off-Werte zur Einteilung in keine (<6 Punkte), leichte (6-14), mäßiggradige (15-25) und schwere Depression (26-44 Punkte) wurden anhand diverser Normgruppen festgelegt. Die innere Konsistenz ergibt Werte von $r=0,70$ bis $0,89$. Ein

Vorteil der BRMS soll die diskriminante Validität in der Unterscheidung zwischen psychotischen und nicht-psychotischen Depressionen, sowie den Schweregraden der Depression sein (Bech 1995, Chambon 1990).

Das **Beck-Depressions-Inventar** wird seit über 30 Jahren weltweit als Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrads einer Depression verwendet. Es werden 21 Items berücksichtigt, die bei depressiven Patienten häufig beobachtet werden (Hautzinger 1995). Eine Zuordnung zu nosologischen und syndromalen Gruppen unter den depressiven Erkrankungen wird dadurch erlaubt (Beck 1988). Die Antwortmöglichkeiten sind 4-stufig (0-3 Punkte), wobei eine höhere Punktzahl eine höheren Schweregrad kennzeichnet. Da es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument handelt, ist die Interpretation bei schwerer Antriebshemmung, Ambivalenz und kognitiven Defiziten problematisch. Das BDI ist vor allem für mittelschwere depressive Erkrankungen geeignet (Coyne 1994). Eine klinisch relevante Depression ist ab Werten von 18 Punkten und darüber zu erwarten. Die Normierung erfolgte anhand von depressiven Patienten (n=128), Gesunden (n=86), psychiatrischen Patienten (n=411) und Schmerzpatienten (n= 631; Hautzinger 1995). Die innere Konsistenz beträgt $r=0,88$. Die Validität wurde mit verschiedenen Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen überprüft, wobei der BDI z.B. mit dem HAMD mit $r=0,37$ und mit dem Inventar depressiver Symptome (Hautzinger 1996) mit $r=0,1$ korreliert.

3.7 Statistische Auswertung

Zunächst wird eine deskriptive Statistik der einzelnen Probandengruppen und der neurophysiologischen Kenndaten aufgeführt. Ebenfalls deskriptiv erfolgt die Charakterisierung von Unterschieden in klinischen Ratings, Krankheitsverlauf, maximal eingenommener Citalopram-Menge, Alter der Responder und Nonresponder unter Berücksichtigung des Geschlechts.

In den Voruntersuchungen wurde nach geschlechtsspezifischen und altersspezifischen Unterschieden der LAAEP, sowie interhemisphärischen Unterschieden der LORETA- und BESA-Auswertungen gesucht. Bei Mittelwertvergleichen dieser Gruppe aus 30 Probanden wurde bei dieser Arbeit der t-Test verwendet, während bei den getrennten Untersuchungen der Subgruppen wegen der geringeren Stichprobenanzahl (in der Regel $n=15$) nichtparametrisch mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft wurde. Korrelationen wurden für die Gruppe aus depressiven und gesunden Probanden ($n=30$) nach Pearson berechnet, für die beiden Subgruppen mit den geringeren Fallzahlen nach Spearman-Rho.

Ähnlich wurden bei den Hauptuntersuchungen Mittelwertvergleiche zwischen der Gruppe der depressiven und Gesunden, z.B. bezüglich Unterschiede in der LAAEP, mit dem t-Test untersucht. Bei dem Vergleich kleinerer Subgruppen, z.B. Unterschieden der LAAEP-Werte bzw. LAAEP-Änderung zwischen Respondern und Nonrespondern, oder Änderung der LAAEP-Werte bei Patienten mit hoher vs. niedriger Ausgangs-LAAEP, wurde bei den geringeren Fallzahlen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei dem

Vergleich der Gruppen Gesunde, Responder und Nonresponder bezüglich der LAAEP-Werte wurde als verteilungsfreies Verfahren der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zusammenhänge der Ausgangs-LAAEP-Werte mit der Besserung in den klinischen Ratings wurde mit Korrelationen nach Spearman-Rho ($n=15$), Zusammenhänge der verschiedenen LAAEP-Auswerteverfahren mit Korrelationen nach Pearson ($n=30$) überprüft.

Als signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.05$ angesehen. Ergebnisse mit $p < 0.1$ wurden als statistische Tendenz erwähnt.

3.8 Probanden

Die Gruppe der depressiven Probanden wurde aus der Studie „Akustisch evozierte Potentiale und neurochemische Parameter als Prädiktoren der differentiellen Response auf serotonerge vs. noradrenerge Antidepressiva“ nach einer Auswertung der ersten 50 Studienteilnehmer zusammengefasst. Die Vergleichsgruppe gesunder Probanden wurde aus einer Studie entnommen, bei der volljährige, randomisiert ausgewählte, Münchner Einwohner beiderlei Geschlechts ohne psychiatrische Vorerkrankungen neurophysiologischen (LAAEP-Bestimmung, P300-Bestimmung nach dem „oddball-Paradigma“, Mimikanalyse, manumotorische Untersuchungen) und laborchemischen Untersuchungen unterzogen wurden. An psychometrischen Verfahren wurden sie bezüglich Persönlichkeitsstruktur und neuropsychologischen Merkmalen geratet. Von diesen ca. 200 gesunden Probanden wurden 15 nach Alter und Geschlecht mit den depressiven Patienten weitestgehend übereinstimmende Probanden ausgewählt.

3.8.1 Depressive Patienten

Eingeschlossen wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität München stationär behandelte Patienten, die die Kriterien für eine nicht-reaktive, -organische oder -neurotische Depression nach ICD-10 (F31.3-5, F32.0-33.9) erfüllen. Eine weitere psychiatrische Komorbidität durfte nicht vorliegen. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit

- Abhängigkeitsstörungen
- Intelligenzstörungen mittleren oder schweren Grades
- Neurologischen Erkrankungen
- Schweren somatischen Erkrankungen
- Fehlender Aufklärungs- oder Zustimmungsfähigkeit
- Regelmäßigem Benzodiazepingebrauch 10 Tage vor Studienbeginn
- Lithium-Medikation oder anderen Phasenprophylaktika.

Der Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation erfolgte so rasch wie möglich nach stationärer Aufnahme. Zuvor wurden die Patienten aufgeklärt über die Wirksamkeit der

alternativen Studienmedikamente (Citalopram und Reboxetin), die beide als ähnlich wirksam gelten und als Erstmedikation im üblichen klinischen Vorgehen eingesetzt werden. Die zusätzlichen Untersuchungsmethoden finden im Rahmen von ausgeweiteten Routineuntersuchungen statt.

Bei erfolgloser Behandlung nach 4 Wochen soll das jeweils andere Medikament verabreicht werden. Als Comedikation sind Neuroleptika bei zusätzlichen psychotischen Symptomen im Rahmen der Depression, als Bedarfsmedikation Zopiclon, Zolpidem und niedrigpotente Neuroleptika erlaubt, Benzodiazepine nur in zu dokumentierenden Ausnahmefällen. Eine Wachtherapie oder Elektrokonvulsionstherapie durfte in dieser Zeit nicht durchgeführt werden. Sollten vor Studienbeginn andere psychotrope Medikamente eingenommen worden sein, wurde vor der ersten Ableitung eine „washout“-Phase von 3 Tagen eingehalten.

Die ersten 50 depressiven Patienten wurden zwischen April 1999 und September 2001 untersucht. Von diesen 50 Patienten wurden 25 Patienten mit Citalopram behandelt. Von diesen 25 mit Citalopram behandelten Patienten fielen 4 Patienten wegen Medikamentenwechsel, Therapieabbruch und fehlenden klinischen Ratings, 4 wegen zu geringer Mittelungszahlen der AEP-Segmente (weniger als 40 pro Tonlautstärke) und 2 wegen einer zu hohen Restvarianz (>25%) bei den ermittelten Dipolmodellen bzw. einer unphysiologischen Dipollokalisierung heraus.

Die Anzahl der untersuchten depressiven Patienten betrug somit 15, von denen 2/3 Frauen (n=10) und 1/3 Männer (n=5) waren. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt 45 Jahre \pm 11,88, bei den Männern 48,4 \pm 12,22 und bei den Frauen 43,3 \pm 11,98 Jahre.

Insgesamt waren die ICD-10-Diagnosen mit folgender Häufigkeit vertreten:

ICD-10-Code	Insgesamt	Responder	Nonresponder
F32.0	1	1	-
F32.1	7	4	3
F32.2	2	2	-
F32.3	1	1	-
F33.1	2	1	1
F33.2	2	1	1

Bei der Familienanamnese wurde von einer Nonresponderin eine depressive Erkrankung bei einer Verwandten ersten Grades, und bei zwei männlichen Respondern je ein Verwandter II.Grades angegeben. Aus der Eigenanamnese war bei einer weiblichen Responderin ein Suizidversuch in der Vergangenheit erfragbar, bei einer anderen weiblichen Responderin 2 Suizidversuche.

Die durchschnittlich eingenommene Citalopram-Menge/Tag nach 4 Wochen betrug 40,67 mg \pm 16,68, bei den Respondern 37 mg \pm 15,6 und bei den Nonrespondern 48 mg \pm 17,9.

3.8.2 Kontrollgruppe gesunder Probanden

Die gesunden Probanden wurden in einer von dieser Untersuchung unabhängigen Studie als Zufallsstichproben aus der Münchner Bevölkerung ausgewählt und den unter 3.9 genannten Untersuchungen, welche u.a. das Teilprojekt „EEG-Ableitung und Erfassung der AEP“ beinhaltete, nach Aufklärung und Zustimmung ihrerseits unterzogen. Als Voraussetzungen galten die Volljährigkeit und das Fehlen von folgenden Ausschlusskriterien:

- Neurologische Erkrankungen
- Psychiatrische Erkrankungen
- Schwerwiegende allgemein-internistische Erkrankungen
- Einnahme von psychotropen Substanzen die letzten 14 Tage vor der Untersuchung
- Pathologische Befunde im der Routine-EEG-Ableitung

Von den ca. 200 eingeschlossenen Probanden wurden 137 einer Wiederholungsuntersuchung (EEG und AEP) nach ungefähr 14 Wochen (durchschnittlich $102 \pm 24,24$ Tage) unterzogen. Aus dieser Gruppe konnten jedem der 15 depressiven Patienten ein gesunder Proband des gleichen Geschlechts und annähernd gleichem Alter zugeordnet werden:

	Depressive (n=15)		Gesunde (n=15)	
Alter	45,00 \pm 11,88		45,07 \pm 12,27	
	Männer (n=5)	Frauen (n=10)	Männer (n=5)	Frauen (n=10)
Alter	48,4 \pm 12,22	43,3 \pm 11,98	48,4 \pm 12,68	43,4 \pm 12,39

Der zweite Ableitetermin der gesunden Probanden wurde bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt, da zwischen den Ableiteterminen keine Intervention oder Änderung der Bedingungsvariablen stattfand.

3.9 Deskriptive Statistik der neurophysiologischen Kenndaten

Die Zahl der in das Mittelungsverfahren eingehenden EEG-Segmente stellt ein Kriterium der Ableitungsqualität dar. Die Mittelungszahlen der einzelnen Gruppen (depressive Responder, Nonresponder, Gesunde) zeigten keine signifikanten Unterschiede und lagen bei durchschnittlich 62 bis 78 Segmente pro Lautstärke (Tabelle 2). In den bisherigen Untersuchungen galten 40 Segmente einer artefaktfreien EEG-Ableitung zur Darstellung eines verwertbaren späten akustisch evozierten Potentials als ausreichend.

Die Restvarianz beschreibt den Anteil der Oberflächendaten, die durch die mit BESA errechneten Dipolmodelle nicht erklärt werden können. Diese lag bei den Gesunden mit 6,9% niedriger als bei den depressiven Probanden (9-13%, Tab.2).

Tabelle 2: Anzahl der in das Mittelungsverfahren einfließenden EKP-Segmente und die Restvarianz des mit BESA errechneten Dipolmodells

	Termin 1		Termin 2	
	Mittelungsanzahl	Restvarianz (%)	Mittelungsanzahl	RV (%)
Depressive (n=15)	71,2 ± 17,8	12,4 ± 6,34	66,1 ± 23,0	11,8 ± 6,07
Responder (n=10)	71,4 ± 20,02	12,8 ± 6,37	62,7 ± 26,12	12,7 ± 6,67
Nonresponder (n=5)	70,8 ± 14,69	11,6 ± 6,96	73,0 ± 15,16	9,9 ± 4,73
Gesunde (n=15)	77,2 ± 12,77	6,9 ± 2,53	-	-

Die Lokalisation der einzelnen Dipole wurde für jeden einzelnen Probanden auf die Plausibilität ihrer Lage im Bereich des primär bzw. sekundär akustischen Kortex überprüft. Die Angabe der individuellen Dipollokalisierungen ist äußerst umfangreich, so daß sich die Angaben der Dipollokalisierungen auf die Grand-Average-Daten der einzelnen untersuchten Gruppen beschränken (Anhang Tabelle 3).

4. Ergebnisse

In unseren Untersuchungen wurde mit unterschiedlichen Auswertungsmethoden die Lautstärkeabhängigkeit der späten akustisch evozierten Potentiale bestimmt. Es wurden endogene und exogene Einflussparameter auf die LAAEP, sowie der Zusammenhang der LAAEP mit klinischen Aspekten untersucht. In den Hauptuntersuchungen liegt der Schwerpunkt auf einem methodologischen Vergleich der drei Auswerteverfahren. Als Nebenaspekt wird hierbei nochmals der Parameter LAAEP als indirekter Indikator für die zentrale serotonerge Neurotransmission reevaluiert.

4.1 Voruntersuchungen

Die Voruntersuchungen vergleichen klinische Daten der Responder und Nonresponder-Gruppen. Außerdem wird der mögliche Einfluß von Geschlecht und Alter auf die LAAEP sowie mögliche Hemisphären-Asymmetrien untersucht. Wegen der geringen Fallzahl besitzen die hier festgestellten statistischen Hinweise nur orientierenden Charakter.

4.1.1 Klinische und soziodemographische Daten von Respondern und Nonrespondern

Von den 15 untersuchten depressiven Patienten war bei 10 Patienten (66,6%) eine Besserung im Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HAMD-Skala) von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert nach 4-wöchiger Behandlung mit Citalopram zu verzeichnen, so daß diese als Responder gewertet wurden. Bei dieser Patientengruppe besserte sich auch die Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) um mindestens 50%. Die übrigen 5 Patienten (33,3%) besserten sich um weniger als 50%, bzw. verschlechterten sich in den Ratingverfahren und werden daher den Nonrespondern zugerechnet.

Nur von den beiden Fremdrating-Verfahren HAMD und BRMS lag uns ein kompletter Verlauf mit Baseline- und Abschlussuntersuchung vor, für das Beck-Depressions-Inventar (BDI) fehlte bei 2 Patienten das Abschlußrating.

Die Gruppe der Responder waren anfänglich in jedem Rating-Verfahren schwerer betroffen als die Non-Responder (HAMD $28,7 \pm 5,49$ vs. $24 \pm 5,70$; BRMS $25 \pm 4,05$ vs. $23,4 \pm 3,78$; BDI $26 \pm 8,98$ vs. $30,5 \pm 8,50$). Die durchschnittliche Besserung lag bei den Respondern für den HAMD bei $20,2 \pm 2,94$, bei den Nonrespondern bei $5,4 \pm 6,18$ (Tabelle 4).

Der Verlauf des HAMD-Scores vor und nach Behandlung ist in Abbildung 7 und 8 für Responder und Nonresponder getrennt dargestellt.

Für die gesamte Gruppe der depressiven Patienten wurde beim HAMD zu Beginn ein Durchschnittswert von $27,13 \pm 5,83$ (nach 4 Wochen $11,87 \pm 6,1$), beim BRMS $24,47 \pm 3,91$ ($11,27 \pm 1,38$) und beim BDI von $27,38 \pm 8,75$ ($12,75 \pm 11,03$) erfasst.

Tabelle 4: Durchschnittliche Ergebnisse in der Hamilton-Depression-Rating-Skala (HAMD), der Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) und dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) vor und nach 4-wöchiger Behandlung mit Citalopram getrennt für Responder und Nonresponder, sowie absolute Besserung im HAMD und BRMS

		Responder (n=10)	Nonresponder (n=5)
Baselineuntersuchung (n=15)	HAMD	28,7 ± 5,49	24 ± 5,70
	BRMS	25 ± 4,05	23,4 ± 3,78
	BDI	26 ± 8,98	30,5 ± 8,50
Abschlußuntersuchung (n=15)	HAMD	8,5 ± 3,30	18,6 ± 4,56
	BRMS	7,7 ± 2,58	18,4 ± 3,51
	BDI (n=13)	6,75 ± 4,23	24,75 ± 10,81
Besserung HAMD		20,2 ± 2,94	5,4 ± 6,18
Besserung BRMS		17,3 ± 3,49	5,0 ± 4,18

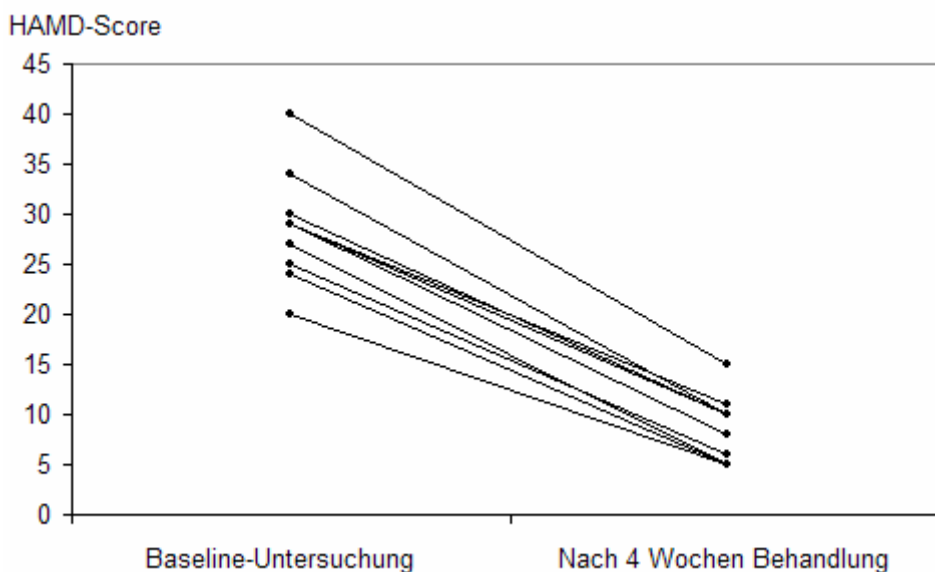


Abbildung 13: Verlauf des HAMD der 10 Responder vor und nach Behandlung

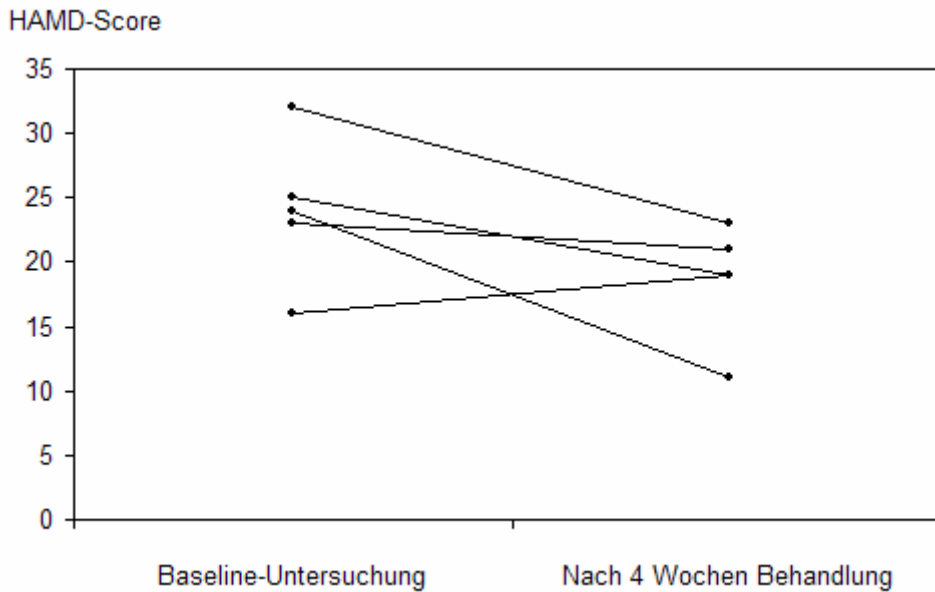


Abbildung 14: Verlauf des HAMD der 5 Nonresponder vor und nach Behandlung

Die Responder waren durchschnittlich um 7,8 Jahre älter als die Nonresponder (47,6 Jahre \pm 12,8 vs. 39,8 J. \pm 8,6), wohingegen die durchschnittliche Krankheitsdauer bei Respondern (6,7 J. \pm 10,0) fast halb so lang wie bei den Nonrespondern (11,6 J. \pm 7,0) war. Auch hatten die Responder bisher weniger depressive Episoden (durchschnittlich 1,5 \pm 0,85; erste Episode mit 40,9 J.) als die Nonresponder (durchschnittlich 2,8 Episoden \pm 1,79; erste Episode mit 28,2 J.). Die Non-Responder waren bei geringerem Durchschnittsalter und längerem Krankheitsverlauf somit auch wesentlich jünger bei Erstmanifestation.

Die durchschnittliche verabreichte Citalopram-Tagesdosis betrug zu Untersuchungsabschluß bei den Respondern 37 mg \pm 15,6 und bei den Nonrespondern 48 mg \pm 17,9.

4.1.2 Unterschiede der klinischen Daten bei depressiven Männern und Frauen

Von den 10 weiblichen depressiven Probanden fielen 6 Patientinnen in die Gruppe der Responder und 4 in die Gruppe der Nonresponder. Bei den 5 männlichen depressiven Probanden respondi-erten alle bis auf einen. Das Durchschnittsalter war bei den depressiven Männern 5,1 Jahre höher als bei den Frauen. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation war bei den Frauen 33,3 J. niedriger als bei Männern (43,4 J.), dafür lagen bei den Frauen bereits durchschnittlich 2,1 depressive Episoden bisher vor (bei den Männern 1,6).

Die durchschnittlich verabreichte Citalopram-Tagesdosis betrug zuletzt bei Frauen 45 mg und bei Männern 32 mg (Anhang Tabelle 5)

Die Unterschiede der demographischen Daten zwischen Männern und Frauen waren nichtsignifikant.

Zu Unterschieden des Depressionsschweregrad nach den verwendeten Ratingskalen bei den Geschlechtern siehe Anhang Tabelle 6.

4.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der LAAEP

Die LAAEP wurde mit den drei Auswerteverfahren für das Gesamtkollektiv aus Patienten und gesunden Probanden (n=30, 20 Frauen, 10 Männer) auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Hier fand sich ein statistischer Trend zu einer höheren Lautstärkeabhängigkeit des tangentialen Dipols bei Männern ($0,239 \mu\text{Veff./10 dB} \pm 0,193$ vs. $0,139 \pm 0,103$ bei Frauen; $t=1,84$; $p=0,076$). Bei der Untersuchung des radialen Dipols sowie bei den anderen Auswerteverfahren zeigten sich keine signifikanten Differenzen der LAAEP (Tabelle 7).

Weder bei den Depressiven noch bei den gesunden Probanden waren statistisch auffällige Unterschiede in den verschiedenen LAAEP-Auswertungen zu finden (siehe Anhang Tabelle 8 und 9).

Tabelle 7: Die LAAEP der Gesamtgruppe nach verschiedenen Auswerteverfahren bezüglich von geschlechtsspezifischen Unterschieden untersucht (t-Test)

	Geschlecht	MW \pm SD	t	p
LAAEP tangent. Dipol ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	männlich (n=10)	$0,239 \pm 0,19$	1,84	0,076
	weiblich (n=20)	$0,139 \pm 0,10$		
LAAEP radialer Dipol ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	männlich	$0,128 \pm 0,08$	1,63	0,114
	weiblich	$0,074 \pm 0,08$		
LAAEP LORETA ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$)	männlich	$1,109 \pm 0,65$	-0,24	0,815
	weiblich	$1,188 \pm 0,94$		
LAAEP Skalpdataen ($\mu\text{V/10 dB}$)	männlich	$0,156 \pm 0,13$	0,37	0,717
	weiblich	$0,141 \pm 0,08$		

4.1.4 Altersspezifische Unterschiede der LAAEP

Ob ein möglicher Einfluß des Alters auf die Lautstärkeabhängigkeit besteht, wurde mittels Korrelationen zu den nach den einzelnen Auswerteverfahren errechneten LAAEP-Werten errechnet. Bei den Methoden mittels BESA und LORETA wurde diese zusätzlich seitengetreunt analysiert. Mögliche Einflüsse durch ein vermindertes Hörvermögen waren audiometrisch ausgeschlossen worden.

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Alter und LAAEP in den Subgruppen und der Zusammenfassung aller Probanden. Schwache Trends fielen bei der Gesamtgruppe im Sinne einer negativen Korrelation zwischen der LAAEP der Skalpdaten und Alter ($r=-0,313$) auf (Anhang Tabelle 10), Dies stellte sich in der Subgruppe der Gesunden ebenso dar ohne statistische Evidenz ($r=-0,400$; Anhang Tabelle 12).

In der Subgruppe der Depressiven waren keine relevanten Zusammenhänge zwischen Alter und der LAAEP in jeglicher Auswertungsmethodik feststellbar.

4.1.5 Hemisphärenunterschiede der LAAEP

Um Unterschiede der LAAEP in der linken und rechten Hirnhälfte zu untersuchen, wurden Mittelwertvergleiche der seitengetrennten Ergebnisse durchgeführt. Methodisch bedingt ist dies nur für die Dipol- und LORETA-Methode möglich (die Skalp-Daten wurden in der Verschaltung Cz – A1 – A2 ausgewertet und umfassen somit von vorneherein die AEP-Potentiale beider Seiten).

Für die Kollektivgruppe aus den 30 depressiven und gesunden Patienten ließ sich kein signifikanter Mittelwertsunterschied der LAAEP beider Seiten in einer der Methoden feststellen (t-Test; Anhang Tabelle 13).

Die Subgruppen der 15 depressiven und 15 gesunden Probanden wurden getrennt nichtparametrisch getestet (Wilcoxon-Test). Allenfalls in der Gruppe der depressiven Patienten zeigte sich ein statistischer Trend zu einer höheren LAAEP des rechten tangentialen Dipols rechts als links ($0,206 \mu\text{Veff./10 dB} \pm 0,204$ vs. $0,126 \mu\text{Veff./10 dB} \pm 0,137$; Z-Wert $-1,704$; $p=0,008$; Tabelle 13). In den übrigen Auswerteverfahren fand sich für beide Seiten kein weiterer Unterschied in der LAAEP der beiden Hemisphären (Anhang Tabelle 14 und 15).

4.2 Hauptuntersuchungen

Das Hauptuntersuchungsziel ist die Überprüfung der Hypothese, daß die LAAEP-Bestimmung mittels LORETA vergleichbare Aussagen über die Therapieresponse auf eine serotonerge Medikation bei depressiven Patienten erlaubt und sich somit auch mit dieser Methode als Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität bestätigt. Zuvor wird geprüft, ob sich mit einem der Auswerteverfahren weitere Zusammenhänge erschließen, welche die serotonerge Funktion widerspiegeln, nämlich Gruppenunterschiede der LAAEP zwischen depressiven Respondern, Nonrespondern und Gesunden, Einfluß der Citalopram-Medikation auf die LAAEP und Zusammenhänge des klinischen Verlaufs mit der LAAEP.

Zuletzt werden die drei verwendeten Auswertemethoden untereinander verglichen.

4.2.1 Unterschiede der GrandAverage-LAAEP bei Respondern, Nonrespondern und Gesunden

Für die drei Probanden-Gruppen der depressiven Responder, Nonresponder und Gesunden wurde jeweils ein GrandAverage-Modell erstellt, d.h. sämtliche erhaltenen Ableitungsdaten (z.B. der 15 gesunden Probanden) wurden wie die Daten einer Person behandelt. So waren sehr hohe Mittelungszahlen pro Ton und damit ein gutes Signal/Rausch-Verhältnis pro Tonlautstärke zu erhalten. Es flossen durchschnittlich bei den Respondern (n=10) 714, bei den Nonrespondern (n=5) 354 und bei den Gesunden (n=15) 1155 EKP-Segmente pro Tonlautstärke in das Mittelungsverfahren ein. Die Restvarianz der in BESA erhaltenen Dipolmodelle war dementsprechend niedrig, nämlich bei den Respondern 4,8%, den Nonrespondern 5,9% und den Gesunden bei 3,2%.

Auffällig ist, daß mit allen drei Auswerteverfahren für die Responder die höchste LAAEP und für die Nonresponder die tiefste LAAEP ermittelt wurde. In jedem Fall liegen die LAAEP-Werte der gesunden Probanden zwischen denen der respondierenden und nicht respondierenden depressiven Patienten (Tabelle 16).

Tabelle 16: Die LAAEP der GrandAverage-Modelle für Responder (errechnet aus 10 Probanden), Nonresponder (5) und Gesunde (15) mit den verschiedenen Verfahren ausgewertet

GrandAverage-Modelle	Responder	Nonresp.	Gesunde
LAAEP des tangentialen Dipol Mitte ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	0,175	0,059	0,123
LAAEP des tangentialen Dipol links ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	0,159	0,005	0,132
LAAEP des tangentialen Dipol rechts ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	0,191	0,114	0,114
LAAEP des radialen Dipol Mitte ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	0,137	0,003	0,038
LAAEP des radialen Dipol links ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	0,156	0,012	0,051
LAAEP des radialen Dipol rechts ($\mu\text{Veff./10 dB}$)	0,117	-0,005	0,025
LAAEP LORETA Mitte ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$)	0,786	0,349	0,428
LAAEP LORETA links ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$)	0,757	0,64	0,639
LAAEP LORETA rechts ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$)	0,826	-0,058	0,134
LAAEP Skalp ($\mu\text{V/10 dB}$)	0,14	0,063	0,106

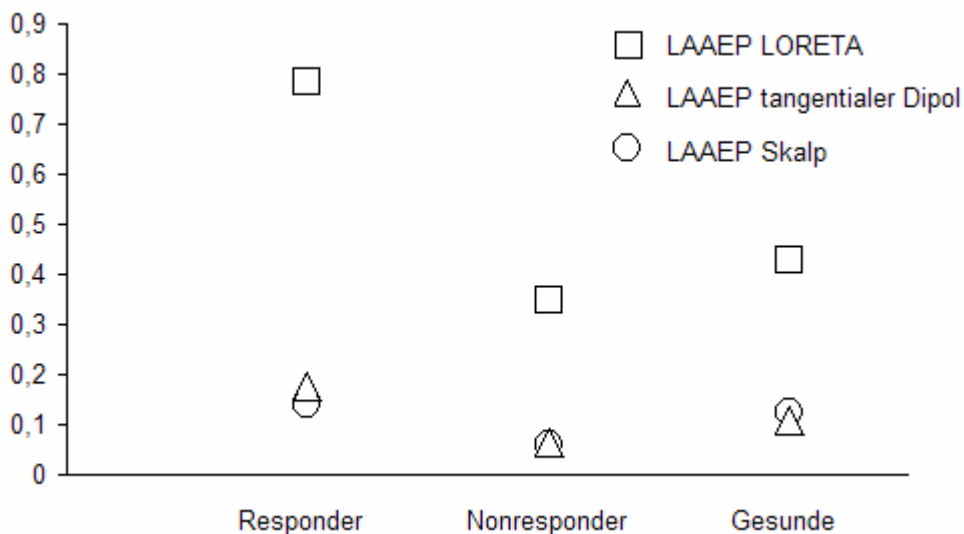


Abbildung 15: Die GrandAverage-LAAEP (y-Achse enthält die Einheiten $\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$, $\mu\text{Veff./10 dB}$ und $\mu\text{V/10 dB}$) mit den drei verschiedenen Methoden. Die Werte der der Gesunden liegen bei jeder Methode zwischen denen der Responder und Nonresponder

4.2.2 Unterschiede der LAAEP bei depressiven Respondern, Nonrespondern und Gesunden

Eine wesentliche Frage ist, ob sich die LAAEP von Depressiven von der von nichtdepressiven Probanden unterscheidet, unabhängig davon ob die depressiven Patienten von der Citalopram-Medikation profitieren und von einer serotonergen Dysfunktion ausgegangen werden kann. Anschließend gilt es noch die Frage zu klären, ob bei dem Vergleich der Gruppen unter Berücksichtigung einer zusätzlichen Trennung zwischen den Respondern und Nonrespondern unter den Depressiven Unterschiede zu finden sind.

In sämtlichen Auswerteverfahren konnte kein Unterschied in der LAAEP von gesunden Probanden und Depressiven gefunden werden. Dasselbe gilt bei der getrennten Untersuchung der LAAEP für die linke und rechte Hemisphäre nach dem Dipol- und LORETA-Modell (Tabelle 17).

Vergleicht man die Gruppen der Responder, Nonresponder und Gesunden getrennt untereinander nach der Rangreihenfolge der LAAEP-Werte, lassen sich hingegen ähnlich den Ergebnissen der GrandAverage-Untersuchungen Unterschiede finden (Tabelle 18). In jeder Auswertungsmethode war die mittlere Rangfolge so gestaltet, daß die Responder die höchste LAAEP und die Nonresponder die niedrigste LAAEP hatten. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Rangreihenfolgeunterschiede, aber immerhin in der LAAEP des mittleren tangentialen Dipols ($\chi^2=5,286$; $p=0,071$) und der mittleren LAAEP nach LORETA ($\chi^2=5,709$; $p=0,058$) statistische Trends.

Tabelle 17: Mittelwertvergleich der LAAEP zwischen Depressiven und Gesunden nach den verschiedenen Auswertemethoden (t-Test)

		MW ± SD	t	p
LAAEP tangentialer Dipol Mitte	Depressive (n=15)	0,166 ± 0,141	-0,235	0,816
	Gesunde (n=15)	0,178 ± 0,151		
LAAEP tangentialer Dipol links	Depressive	0,126 ± 0,203	-1,012	0,320
	Gesunde	0,200 ± 0,195		
LAAEP tangentialer Dipol rechts	Depressive	0,206 ± 0,137	0,986	0,333
	Gesunde	0,157 ± 0,131		
LAAEP LORETA Mitte	Depressive	1,154 ± 0,964	-0,044	0,966
	Gesunde	1,168 ± 0,747		
LAAEP LORETA links	Depressive	1,129 ± 0,902	-0,081	0,936
	Gesunde	1,152 ± 0,675		
LAAEP LORETA rechts	Depressive	1,191 ± 1,326	0,002	0,999
	Gesunde	1,190 ± 1,342		
LAAEP Skalp	Depressive	0,155 ± 0,080	0,474	0,640
	Gesunde	0,137 ± 0,120		

Tabelle 18: Rangfolgenvergleich der LAAEP-Werte für die Gruppen der Responder, Nonresponder und Gesunden (Kruskal-Wallis-Test)

		Mittlerer Rang	χ^2	p
LAAEP tangentialer Dipol Mitte	Responder (n=10)	18,10	5,286	0,071
	Nonresponder (n=5)	7,40		
	Gesunde (n=10)	16,47		
LAAEP tangentialer Dipol links	Responder	16,20	4,999	0,082
	Nonresponder	7,60		
	Gesunde	17,67		
LAAEP tangentialer Dipol rechts	Responder	19,10	2,757	0,252
	Nonresponder	12,00		
	Gesunde	14,27		
LAAEP LORETA Mitte	Responder	19,10	5,709	0,058
	Nonresponder	7,60		
	Gesunde	15,73		
LAAEP LORETA links	Responder	18,90	4,219	0,121
	Nonresponder	9,00		
	Gesunde	15,40		
LAAEP LORETA rechts	Responder	18,30	3,583	0,167
	Nonresponder	9,20		
	Gesunde	15,73		
LAAEP Skalp	Responder	18,60	1,886	0,389
	Nonresponder	13,40		
	Gesunde	14,13		

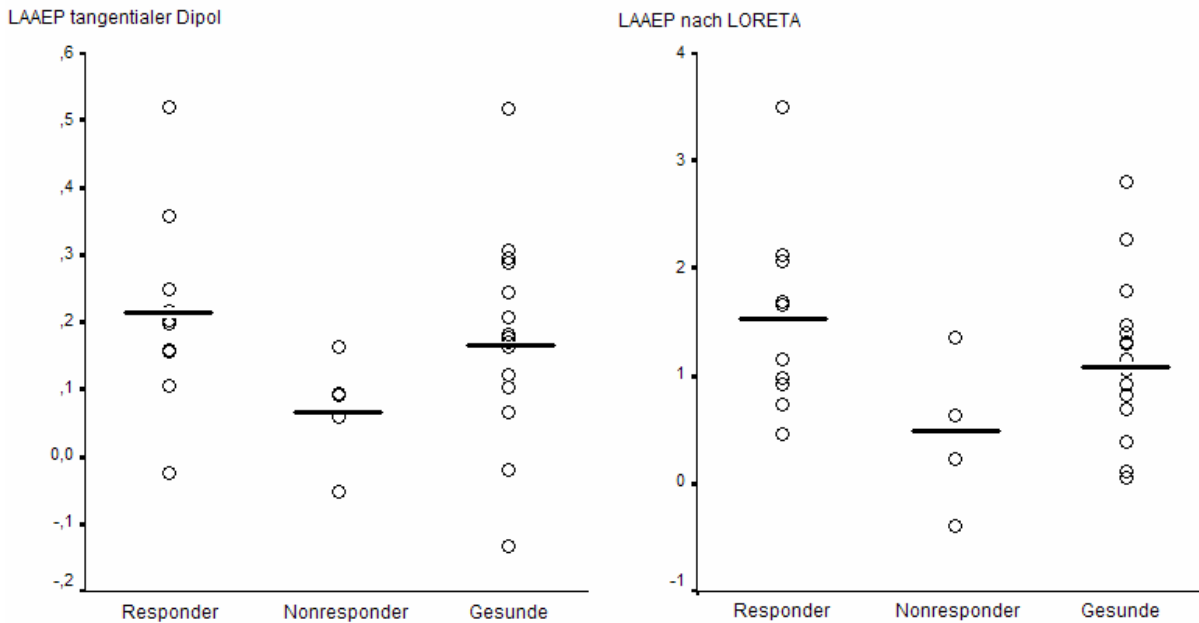


Abbildung 16: Die individuellen LAAEP-Werte der Gruppen von Respondern, Nonrespondern und Gesunden ausgewertet für den mittleren tangentialen Dipol und nach LORETA (Mittelwert beider Hemisphären)

4.2.3 Korrelation der LAAEP mit klinischen Rating-Skalen

Die Untersuchung von Korrelationen zwischen der LAAEP nach den verschiedenen Auswerteverfahren und den Absolutwerten der Ratingskalen zeigte bei den depressiven Probanden (n=15) einen negativen Zusammenhang zwischen dem Baseline-BDI-Rating und der linkshemisphärischen LAAEP-Auswertung nach LORETA ($r=-0,663$; $p=0,013$; Spearman-Rho) bzw. der LAAEP der Skalpdataen ($r=-0,603$; $p=0,029$; Spearman-Rho). Eine hohe LAAEP in diesen Auswertepunkten geht also mit einer geringeren depressiven Ausprägung in der eigenen Einschätzung einher. In sämtlichen anderen LAAEP-Auswertepunkten zeigten sich keine weiteren positiven oder negativen Zusammenhänge mit den Ausgangswerten einer der Selbst- (BDI) oder Fremdratingverfahren (HAMD und BRMS).

Die entscheidende Frage ist, ob die LAAEP Zusammenhänge zur Änderung in den Ratingskalen nach vierwöchiger Citalopram-Behandlung aufweist. Dazu wurden Korrelationen der LAAEP-Auswertungen zu den Differenzen zwischen den Ratingbaselinewerten und den Abschlußuntersuchungen nach vier Wochen gezogen. Erwartet wird ein positiver Zusammenhang, da bei hoher LAAEP eine serotonerge Dysfunktion vermutet wird und somit ein gutes Ansprechen auf eine Citalopram-Behandlung, d.h. eine größere Differenz zwischen den beiden Rating-Eckpunkten.

Tabelle 19: Korrelationen zwischen den LAAEP der verschiedenen Auswerteverfahren und den Besserungen in den Ratingverfahren in Prozentual- und Absolutwerten (Spearman-Rho). Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben

n=15	Besserung HAMD %		Besserung HAMD absolut		Besserung BRMS %		Besserung BRMS absolut	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LAAEP tangentialer Dipol Mitte	0,439	0,101	0,423	0,116	0,596	0,019	0,582	0,023
LAAEP tangentialer Dipol links	0,421	0,118	0,276	0,319	0,414	0,125	0,317	0,250
LAAEP tangentialer Dipol rechts	0,439	0,101	0,484	0,068	0,536	0,040	0,501	0,057
LAAEP LORETA Mitte	0,461	0,084	0,545	0,036	0,486	0,066	0,575	0,025
LAAEP LORETA links	0,443	0,098	0,577	0,024	0,443	0,098	0,519	0,047
LAAEP LORETA rechts	0,318	0,248	0,416	0,123	0,264	0,341	0,415	0,124
LAAEP Skalp	0,443	0,098	0,054	0,849	0,604	0,017	0,310	0,261

Bei der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman-Rho fanden sich zwischen den einzelnen LAAEP und Änderungen in den Rating-Skalen nach der vierwöchigen antidepressiven Behandlung etliche statistische Trends und einige signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 19). Hervorzuheben sind die Korrelationen zwischen der prozentualen Bech-Rafaelsen-Verbesserung und der LAAEP des mittleren tangentialen Dipols ($r=0,596$; $p=0,019$) bzw. der LAAEP der Skalpdaten ($r=0,604$; $p=0,017$) und zwischen der absoluten Bech-Rafaelsen-Besserung und der mittleren LAAEP nach der LORETA-Methode ($r=0,575$; $p=0,025$; siehe Abbildung 17-19).

Im HAMD-Score war nur für die mittlere und linke LORETA-LAAEP eine positive Korrelation zu finden ($r=0,545$, $p=0,036$ bzw. $r=0,577$, $p=0,024$).

LAAEP tangentialer Dipol Mitte

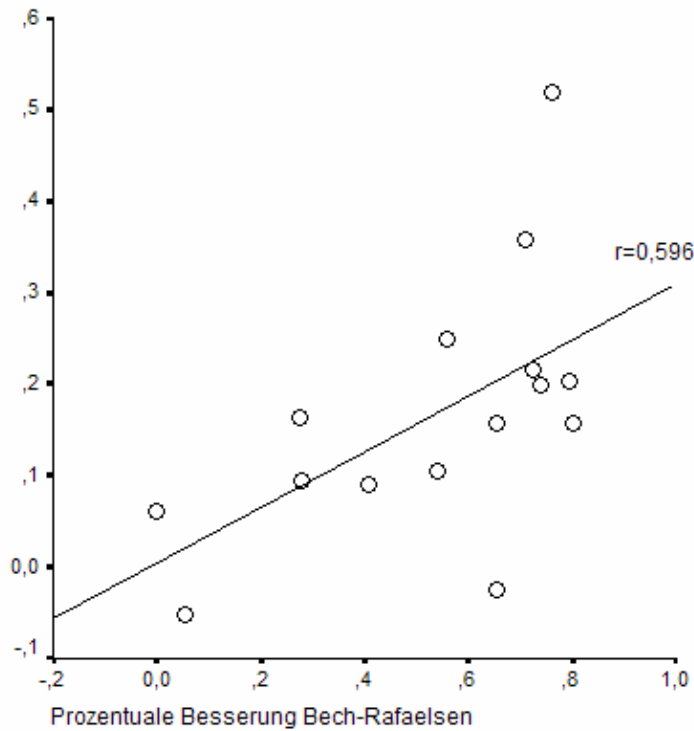


Abbildung 17: Korrelation der mittleren LAAEP des tangentialen Dipols mit der prozentualen Besserung in der Bech-Rafaelsen-Skala nach Citalopram-Behandlung (mit Regressionsgrade und Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho)

LAAEP Skalp

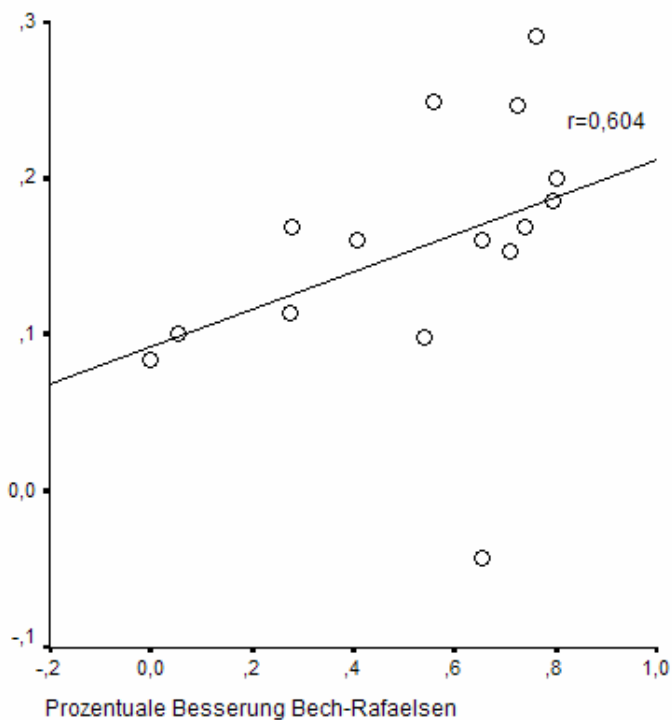


Abbildung 18: Korrelation der Skalp-LAAEP mit der prozentualen Besserung in der Bech-Rafaelsen-Skala nach Citalopram-Behandlung (mit Regressionsgrade und Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho)

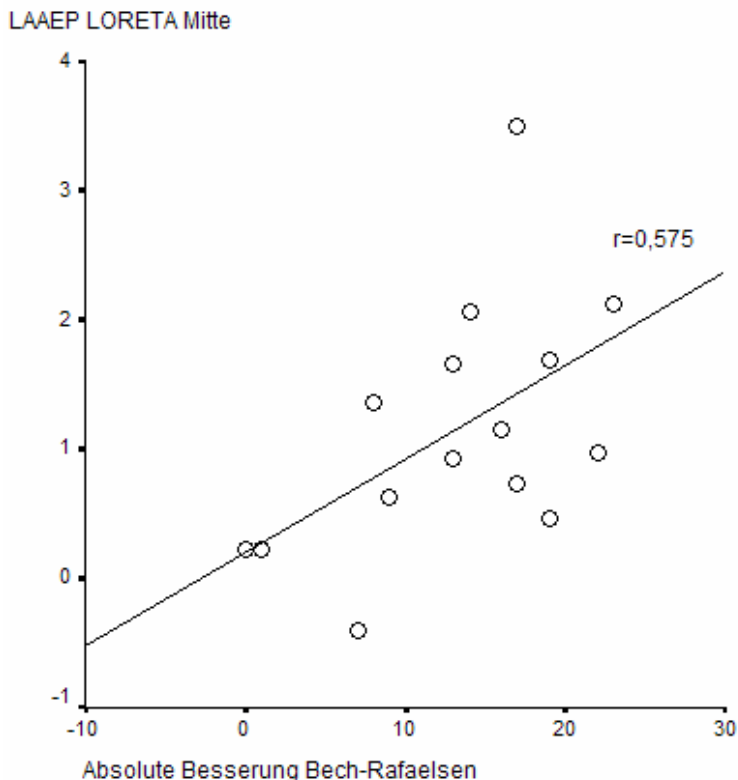


Abbildung 19: Korrelation der mittleren LAAEP nach dem LORETA-Auswerteverfahren mit der absoluten Besserung in der Bech-Rafaelsen-Skala nach Citalopram-Behandlung (mit Regressionsgrade und Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho)

4.2.4 Einfluß der Behandlung mit Citalopram auf die LAAEP

Vergleicht man unter der Gesamtgruppe der depressiven Patienten die LAAEP-Werte vor und nach der vierwöchigen Behandlung miteinander, so sind keine signifikanten Änderungen zu verzeichnen (LAAEP Dipol Mitte Termin 1 durchschnittlich $0,178 \pm 0,142$ vs. Termin 2 $0,181 \pm 0,116$, $z=-0,07$, $p=0,94$; LAAEP LORETA Mitte Termin 1 $1,134 \pm 0,982$ vs. Termin 2 $1,430 \pm 1,107$, $z=-1,36$, $p=0,17$; LAAEP Skalp Termin 1 $0,168 \pm 0,063$ vs. Termin 2 $0,141 \pm 0,074$, $z=-0,94$, $p=0,34$; Wilcoxon-Test).

Untersucht man nach einer Änderung der LAAEP getrennt nach Respondern und Nonrespondern, also Patienten, denen wegen einer initial hohen LAAEP eine serotonerge Dysfunktion und somit ein Ansprechen auf ein SSRI unterstellt wird, zeigt sich zumindest ein statistischer Trend in einer Änderung der LAAEP nach LORETA. Einschränkend muß hier aber gesagt werden, daß der Trend in einer deutlichen Zunahme der LAAEP nach Behandlung bei den Nonrespondern zu finden ist (Tabelle 20).

Tabelle 20: Änderung der LAAEP bei Respondern und Nonrespondern im Vergleich (Mann-Whitney-U-Test)

		MW ± SD	z	p
Änderung LAAEP LORETA Mitte	Responder	0,147 ± 0,642	-1,77	0,09
	Nonresponder	0,751 ± 0,822		
Änderung LAAEP tangentialer Dipol Mitte	Responder	-0,027 ± 0,118	-1,46	0,14
	Nonresponder	0,053 ± 0,102		
Änderung LAAEP Skalp	Responder	-0,031 ± 0,134	-0,29	0,83
	Nonresponder	-0,020 ± 0,030		

Eine getrennte Untersuchung der LAAEP-Änderung nach Größe der Ausgangs-LAAEP liefert eine Aussage über die Beeinflussung der LAAEP durch Citalopram für die Patienten, bei denen wegen initial höheren LAAEP-Werten und der damit erwarteten serotonergen Dysfunktion eine stärkere Änderung im Sinne einer Minderung zu erwarten ist. Hierzu wurde die Gruppe der Depressiven unabhängig von der Response anhand des Medians in eine Gruppe mit einer hohen und eine mit einer niedrigen Baseline-LAAEP geteilt. Die Gruppenteilung fand getrennt für die mittleren Baseline-LAAEP des tangentialen Dipols, der LORETA-Methode und der Skalp-Methode statt (Tabelle 21-23).

Tabellen 21: Unterschiede der Gruppen getrennt nach hoher und niedriger Ausgangs-LAAEP (Trennpunkt Median der Ausgangs-LAAEP des tangentialen Dipols) bezüglich der Änderung der LAAEP-Werte (Mann-Whitney-U-Test)

	Tangentialer Dipol	MW ± SD	z	p
Änderung LAAEP LORETA Mitte	LAAEP groß	0,165 ± 0,735	-1,44	0,18
	LAAEP klein	0,697 ± 0,741		
Änderung LAAEP tangentialer Dipol Mitte	LAAEP groß	-0,060 ± 0,072	-2,08	0,037
	LAAEP klein	0,087 ± 0,103		
Änderung LAAEP Skalp	LAAEP groß	-0,056 ± 0,130	-0,96	0,39
	LAAEP klein	-0,002 ± 0,084		

Tabellen 22: Unterschiede der Gruppen getrennt nach hoher und niedriger Ausgangs-LAAEP (Trennpunkt Median der Ausgangs-LAAEP der LORETA-Methode) bezüglich der Änderung der LAAEP-Werte (Mann-Whitney-U-Test)

	LORETA Mitte	MW ± SD	z	p
Änderung LAAEP LORETA Mitte	LAAEP hoch	0,279 ± 0,408	-0,64	0,58
	LAAEP niedrig	0,423 ± 1,068		
Änderung LAAEP tangentialer Dipol Mitte	LAAEP hoch	-0,043 ± 0,088	-1,12	0,31
	LAAEP niedrig	0,053 ± 0,136		
Änderung LAAEP Skalp	LAAEP hoch	-0,024 ± 0,143	-0,16	0,94
	LAAEP niedrig	-0,046 ± 0,056		

Tabellen 23: Unterschiede der Gruppen getrennt nach hoher und niedriger Ausgangs-LAAEP (Trennpunkt Median der Ausgangs-LAAEP der Skalp-Daten) bezüglich der Änderung der LAAEP-Werte (Mann-Whitney-U-Test)

	LAAEP Skalp	MW ± SD	z	p
Änderung LAAEP LORETA Mitte	LAAEP groß	0,099 ± 0,746	-1,44	0,18
	LAAEP klein	0,704 ± 0,743		
Änderung LAAEP tangentialer Dipol Mitte	LAAEP groß	-0,057 ± 0,127	-2,08	0,037
	LAAEP klein	0,065 ± 0,082		
Änderung LAAEP Skalp	LAAEP groß	-0,105 ± 0,072	-1,92	0,065
	LAAEP klein	-0,026 ± 0,079		

Signifikante Änderungen fanden sich nur in der LAAEP-Änderung des mittleren tangentialen Dipols nach der Citalopram-Behandlung, sowohl bei der Trennung nach dem LAAEP-Dipol-Median ($z=-2,08$; $p=0,04$), als auch nach dem LAAEP-Skalp-Median ($z=2,08$; $p=0,037$).

4.2.5 Prädiktion der Response durch die LAAEP

Der zentrale Punkt dieser Untersuchung ist, ob sich der Größe der Ausgangs-LAAEP vor der Behandlung der Therapie-Erfolg (Besserung des HAMD-Score von 50 %) bei einer Behandlung mit einem SSRI vorhersagen läßt.

Geprüft wurde die LAAEP für den tangentialen Dipol und die LORETA-Methode getrennt nach der Seite und die LAAEP der Skalp-Daten. Die Prüfung der LAAEP der radialen Dipole ergab wie erwartet keine statistischen Hinweise für ihren prädiktiven Wert und wird deshalb nicht eigens aufgeführt.

Sowohl die LAAEP des mittleren tangentialen Dipol ($z=-2,205$; $p=0,028$), als auch die mittlere LAAEP nach der LORETA-Methode ($z=-2,327$; $p=0,019$) konnte die Gruppe der Responder von der der Nonresponder signifikant trennen. Außerdem waren bei der LORETA-Methode auch bei der seitengetrennten Analyse signifikante bzw. statistisch-tendentielle Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden (Tabelle 24).

Die LAAEP der Oberflächendaten (Skalp) konnte die beiden Gruppen nicht voneinander signifikant trennen. Allerdings zeigt Abbildung 22, daß ein Wert bei den Respondern

deutlich niedriger als die der anderen ist bei ansonsten auch hier typischer Verteilung mit höheren LAAEP-Werten unter den Respondern.

Tabelle 24: Unterschiede der LAAEP-Werte für die Einteilung in die Gruppen der Responder und Nonresponder (Mann-Whitney-U-Test)

		MW ± SD	z	p
LAAEP tangentialer Dipol Mitte	Responder (n=10)	0,213 ± 0,145	-2,205	0,028
	Nonresponder (n=5)	0,072 ± 0,078		
LAAEP tangentialer Dipol links	Responder	0,189 ± 0,211	-1,470	0,165
	Nonresponder	0,000 ± 0,126		
LAAEP tangentialer Dipol rechts	Responder	0,238 ± 0,158	-1,592	0,129
	Nonresponder	0,143 ± 0,047		
LAAEP LORETA Mitte	Responder	1,528 ± 0,891	-2,327	0,019
	Nonresponder	0,408 ± 0,648		
LAAEP LORETA links	Responder	1,462 ± 0,771	-2,082	0,040
	Nonresponder	0,463 ± 0,825		
LAAEP LORETA rechts	Responder	1,621 ± 1,333	-1,960	0,055
	Nonresponder	0,332 ± 0,880		
LAAEP Skalp	Responder	0,170 ± 0,093	-1,470	0,165
	Nonresponder	0,125 ± 0,037		

LAAEP tangentialer Dipol Mitte

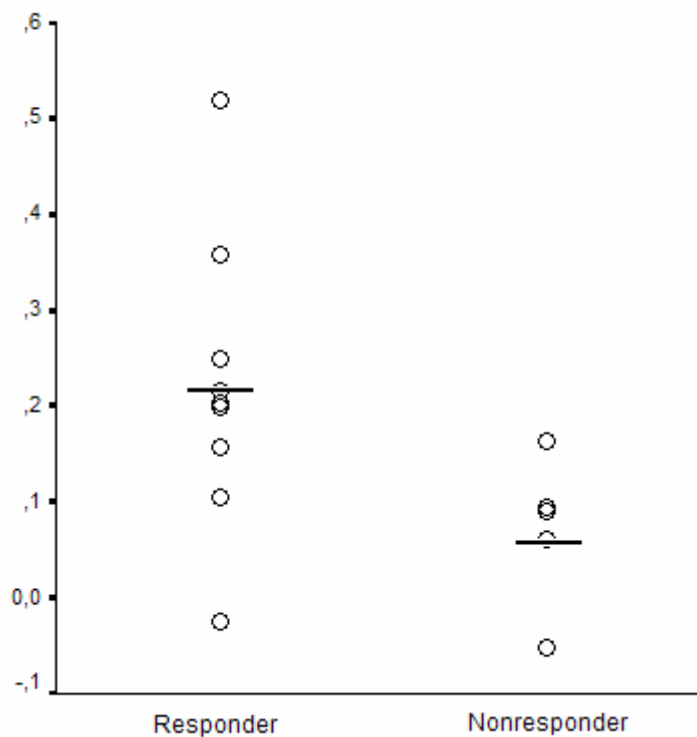


Abbildung 20: LAAEP-Werte des mittleren tangentialen Dipol nach Respondern und Nonrespondern getrennt mit eingetragenem durchschnittlichen Wert

LAAEP LORETA Mitte

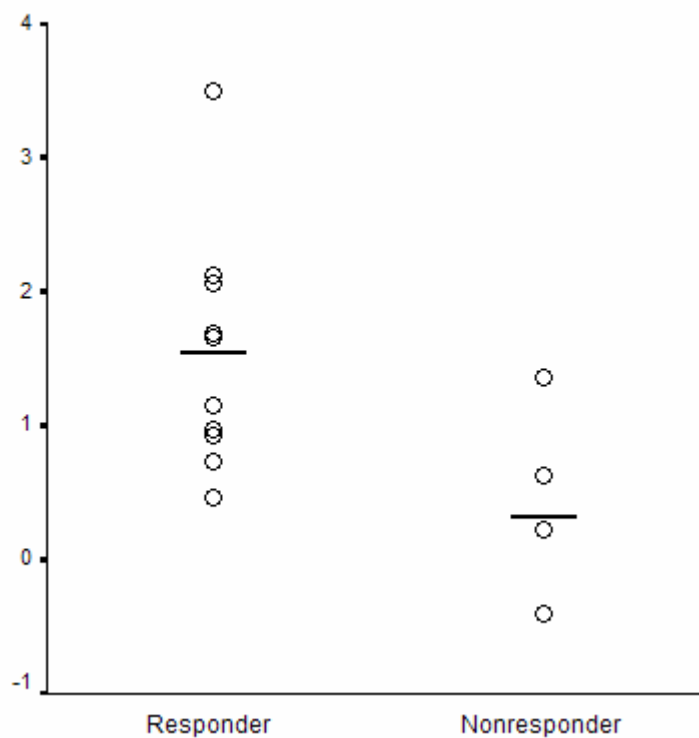


Abbildung 21: LAAEP-Werte des mittleren Wertes der LORETA-Methode getrennt nach Respondern und Nonrespondern mit eingetragenem durchschnittlichen Wert

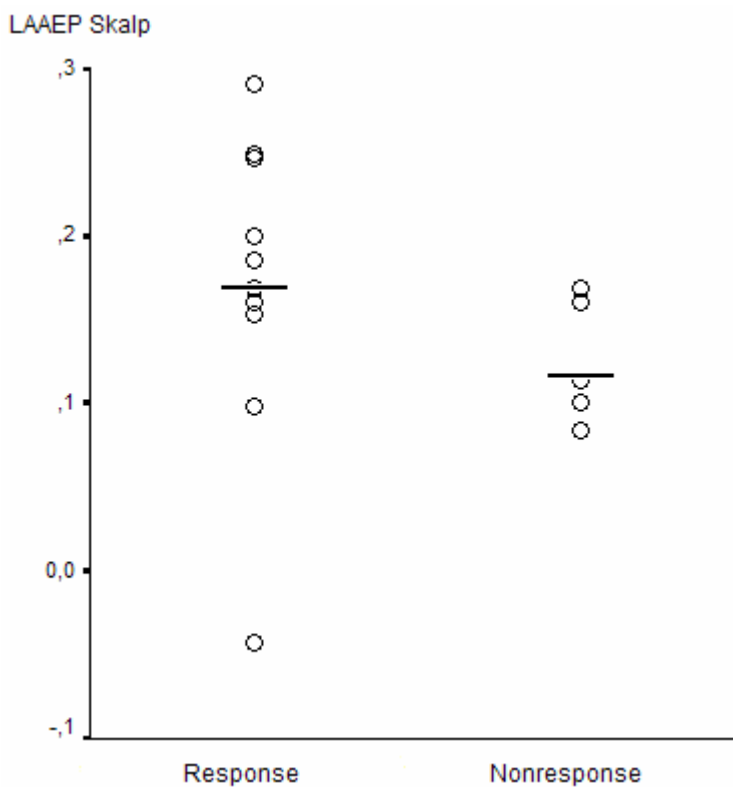


Abbildung 22: LAAEP-Werte der Oberflächendaten getrennt nach Respondern und Nonrespondern mit eingetragenem durchschnittlichen Wert

4.2.6 Korrelation der unterschiedlichen Auswerteverfahren untereinander

Zum Vergleich der einzelnen Auswerteverfahren untereinander wurden Korrelationen (nach Pearson) der LAAEP für sämtliche untersuchte Probanden, also Depressive und Gesunde, errechnet.

Hierbei waren vor allem Zusammenhänge zwischen der LAAEP des mittleren tangentialen Dipols mit der LAAEP der Skalp-Daten ($r=0,684$, $p<0,000$; Pearson-Korrelation; Abbildung 23) und der LAAEP des mittleren radialen Dipols auffällig. Die LAAEP nach LORETA korrelierte zur LAAEP des mittleren tangentialen Dipols mit $r = 0,305$ (Tabelle 25). Die Korrelation der LAAEP dieser beiden Auswertungsmethoden lag bei getrennter Analyse der depressiven Patienten bei $r=0,4$ ($p=0,14$; Spearman-Rho).

Auch bei der seitengetrenten Analyse konnten keine relevanten Korrelationen der LAAEP nach der LORETA-Methode zu einer der Hemisphären-Auswertungen des radialen, tangentialen Dipols oder der Verschaltung Cz gegen verbundene Mastoide gefunden werden. Signifikante Ergebnisse der seitengetrenten Analyse fanden sich für die LAAEP des linken tangentialen Dipol mit der des linken radialen Dipols ($r=0,556$, $p=0,001$) und mit der Skalp-LAAEP ($r=0,603$, $p<0,000$), sowie für die LAAEP des rechten

tangentialen Dipol mit der des rechten radialen Dipols ($r=0,473$, $p=0,008$) und mit der Skalp-LAAEP ($r=0,570$, $p=0,001$).

Tabelle 25: Korrelationen der einzelnen LAAEP-Verfahren untereinander (Pearson)

n=30	LAAEP tangentialer Dipol Mitte		LAAEP radialer Dipol Mitte		LAAEP LORETA Mitte		LAAEP Skalp	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LAAEP tangentialer Dipol Mitte	1	-	0,545	0,002	0,305	0,102	0,684	0,000
LAAEP radialer Dipol Mitte	0,545	0,002	1	-	0,078	0,681	0,405	0,026
LAAEP LORETA Mitte	0,305	0,102	0,078	0,681	1	-	0,242	0,198
LAAEP Skalp	0,684	0,000	0,405	0,026	0,242	0,198	1	-

Eine Untersuchung der zweiten Ableitung nach der vierwöchigen Behandlung mit Citalopram konnte für die Gruppe der 15 depressiven Patienten durchgeführt werden (Korrelationen nach Spearman-Rho). Hier fanden sich keine relevanten Korrelationen zwischen der LAAEP des mittleren tangentialen bzw. radialen Dipols, der mittleren LORETA-LAAEP und den Skalp-Daten.

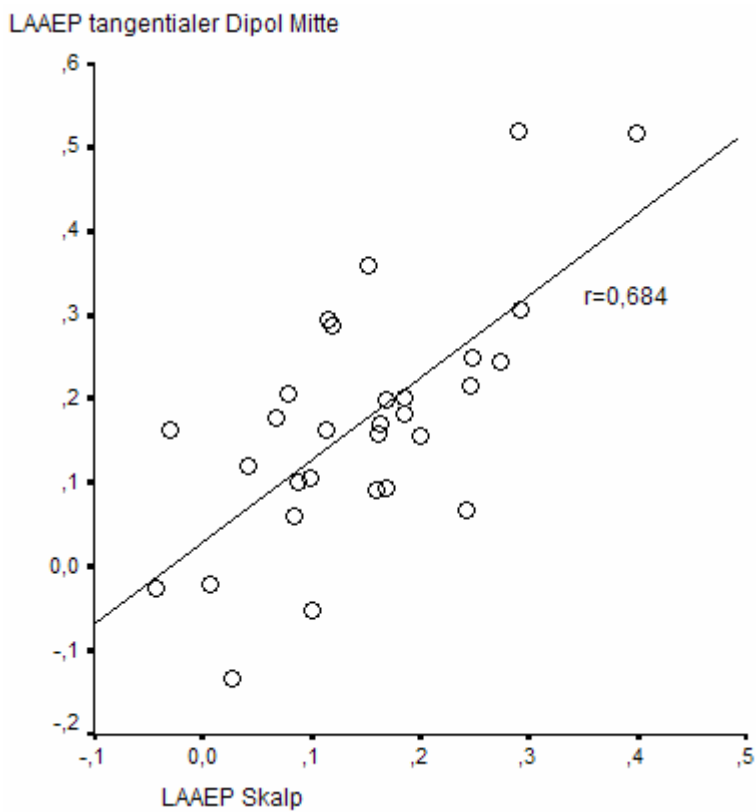


Abbildung 23: Korrelation der LAAEP des mittleren tangentialen Dipols mit der LAAEP der Skalp-Daten (Cz gegen verbundene Mastoide) mit Regressionsgrade und Korrelationskoeffizient nach Pearson

5. Diskussion

Ein sinnvoller praktischer Einsatz der LAAEP als Therapieentscheidungshilfe ist an verschiedene Voraussetzungen geknüpft. Einerseits soll bezüglich Kosten, Zeit und Aufwand ein Vorteil gegenüber einer probatorischen Therapie bestehen, andererseits sollte von theoretischer Seite eine ausreichende Evaluation der Methodik, der Validität der Ergebnisse und der Beeinflussung der Ergebnisse durch äußere Variablen, sowie eine plausible Erklärung von pathophysiologischen Zusammenhängen, die sich experimentell bestätigen lassen, vorliegen.

Die in den Voruntersuchungen erhaltenen Ergebnisse befassten sich mit vom zentralen serotonergen System unabhängigen Einflüssen auf die LAAEP. In den Hauptuntersuchungen wurden Unterschiede der LAAEP bei Gesunden, depressiven SSRI-Respondern und Nonrespondern wie schon in anderen experimentellen Arbeiten zuvor untersucht und gefunden. Gleichzeitig wurde eine neue Methode zur Auswertung der LAAEP eingeführt, welche bezüglich der Therapieresponse auf eine SSRI-Medikation eine ähnlich zuverlässige Aussage wie die bereits etablierte Methode mittels der Dipolquellenanalyse erlaubt.

5.1 Unterschiede der klinischen Daten von Respondern und Nonrespondern

Die Trennung der Responder von den Nonrespondern gelang sowohl mit den Fremd- wie auch Selbstrating-Verfahren übereinstimmend. Mit einer Besserung in den Punktwerten um mindestens 50% nach dem vierwöchigen Behandlungsintervall gegenüber dem Baseline-Rating ließen sich alle 10 Responder sowohl im Referenz-Rating des HAMD, wie auch in den ergänzenden BRMS- und BDI-Selbstrating der selben Gruppe zuordnen. Die tendenziellen Änderungen in den wöchentlichen Zwischenratings zeigten einheitliche und in der Regel gleichmäßige Besserungsverläufe.

Eine entscheidende Frage ist, ob aus der bisherigen individuellen Anamnese und dem Verlauf der depressiven Erkrankung Rückschlüsse auf den zu erwartenden Therapieerfolg zu ziehen sind. Entgegen den Beobachtungen, daß depressive Episoden in höherem Lebensalter länger dauern und zu Chronifizierung und Therapieresistenz neigen (Alexopoulos 1996, Cole 1997, Angst 1996), waren die Responder um durchschnittlich 7,8 Jahre älter als die Nonresponder. Allerdings lag das Durchschnittsalter in beiden Gruppen unter 50 Jahre und die depressiven Erkrankungen waren bei meist schon längeren Verläufen nicht als Altersdepressionen zu werten. Daß bei längeren kumulativen Krankheitsverläufen und einer höheren Anzahl an bisherigen Depressionen die Therapie problematischer ist (Angst 1995, 1996, 1997), war bei unseren 5 Nonrespondern, die durchschnittlich längere depressive Krankheitsverläufe (11,6 vs. 6,7 Jahre) und durchschnittlich mehr depressive Episoden (2,8 vs. 1,5) aufwiesen, nachvollziehbar. Möglicherweise tritt bei längeren Krankheitsverläufen eine serotonerge Dysfunktion zugunsten anderer die Depression unterhaltende Faktoren in

den Hintergrund und bedingt eine geringere Response-Wahrscheinlichkeit auf eine SSRI-Behandlung.

Die Nonresponder erhielten in unserer Untersuchung durchschnittlich höhere Maximaldosen Citalopram (48 vs. 36 mg) als die Responder, was den Versuch, durch eine Aufdosierung einen Therapieeffekt zu erzielen, widerspiegelt, und gegen eine zu niedrige Dosierung als Grund des Therapieversagens spricht. Erfahrungsgemäß liegt eine wirksame Tagesdosis bei 20-40 mg Citalopram und ein Effekt jenseits von 60 mg Tagesdosis ist nicht zu erwarten.

5.2 Unterschiede der klinischen Daten bei depressiven Männern und Frauen

Bezüglich Alter, bisherigem Krankheitsverlauf und dessen Ausprägung, Anzahl der depressiven Episoden und der zum Einsatz kommenden Citalopram-Dosis war kein signifikanter Unterschied zwischen den depressiven Männern und Frauen zu finden, so daß die untersuchte Gruppe in sich homogen war und keine zufällig ungleiche Verteilung dieser Covariaten die Ergebnisse beeinflussen dürfte.

Der Geschlechtsunterschied bezüglich Prävalenz und Inzidenz ist eines der konsistentesten Ergebnisse in der psychiatrischen Epidemiologie (Bogner 2004, Angst 2002, Kendler 2001). Das Prävalenzverhältnis Frauen zu Männern wird in etwa 2:1 eingeschätzt (Sagud 2002, Scheibe 2003). Mit 10 weiblichen und 5 männlichen depressiven Probanden wird in unserer Untersuchung in etwa die zu erwartende Geschlechtsverteilung wiedergegeben. Auffällig ist die Diskrepanz zwischen den Selbst- und Fremdratingergebnissen bei beiden Geschlechtern in unserer Untersuchung. Während im HAMD den Männern durch den Rater höhere Werte zugeteilt werden als den Frauen, verhält es sich im Selbstbeurteilungsrating mit dem BDI genau gegenteilig (höhere Werte bei den Frauen). Daß Männer weniger depressive Symptome und daher die diagnostische Grenze für die Depression seltener überschreiten, wurde in der europäischen DEPRES I - Studie (Angst 2002) festgestellt. Eine 13-jährige Follow-up-Studie in Baltimore konnte allerdings nicht bestätigen, daß sich Unterschiede in den von Frauen und Männern geschilderten Symptomen finden, sondern daß die Muster depressiver Symptome bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich sind (Bogner 2004). Auch andere Untersuchungen bestätigen eher die Ähnlichkeit der Symptomatologie und Ausprägungsgrad der Depression bei beiden Geschlechtern (Hildebrandt 2003a, b).

Es werden etliche geschlechtsspezifische Covariaten der depressiven Erkrankung beschrieben, die in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt sind, deren Einfluß speziell auf die Pharmakotherapie aber generell umstritten ist. Während für SSRI keine Unterschiede von Plasmaspiegeln unter therapeutischer Dosierung zwischen Männern und Frauen beschrieben sind, wurden für das trizyklische Antidepressivum Clomipramin bei Frauen signifikant höhere Plasmaspiegel unter derselben Dosis gefunden, ohne daß daraus Unterschiede im therapeutischen Ergebnis resultierten (Hildebrandt 2003c). Auch in einer anderen Untersuchung der Anwendung von Antidepressiva aus sämtlichen Substanzklassen (Scheibe 2003) konnten keine geschlechtsspezifischen klinischen

Effekte von Antidepressiva gefunden werden. Andere bei unserer Untersuchung nicht berücksichtigte Geschlechtsunterschiede sind beispielsweise das häufigere Antreffen von somatischen Symptomen und einer begleitenden Angststörung bei Frauen (Silverstein 2002), das häufigere Vorhandensein von stressenden „life events“ und einen stärkeren depressiogenen Effekt dieser bei Frauen (Kendler 2001). Bei Frauen sind häufiger Appetitsteigerung, Gewichtszunahme und Hunger nach Kohlenhydraten zu verzeichnen als bei Männern (Carter 2000). Bei Männern waren die Bewältigungsstrategien eher in vermehrter sportlicher Aktivität oder verstärktem Alkoholkonsum zu finden, bei Frauen in religiöser Praxis oder emotionaler Expressivität (Angst 2002, Carter 2000).

Die aufgeführten geschlechtsspezifischen Unterschiede sind exemplarisch und stellen eine Auswahl von vielen und zum Teil sicherlich noch unbekanntem Unterschieden dar. Obwohl diese in unserer Arbeit nicht berücksichtigt sind und in ihrer Fülle auch nicht berücksichtigt werden können, ist ein Einfluß auf die Citalopram-Wirkung oder ein direkter Einfluß auf das serotonerge System durch geschlechtsgebundene Covariaten wohl zu vernachlässigen, zumal die Gemeinsamkeiten der depressiven Erkrankung bei beiden Geschlechtern deutlich überwiegt.

5.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der LAAEP

Strukturelle und funktionelle Unterschiede bezüglich Aufbau, Entwicklung und Funktion des menschlichen Cortex zwischen Männern und Frauen wurden vielfach beschrieben (De Courten Myers 1999, Rabinowicz 2002, Usall i Rodie 2002). Dies wirkt sich auch auf die Verarbeitung akustischer Reize und deren Einfluß auf Latenz und Amplitude der evozierten Potentiale aus. Beispielsweise wurden bei Frauen bei Bahnung durch kurz hintereinander gegebene Stimuli höhere Amplituden der P50 und N100-Peaks beobachtet (Hetrick 1996). AEP bei Darbietung von musikalischen Reizen waren bei Frauen beidseitig generiert, während bei Männern eine rechtshemisphärische Lateralisation zu verzeichnen war (Koelsch 2003). Die nach dem Oddball-Paradigma erhaltene P3b-Komponente der späten akustischen Potentiale zeigte bei weiblichen Probanden kleiner Amplituden (Josiassen 1990, Deldin 1994, Turetzky 1990).

Bei dem von uns untersuchten Parameter der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale konnte nur für den tangentialen Dipol eine nichtsignifikante Tendenz ($p=0,076$) zu höheren Werten bei Männern als bei Frauen gefunden werden. Die übrigen Auswerteverfahren zeigten für männliche und weibliche Probanden ähnliche Ergebnisse. In anderen Studien, in denen die LAAEP als Marker für die zentrale serotonerge Funktion bei verschiedenen psychiatrischen Krankheiten und Behandlungsstrategien untersucht wird, werden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden (Gallinat 2000, Carillo-de-la-Pena 2000, Hegerl 1994, 2001). Der in dieser Arbeit gefundene Unterschied zu einer tendenziell höheren LAAEP des tangentialen Dipols bei Männern in der zusammengefassten Gruppe aus Depressiven und Gesunden ist vermutlich weniger als Hinweis auf eine generell höhere Lautstärkeabhängigkeit zu sehen, sondern spiegelt den höheren Anteil an Respondern auf die SSRI-Medikation und die damit verbundene

serotonerge Hypoaktivität bei den untersuchten depressiven Männern wieder (4 von 5 respondierende Männer vs. 6 von 10 respondierende Frauen). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist für die Subgruppe der gesunden Probanden nicht signifikant und auch der Mittelwertsunterschied deutlich geringer ausgeprägt als bei der Subgruppe der depressiven Patienten.

Die in den anderen Studien unterschiedlichen neurophysiologischen Ergebnisse beziehen sich zudem auf die Vermessung von Latenzen und Amplituden von evozierten Potentialen entsprechend zentralen Leitungszeiten und Größe der rekrutierten corticalen Antworten. Diese Parameter spielen bei der LAAEP nur insofern eine Rolle, daß die relative Amplitudenzunahme der späten Potentialen in die Berechnung eingeht, nicht aber ihr Absolutwert. Die Latenzen beeinflussen das Ergebnis nur, wenn innerhalb der gewählten Zeitfensters keine eindeutigen Peaks zu bestimmen sind und somit die Ableitung als unauswertbar gilt. Ob Unterschiede in der absoluten Größe der Amplituden für späte akustische evozierte Potentiale bestehen, wurde nicht untersucht. Allerdings ist davon auszugehen, daß corticale Potentiale in diesem Zeitfenster betreffend ihrer absoluten Ausprägung und Latenz weniger von Faktoren wie dem zentralen serotonergen System oder Geschlecht abhängig sind, sondern von zentralen Leitungsstörungen wie demyelinisierenden Prozessen oder mikroangiopathischen Läsionen und somit eher alterskorreliert sind.

5.4 Altersspezifische Unterschiede der LAAEP

Veränderungen verschiedener Neurotransmitter-Systeme und deren Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen wurden vielfach beschrieben (Strong 1998). Die Beobachtungen des zentralen serotonergen Systems weisen auf eine Abnahme der Aktivität hin und sprechen für eine ursächliche Beteiligung an der Entwicklung einer Altersdepression. Neben funktionell-bildgebenden nuklearmedizinischen Verfahren (Meltzer 1998) belegen auch neuroendokrinologische Verfahren, wie z.B. die Abnahme des Plasmaprolactinspiegels unter Stimulation mit dem Serotoninagonisten Fenfluramin sowohl bei depressiven als auch älteren Menschen als indirekter Indikator (Newman 1998), eine mit dem Alter abnehmende zentrale serotonerge Aktivität (Lerer 1999).

Die Ergebnisse von Untersuchungen bezüglich Zusammenhängen zwischen der LAAEP und dem Alter divergieren. Während bei der Untersuchung von 29 depressiven Patienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Ausprägung der LAAEP gefunden werden konnte (Gallinat 2000), wurde bei einer Gruppe von 40 gesunden Probanden eine negative Korrelation zu der LAAEP des tangentialen Dipols gefunden (Hegerl 1994). In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser negative Zusammenhang nur tendenziell für die Gesamtgruppe aus depressiven und Gesunden in der Auswertung der Skalpdaten ($r=-0,313$; $p=0,092$) repliziert werden, bei der Subgruppe der gesunden Patienten mit der geringen Fallzahl von $n=15$ wurde keine statistische Signifikanz mehr erreicht ($r=-0,400$; $p=0,139$). Die Divergenz der Ergebnisse könnte auf die unterschiedlichen Kollektive von depressiven und gesunden Probanden zurückzuführen

sein. Bei depressiven Patienten nivelliert sich möglicherweise eine serotonerge Dysfunktion, so daß nur bei der Gruppe von gesunden Probanden mit erwarteter normaler serotonerger Aktivität ein Alterseffekt zu beobachten ist. In der kleinen Gruppe der vorliegenden Untersuchung findet sich eine Abnahme der LAAEP mit dem Alter, was nach unserer Hypothese einer Zunahme der serotonergen Aktivität entspricht. Als Erklärung für diese paradoxe Beobachtung könnten mögliche, allerdings bisher nicht untersuchte oder belegte, Pathologien in der distalen Reizleitung diskutiert werden. Beispielsweise könnte eine mit dem Alter zunehmende Innenohrschwerhörigkeit durch positives Recruitment und den damit verbundenen Lautheitsausgleich, der bereits im Rezeptororgan und damit weit vor einer zentralen Verarbeitung stattfindet, zu Änderungen der corticalen Reizantwort führen.

5.5 Hemisphärenunterschiede der LAAEP

In dieser Untersuchung wurde in der Gruppe der depressiven Patienten beim Vergleich der Hemisphären eine höhere Lautstärkeabhängigkeit des rechten tangentialen Dipols gegenüber dem linken dargestellt. Dieser Unterschied zeigte sich bei der seitengetrenten Untersuchung des radialen Dipols und bei der Untersuchung mit LORETA nicht. Auch war bei der Gruppe der Gesunden kein Hemisphärenunterschied in einer der Auswertungsmethoden zu finden.

Unterschiede in der Größe des primär akustischen Cortex (PAC) zugunsten der linken Seite, wie sie in beispielsweise in der funktionellen MRT-Bildgebung gefunden wurden (Penhune 1996), aber auch Unterschiede in der Zytoarchitektur des PAC bzw. Teilen von diesem (Morosan 2001, Rademacher 2001), sprechen für unterschiedliche Auswirkungen von akustischen Reizen auf die corticale Antwort. Auch ist insbesondere im Hinblick auf die unterschiedliche Zytoarchitektur eine differente Ausprägung der serotonergen Projektionen in dieses Gebiet denkbar und damit seitendifferente Einflüsse auf die Intensitätsabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale.

Seitenunterschiede in verschiedenen intensitätsunabhängigen AEP-Paradigmata wurden beschrieben. Magnetencephalographisch wurden unterschiedliche Signalantworten auf Frequenz- und Amplitudenmodulationen von Tönen der rechten und linken Hemisphäre gefunden, die in Zusammenhang mit unterschiedlichen Funktionen in der Sprachwahrnehmung gebracht werden (Pardo 1999). Bei 40 gesunden Probanden wurden unterschiedliche Ausprägungen der AEP bei musikalischen Darbietungen in Abhängigkeit der Händigkeit gefunden, wobei die Größe unabhängig von der Händigkeit rechtsdominant war und bei den gegebenen Untersuchungsbedingungen auf eine Lateralisation von musikalischen Prozessen auf die rechte Seite bzw. zur sprachdominanten kontralateralen Seite schließen läßt (Jones 1998). In weiteren Arbeiten wurde sowohl für die Frequenzmodulation (Liegeois-Chauvel 2001) als auch Amplitudenmodulation und damit Lautstärkeänderungen (Branucci 2003) dem rechten primär akustischen Cortex eine bevorzugte Rolle in der Reizverarbeitung zugeschrieben.

Bei Untersuchungen der Lautstärkeabhängigkeit unter ähnlichen Bedingungen wie bei der vorliegenden Arbeit konnten häufig Unterschiede bei psychiatrischen Erkrankungen oder Medikamenteneffekte nur für die rechte Hemisphäre nachgewiesen werden. So wurde bei schizophrenen Patienten, bei den eine geringere LAAEP als Zeichen einer serotonergen Funktionssteigerung gegenüber gesunden Patienten festgestellt wurde, eine Zunahme der LAAEP unter Behandlung mit einem 5-HT₂-Antagonisten als Zeichen der Normalisierung nur in der rechten Hemisphäre beobachtet (Juckel 2003).

Unter Tryptophan-Depletion wurde eine verminderte LAAEP in der rechten Hemisphäre beobachtet (Dierks 1999). Dieser ebenfalls rechtslateralisierte Effekt widerspricht allerdings der pathophysiologischen Hypothese einer serotonergen Depression durch Tryptophan-Depletion und der damit erwarteten Augmentation der LAAEP. Bei kombinierten EEG- und EMG-Untersuchungen der evozierten Potentiale (Kahkonen 2002, Ahveninen 2002), wurde ebenfalls eine LAAEP-Reduktion durch Tryptophan-Depletion gemessen, hier aber nur bei seitengetrennter akustischer Stimulation in der jeweils kontralateralen Hemisphäre. Ein konsistenter Zusammenhang zwischen Tryptophan-Depletion und der LAAEP konnte bisher nicht gefunden werden. Eine neuere Untersuchung an 14 gesunden Probanden konnte beispielsweise keinen Einfluß der Tryptophan-Depletion auf die LAAEP nachweisen (Massey 2004). Den widersprüchlichen Ergebnissen kann mit Kritik an der Methode der Tryptophan-Depletion begegnet werden: Die verabreichten Aminosäure-Präparate waren in den verschiedenen Untersuchungen nicht einheitlich bezüglich ihrer Zusammensetzung und Quantität (beispielsweise 50 g Kahkonen 2002 vs. 100 g Massey 2004). Es wurde nie die Spezifität der Tryptophan-Depletion für den depressiogenen Effekt gegenüber anderen Aminosäure-Mangel-Diäten bewiesen. Die angeführte gleichzeitige Minderung des Tryptophan-Spiegels im Plasma beweist nicht die Abnahme des Serotonins im Bereich von zentralnervösen Synapsen. Und selbst wenn die Tryptophan-Depletion eine selektive Suppression des zentralen serotonergen Systems erlauben sollte, wäre nicht geklärt, wie lange dieser Effekt anhält oder wie molekularbiologische Variablen, wie z.B. die Rezeptordichte, beeinflusst werden. Außerdem widerspricht ein fehlender oder gegensätzlicher Effekt der Tryptophan-Depletion auf die LAAEP nicht der Hypothese, daß die LAAEP ein valider Prädiktor für die SSRI-Response sei.

Insgesamt scheint der rechte primär akustische Cortex die von der Reizintensität stärker beeinflusste Seite zu sein. Dies korrespondiert mit Ergebnissen anderer Untersuchungen bezüglich der Reaktivität beider Hemisphären auf akustische Reizmodulationen. Daß der Seitenunterschied für den radialen Dipol nicht nachweisbar war, ist nicht überraschend, da dieser den primär akustischen Cortex nicht repräsentieren soll. Für die LORETA-Methode war ebenfalls kein Seitenunterschied festzustellen. Allerdings muß bedacht werden, daß bei den tangentialen Dipolen nur eine statistische Tendenz für die Subgruppe der Depressiven vorlag. Dies mag sicherlich an der geringen Fallzahl der untersuchten Gruppen liegen. Daher ist die gefundene Seitendifferenz nur insofern erwähnenswert, da sie die Ergebnisse anderer Untersuchungen bestätigt, d.h., daß

Veränderungen der LAAEP bei Veränderungen des zentralen serotonergen Systems in der rechten Hemisphäre möglicherweise empfindlicher dargestellt werden.

5.6 Unterschiede der GrandAverage-LAAEP bei Respondern, Nonrespondern und Gesunden

Die errechneten GrandAverage-Modelle sind „Summen-Evozierte-Potentiale“, wobei individuelle AEP-Segmente von sämtlichen Probanden einer Gruppe zusammengefasst wurden, also für die Gruppe der 15 Gesunden, 10 depressiven Responder und 5 depressiven Nonresponder. Ein GrandAverage-Modell von 32 gesunden Probanden wurde beispielsweise von Hegerl (1993) errechnet, um mit einer sehr geringen Restvarianz gegenüber den Oberflächenpotentialen das zugrunde liegende Dipol-Modell mit den beiden radialen und tangentialen Dipolen, welche im Bereich des primär und sekundär akustischen Cortex liegen, zu validieren.

Inwieweit sich aus diesen Gruppenmodellen richtungsweisende Tendenzen für das individuelle Verhalten der LAAEP nach der Gruppenzugehörigkeit ableiten lassen, ist unklar. Der Vorteil dieser Modelle ist ein wegen der hohen Segmentmittelungszahlen günstiges Signal-Rausch-Verhältnis, welches Dipolmodelle mit sehr niedriger Restvarianz zu errechnen ermöglicht.

Fest steht, daß die Ergebnisse in allen 3 Auswertungsverfahren die Tendenz der Individualdaten-Auswertung dieser Studie, aber auch beispielsweise die Ergebnisse einer Studie mit 29 depressiven Patienten (Gallinat 2000) bestätigt, wonach die Lautstärkeabhängigkeit für Citalopram-Responder höher ist als die der -Nonresponder, und die LAAEP der gesunden Probanden zwischen diesen beiden Gruppen angesiedelt ist.

Dasselbe Ergebnis fand sich in unseren GrandAverage-Modellen in allen drei Auswertungsverfahren (LAAEP des tangentialen Dipols, nach LORETA und der Auswertung der Skalpdaten), wobei die LAAEP des „gesunden“ GrandAverage-Modells eher näher bei der LAAEP des „Nonresponder“ GrandAverage-Modells lag. Dies ist insofern plausibel, da sowohl bei den gesunden als auch den depressiven SSRI-Nonrespondern von einer vergleichsweise normalen serotonergen Funktion und damit niedrigen LAAEP ausgegangen werden darf, hingegen bei den depressiven SSRI-Respondern mit einer serotonergen Dysfunktion von einer hohen LAAEP. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien bezüglich der Validität der LAAEP als serotonerger Indikator wird in der Diskussion der Individualergebnisse dieser Studie weiter unten dargestellt.

5.7 Unterschiede der LAAEP bei depressiven Respondern, Nonrespondern und Gesunden

Im Vergleich der LAAEP-Werte sämtlicher depressiver Patienten unabhängig der Citalopram-Response mit denen der gesunden Probanden fand sich kein signifikanter Unterschied. Nach weiterer Unterteilung der depressiven Gruppe in Responder und

Nonresponder fand sich ein statistischer Trend zu einer Rangfolgenbildung mit den höchsten LAAEP-Werten bei Respondern, gefolgt von gesunden Probanden und dann schließlich depressiven Nonrespondern. Diese Reihenfolge war schon bei dem GrandAverage-Modell-Vergleich zu finden. Zu diesem Ergebnis kam ebenfalls die Studie von Gallinat (2000) mit 29 depressiven Patienten und Kontrollen, bei der sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen drei Gruppen, nicht aber zwischen der Gesamtgruppe der depressiven und den gesunden Probanden fand. Die LAAEP-Werte der gesunden Kontrolle lagen näher bei den Werten der Nonresponder, also den Patienten mit einer hohen LAAEP und somit niedrigen serotonergen Aktivität, während bei der vorliegenden Untersuchung im GrandAverage-Modell die LAAEP der gesunden Kontrolle näher bei der des Nonresponder-Modells lag und bei den Individual-Daten je nach Auswertungsmethode keine eindeutige Tendenz der gesunden LAAEP-Werte zu eher hohen oder niedrigen Werten zu finden waren.

Die Feststellung der Arbeit von Gallinat (2000), daß die LAAEP-Werte von Gesunden ähnlich denen von Citalopram-respondierenden Depressiven eher groß sind und sich von denen depressiver Nonresponder unterscheiden, läßt sich schwer erklären. Eine eher niedrige LAAEP von Gesunden, wie sie bei unserem GrandAverage-Modell vorlag, würde der Vorstellung einer normalen serotonergen Funktion eher entsprechen.

Eine generelle Unterscheidung zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden anhand der LAAEP konnte im Gegensatz zu anderen psychiatrischen Krankheitsbildern nicht nachgewiesen werden. So zeichnete sich beispielsweise in einer Untersuchung von 25 schizophrenen Patienten eine erniedrigte LAAEP im Vergleich zu gesunden Probanden als Hinweis für eine erhöhte serotonerge Aktivität ab (Juckel 2003), während bei 15 Patientinnen mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung die LAAEP im Vergleich zu gesunden erhöht war. Dies wurde als ein in reduzierter serotonerger Aktivität begründeter Verlust an inhibitorischer Kontrolle der corticalen sensorischen Reizverarbeitung gedeutet (Norra 2003). Ein weiterer genereller LAAEP-Unterschied zu Gesunden wurde bei Substanzmissbrauch nachgewiesen, wie beispielsweise eine erhöhte LAAEP bei ehemaligen, jetzt abstinenten, Ecstasy-einnehmenden Personen. Die erhöhte LAAEP dieses Personenkreises wurde auf die neurotoxische Potenz der Substanz zurückgeführt, die langfristig eine verminderte Funktion des zentralen serotonergen Systems verursacht (Tuchtenhagen 2000). Für Alkohol wurde im akuten Intoxikationsstadium bei Abhängigen, aber auch nach mäßigem Alkoholkonsum bei ansonsten gesunden Probanden eine erniedrigte LAAEP nachgewiesen (Hegerl 1996).

Für die depressive Erkrankung ist dieser Gruppenunterschied, wie bereits in der erwähnten Studie von Gallinat (2000) und bei uns zu sehen, nicht nachweisbar. Als Erklärung hierfür läßt sich die multifaktorielle Genese der Depression und im speziellen die verursachenden Funktionsstörungen anderer monoaminерger Transmitter-Systeme bei einem Teil der depressiv Erkrankten als Erklärung finden. Dies läßt sich auch dadurch belegen, daß sich zwar kein Unterschied zwischen Gesunden und Depressiven finden läßt, sich aber wiederholt die Gruppe der Responder von der der Nonresponder auf eine SSRI-Behandlung signifikant trennen läßt (Mulert 2002, Gallinat 2000). Nicht nur bei der

Behandlung mit den verschiedenen SSRI, sondern auch bei der phasenprophylaktischen Behandlung mit Lithium ließen sich die Responder von den Nonrespondern anhand der LAAEP unterscheiden (Hegerl 1992). Bei 30 Patienten mit einer uni- oder bipolar affektiven Störung waren die mit einer hohen LAAEP, d.h. niedrigen serotonergen Aktivität, unter der Behandlung mit Lithium im Zeitraum von 3 Jahren weniger anfällig für eine erneute Hospitalisierung (Juckel 2004). Berücksichtigt werden muß aber, daß zumindest für die Intensitätsabhängigkeit visuell evozierter Potentiale in der Vergangenheit Unterschiede für depressive und gesunde Probanden unabhängig einer Beeinflussung des serotonergen Systems gefunden wurden (Buchsbaum 1971, 1975). Diese ließen sich aber bisher für die akustische Modalität nach dem von uns verwendeten Paradigma nicht replizieren.

5.8 Korrelation der LAAEP mit klinischen Rating-Skalen

Die Ausgangswerte von den Fremdratingverfahren (Hamilton-Depressions-Rating-Skala und Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala) und dem Beck-Depressions-Inventar zeigten keinen Zusammenhang zu der Höhe der LAAEP. In der Studie von Gallinat (2000) wurde zwar nicht zu den HAMD-Baseline-Werten, wohl aber zu den Baseline-Werten der Clinical-Global-Impression-Skala eine tendenzielle negative Korrelation mit der Ausgangs-LAAEP gefunden. Diese negative Korrelation dürfte eigentlich nur gefunden werden, wenn zufälligerweise in der untersuchten Stichprobe bei der Mehrzahl ätiologisch eine serotonerge Dysfunktion vorliegt und somit eine niedrige LAAEP hohe Depressions-Skala-Werte erklärt. Der Anteil der Stichprobe, bei dem keine serotonerge Dysfunktion vorliegt, könnte trotz hoher LAAEP-Werte eine schwere Depression haben und die Korrelation mindern oder aufheben.

Unabhängig vom Ausgangswert, läßt sich bei depressiven Patienten mit einer hohen LAAEP eine Response unter Behandlung mit einem SSRI/Citalopram erwarten, so daß ein positiver Zusammenhang zwischen der Baseline-LAAEP und der Besserung in den Rating-Skalen entsprechend der Responseausprägung zu finden sein sollte. Diesen konnten wir auch eindrücklich nachweisen. Sowohl für die absolute Besserung des HAMD mit der LORETA-Auswertung, die prozentuale Besserung der Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala mit der LAAEP des tangentialen Dipols und den Skalp-Daten, sowie die absolute Besserung der BRMS mit der LAAEP des tangentialen Dipols und nach der LORETA-Methode war eine positive Korrelation festzustellen.

Während die hemisphärengetrennte Untersuchung beim tangentialen Dipol neben den Mittelwerten signifikante positive Korrelationen für die rechte Seite, nicht aber linke Seite feststellen konnte, was den in Kapitel 5.5 beschriebenen Beobachtungen (Juckel 2003, Dierks 1999) entspricht, war nach der LORETA-Methode neben dem Mittelwert beider Seiten nur für die linke Seite diese positive Korrelation feststellen. Dieses Ergebnis läßt sich nicht leicht erklären, möglicherweise spielt für die LORETA-Methode die Tatsache eine Rolle, daß wir linkshemisphärisch ein wesentlich größeres Cortexareal, das wir nach Befunden der funktionellen MRT-Bildgebung gewählt hatten (Penhune 1996),

berücksichtigen. In jedem Fall spiegelt es wieder, daß beide Methoden die Potenz besitzen, eine valide Aussage über das serotonerge System abzugeben, auch wenn durch die beiden Auswerteverfahren die verschiedenen Cortexareale unterschiedlich stark zur Geltung kommen und so im großen und ganzen übereinstimmende, sich in Einzelfällen aber widersprechende, Ergebnisse gefunden werden können.

5.9 Einfluß der Behandlung mit Citalopram auf die LAAEP

Da eine hohe Ausgangs-LAAEP als Hinweis für eine niedrige serotonerge Aktivität gilt, wäre unter der Therapie mit einem SSRI eine Abnahme der LAAEP als Zeichen der Normalisierung der serotonergen Funktion zu erwarten.

Betrachtet man die Gesamtgruppe der depressiven Patienten in der vorliegenden Untersuchung, ändert sich die LAAEP nach SSRI-Behandlung nicht-signifikant. Trennt man die Gruppe in Responder und Nonresponder nach dem HAMD auf, läßt sich ein leichter statistischer Trend in der Änderung der LAAEP nach der LORETA-Methode erkennen. Dieser entspricht allerdings nicht den Erwartungen einer Abnahme der LAAEP bei den Respondern, sondern lediglich in einer unwesentlichen Zunahme gegenüber einer deutlicheren Zunahme der LAAEP bei den Nonrespondern.

Ein erwartetes Ergebnis findet man, wenn man die depressiven Patienten in zwei Gruppen mit einer hohen und einer niedrigen Baseline-LAAEP einteilt. Hier ist nur bei der Gruppe mit der hohen Baseline-LAAEP mit einer Änderung der LAAEP-Werte unter der Behandlung mit Citalopram zu rechnen, da bei dieser Gruppe die serotonerge Aktivität niedrig sein soll. Diese Beobachtung konnte die vorliegende Untersuchung bestätigen. Sowohl bei der Einteilung der Gruppen nach dem medianen Ausgangs-LAAEP-Wert des tangentialen Dipols als auch der Skalp-Daten ließ sich ein signifikanter Gruppenunterschied im Sinne einer Abnahme der LAAEP-Werte bei der Gruppe mit hohen Ausgangs-LAAEP-Werten feststellen. Dies spricht für eine mit unserer Methode feststellbare Modulation des serotonergen System bei einer antidepressiven SSRI-Behandlung.

Diese Änderung in der Intensitätsabhängigkeit konnte bereits mehrfach, aber nicht regelmäßig bei medikamentöser Beeinflussung der serotonergen Systems bestätigt werden. Bei Paige (1994) wurde ein Gruppenunterschied in der Intensitätsabhängigkeit der P2-Amplitude bei Respondern und Nonrespondern vor einer antidepressiven (nicht selektiv serotoninagonistischen) Behandlung festgestellt, die nach der Behandlung nicht mehr nachweisbar war, was für eine Angleichung der serotonergen Funktionsniveaus beider Gruppen spricht.

Insbesondere für die Intensitätsabhängigkeit von visuell evozierten Potentialen wurde sowohl eine Erhöhung bei Patienten mit psychiatrischen Krankheiten, die mit einer niedrigen serotonergen Aktivität assoziiert sind, gefunden, als auch eine Normalisierung unter der Behandlung mit Serotoninagonisten (von Knorrning 1980, 1981; Hubbard 1981; Buchsbaum 1971). Bei diesen Versuchsanordnungen wird unterschieden zwischen einer verstärkten oder reduzierten VEP-Antwort bei zunehmender Reizstärke. Auch bei

gesunden Probanden konnte eine Modulation der Intensitätsabhängigkeit der VEP unter Verabreichung von dem nicht serotoninselektiven Imipramin bzw. serotoninselektiven Zimelidin beobachtet (von Knorring 1982).

Die Untersuchung von Gallinat (2000) mit einem ähnlichen Studiendesign wie bei der vorliegenden Untersuchung konnte keinen Behandlungseffekt auf die LAAEP-Werte nach vierwöchiger Behandlung nachweisen, wobei keine detaillierte Beschreibung von untersuchten Subgruppen vorliegt, aber wohl keine Gruppentrennung nach der Höhe der Ausgangs-LAAEP untersucht wurde. Für den fehlenden Einfluß auf eine Veränderungen der LAAEP werden im wesentliche zwei Argumente genannt: Erstens könnte eine Besserung der depressiven Symptomatik zu einer verbesserten Aufmerksamkeit führen, welche an sich mit einer erhöhten LAAEP assoziiert ist und so den LAAEP-reduzierenden Effekt einer sich normalisierenden serotonergen Funktion egalisiert (Lukas 1985, Woldorff 1987). Zweitens könnte ein vierwöchiger Behandlungszeitraum zu kurz für einen messbaren Effekt auf die LAAEP sein. Dies wird tierexperimentiell bestätigt: bei Meerschweinchen läßt sich nach dreiwöchiger Verabreichung eines SSRI keine signifikante Änderung der Serotonin-Ausschüttung im frontoorbitalen Cortex nachweisen, wohl aber nach 8 Wochen (el Mansari 1995).

Nach den Ergebnissen unserer Untersuchung läßt sich unter SSRI-Behandlung bereits nach 4 Wochen eine Abnahme der LAAEP bei depressiven Patienten mit hoher Ausgangs-LAAEP und damit zu erwartender Response auf die SSRI-Behandlung feststellen.

5.10 Prädiktion der Response durch die LAAEP

Ein Ziel der Untersuchung war die Validierung LAAEP als Prädiktor der SSRI-Therapie-Response unter Berücksichtigung der neuen Methode nach LORETA.

Dies ließ sich durch signifikante Unterschiede in der LAAEP zwischen den Respondern und Nonrespondern sowohl für die Lautstärkeabhängigkeit des tangentialen Dipols, als auch für die LORETA-Methode feststellen, wobei hier sogar der Gruppenunterschied für die LAAEP jeder einzelnen Hemisphäre zu finden war. In der Auswertung der Oberflächendaten für die Elektrode Cz gegen die verbundenen Mastoide war kein Gruppenunterschied zu finden, allerdings waren auch hier die Werte der Responder in der Regel höher angesiedelt (siehe Abbildung 22).

Hinweise für die LAAEP als zentralen serotonergen Marker wurden vielfach genannt (u.a. Kapitel 1.4.4, 5.7, 5.8, 5.9). Die spezielle Verwendung als Therapie-Prädiktor einer serotonergen Medikation diente vielfach als Grundlage der Untersuchung. Zuletzt bei Gallinat (2000) wurde bei allerdings uneinheitlicher Medikation mit verschiedenen SSRI (Paroxetin, Sertralin, Citalopram) die Gruppe der Responder und Nonresponder mit einer unserer Untersuchung vergleichbaren Irrtumswahrscheinlichkeit unterschieden. Diese Unterscheidung gelang mit der LAAEP des tangentialen Dipols, die ebenfalls untersuchte LAAEP der Oberflächenelektrode Cz gegen die verbundenen Mastoide konnte die beiden Gruppen ähnlich wie bei uns nicht trennen. Die LORETA-Methode ist neu und wurde

bisher erst einmal bei den depressiven Patienten der vorliegenden Untersuchung beschrieben (Mulert 2002).

Allgemein kann die LAAEP inzwischen mit den vielfachen Bestätigungen als reliabler Parameter für eine erwartete SSRI-Response gelten. Weitere Studien, die den prädiktiven Wert der Intensitätsabhängigkeit der AEP bezüglich Medikationseinflüssen untersuchen, stellen bei Kindern mit Aufmerksamkeits- und Lesestörungen, die eine hohe Intensitätsabhängigkeit besitzen, eine stärkere Response bzw. geringere benötigte Tagesdosen bei der Behandlung mit Methylphenidate fest (Dykman 1983). Ein ähnlicher Zusammenhang ist bei der Therapie von autistischen Kindern mit Fenfluramin zu finden (Bruneau 1989). Der phasenprophylaktische Effekt einer Lithium Behandlung wies ebenfalls mehrfach repliziert einen Zusammenhang zu einer hohen LAAEP auf (Hegerl 1987, 1992, Juckel 2004). Ähnliches fand sich für späte visuell evozierte Potentiale (Buchsbaum 1971). Weitere Therapieprädiktionen und Zusammenhänge zu verschiedenen psychiatrischen Krankheiten wie Schizophrenie, Borderline-Persönlichkeitsstörung oder Substanzmißbrauch wurden in Kapitel 5.8 genannt.

Mit den angeführten Studien und dem Ergebnis unserer Untersuchung wurde der prädiktive Wert der LAAEP, eine individuelle Aussage über die zu erwartende Therapieresponse einer SSRI-Behandlung zu geben, vielfach belegt. Da die untersuchten Krankheitsbilder nach den heute bestehenden pathophysiologischen Vorstellungen zumindest im Wesentlichen durch eine Fehlfunktion des serotonergen Systems mitverursacht sind, läßt sich indirekt auf den Zusammenhang zwischen serotonergen System und der LAAEP schließen. Unterstützt wird diese Vorstellung durch die Beeinflussung der LAAEP durch serotonerge Medikamente bzw. die Wirksamkeit von serotonergen Medikamenten durch die LAAEP. Kritisch äußert sich dazu eine Arbeit von Dierks (1999). Dort findet sich unter Tryptophan-Depletion eine Minderung der Lautstärkeabhängigkeit entgegen der erwarteten Zunahme, zu welcher ein Entleerung der Tryptophan-Speicher und damit Abnahme der serotonergen Aktivität führen sollte. Dieser Kritik läßt sich entgegen, daß der Tryptophan-Depletions-Test ebenfalls methodische Mängel aufweist und sein Aussagewert über das zentrale serotonerge System umstritten ist (siehe dazu Kapitel 5.5).

Eine Klärung, inwieweit die LAAEP selektiv das serotonerge System widerspiegelt und wie andere Faktoren diese beeinflussen, muß offen bleiben. Die Hinweise, den die LAAEP des tangentialen Dipols und auch nach der Auswertungsmethode mit LORETA bezüglich einer Therapieresponse auf eine SSRI-Behandlung (und auch verschiedene andere serotonerge Repräsentatoren) liefert, belegen inzwischen nachdrücklich ihre Reliabilität und Tauglichkeit im praktischen Einsatz.

5.11 Korrelation der unterschiedlichen Auswerteverfahren untereinander

Während die LAAEP-Bestimmungsmethode mittels BESA (tangentialer Dipol) und LORETA jeweils eine signifikante Trennung in SSRI-Responder und -Nonresponder zuließ, war dies bei der direkten Auswertung der Skalp-Daten für die Ableitung Cz gegen

die verbundenen Mastoide nicht möglich. Die LORETA-Methode zeigte statistisch eine etwas bessere Trennfähigkeit als die BESA-Methode. Dennoch ist auffällig, daß zwischen diesen beiden Methoden keine signifikante Korrelation der individuellen LAAEP-Werte findet, betrachtet man sämtliche untersuchte Probanden, also Gesunde und Probanden gemeinsam. Diese findet sich nur für die BESA-Auswertung (mittlerer tangentialer Dipol) und der LAAEP der Skalp-Daten hochsignifikant, obwohl letztere Methode als einzige keine signifikante Aussage über die Response ermöglichte.

Vergleicht man die individuellen Daten der verschiedenen Auswertungen miteinander, indem man die Probanden analog den 10 SSRI-Respondern und 5 Nonrespondern in 10 Patienten mit hoher und 5 mit niedriger LAAEP einteilt, fielen sämtliche Probanden nach der BESA- und der LORETA-Auswertung in die selbe Gruppe. Für 13 von 15 Patienten galt hier, daß die Zugehörigkeit zur „hohen LAAEP-Gruppe“ mit der Zugehörigkeit zur „Responder-Gruppe“ bzw. die Zugehörigkeit zur „niedrigen LAAEP-Gruppe“ zur „Nonresponer-Gruppe“ übereinstimmte. Bei der Zuordnung nach der Skalp-LAAEP fielen nur 12 von 15 in dieselbe „LAAEP“-Gruppe wie nach der BESA- bzw. LORETA-Methode, immerhin entsprachen aber auch hier 11 von 15 Zuordnungen der erwarteten „Response-Gruppe“ (Tabelle 26). Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß qualitative Aussagen, also eine tendenziell hohe oder tiefe LAAEP, durch jede der Methoden mehr oder weniger verlässlich zu treffen sind. Die absolute Höhe der LAAEP unterscheidet sich aber doch bemerkenswert je nach Methode, so daß die einzelnen Probanden unterschiedliche Ränge innerhalb der Gruppe einnehmen und quantitative Aussagen nicht zuverlässig sind. Da sämtliche Methoden von denselben Rohdaten ausgehen, müssen die unterschiedlichen Ergebnisse im mathematischen Algorithmus der Methoden begründet sein.

Obwohl die Skalp-Methode für die Einteilung Response oder Nonresponse am wenigsten präzise war, stellte sich ein engerer Zusammenhang zu der LAAEP des tangentialen Dipols dar. Daher ist zu vermuten, daß auch die Oberflächen-Daten eine, wenn auch weniger genaue als die mit den anderen Methoden ermittelte, Aussage, über die zu erwartende Therapie-Response treffen kann. Der Grund der geringeren Aussagekraft könnte in den stärkeren Einflüssen anderer Teilkomponenten der späten evozierten Potentiale liegen, die in den primär akustischen Cortex benachbarten Rindenarealen liegen und wenige durch das zentrale serotonerge System beeinflusst werden. Diese stellen sich ebenfalls in an den Oberflächenelektroden abgeleiteten Potentialschwankungen dar und überlagern die eigentliche N1/P2-Komponente des primär akustischen Cortex. Diese Einflüsse werden möglicherweise bei der BESA-Auswertungsmethode durch die Trennung von der radialen Dipol-Komponente bzw. bei der LORETA-Methode durch Berechnung der Stromdichteverteilung im primär akustischen Cortex weitgehend reduziert. Für die Auswertung der Skalp-Daten muß allerdings angeführt werden, daß nur die LAAEP für den Kanal Cz mit der Referenz der verbundenen Mastoid-Elektroden untersucht wurde, andere Verschaltungen oder Elektrodenpositionen den primär akustischen Cortex aber eventuell besser erfassen könnten.

Tabelle 26: Trennung in die 10 Patienten mit hoher versus 5 mit niedriger LAAEP nach den verschiedenen Auswerteverfahren im Vergleich zu der tatsächlichen Response auf die Citalopram-Medikation

	LAAEP tangentialer Dipol	LAAEP LORETA (Mitte)	LAAEP Skalp (Cz gegen A1-A2)	Tatsächliche Response
Proband 1	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 2	Niedrige LAAEP	Niedrige LAAEP	Niedrige LAAEP	Nonresponder
Proband 3	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 4	Niedrige LAAEP	Niedrige LAAEP	<i>Hohe LAAEP</i>	Nonresponder
Proband 5	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 6	Niedrige LAAEP	Niedrige LAAEP	Niedrige LAAEP	Nonresponder
Proband 7	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 8	<i>Hohe LAAEP</i>	<i>Hohe LAAEP</i>	Niedrige LAAEP	Nonresponder
Proband 9	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 10	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	<i>Niedrige LAAEP</i>	Responder
Proband 11	Niedrige LAAEP	Niedrige LAAEP	<i>Hohe LAAEP</i>	Nonresponder
Proband 12	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 13	<i>Niedrige LAAEP</i>	<i>Niedrige LAAEP</i>	<i>Niedrige LAAEP</i>	Responder
Proband 14	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder
Proband 15	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Hohe LAAEP	Responder

Unklar bleibt die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der LORETA- und BESA-Methode, die beide eine gute Trennung von Respondern und Nonrespondern erlaubten, untereinander aber nichtsignifikant korrelierten ($r=0,4$).

Wenn davon ausgegangen wird, daß beide Methoden den primär akustischen Cortex mit einer gewissen Selektivität erfassen, sollten die Entsprechungen zumindest größer sein, als zu der unselektiven Erfassung der Skalp-LAAEP.

Ein möglicher Grund liegt darin, daß im Standard N1/P2-Dipol-Modell der tangential Dipol den nach oben gelegenen Cortexanteile des Temporallappens repräsentiert, während der radiale Dipol mehr die nach lateralen oberflächlichen Anteile des Temporallappens repräsentiert (Scherg 1985). Da große Teile der oberen Temporallappenanteile (siehe Abbildung Kapitel 1.4.2) aber nicht zum primär akustischen Cortex gehören, könnte das Dipolmodell andere durch die akustischen Reize evozierten Potential-Komponenten miterfassen, die außerhalb des primär akustischen Cortex liegen. Die LORETA-Methode dürfte mit ihrer an einer mittels fMRI entwickelten Wahrscheinlichkeitskarte des primär akustischen Cortex, diesen selektiver erfassen und erliegt auch nicht der prinzipiellen Kritik, die an der Schädeloberfläche abgeleiteten EEG-Daten mit einer unterschiedlichen Restvarianz zu erklären (Pascual-Marqui 1994, 1999).

Für die BESA-Methode ist außerdem nicht zu klären, ob ein bestimmter Anteil der Restvarianz Aktivität im primär akustischen Cortex widerspiegelt. Allerdings gilt für die LORETA-Methode einschränkend, daß auch sie nur eine relative grobe Auflösung besitzt (im Vergleich zur Auflösung der Talairach-Koordinaten 7:1; Talairach 1988) und die Vermessung anhand eines Standard-Modells des primär akustischen Cortex durchgeführt wird, welcher möglicherweise individuellen Unterschieden in der Lokalisation nicht gerecht wird. Die BESA-Methode versucht immerhin die Anpassung an individuell verschiedene Lokalisationen des tangentialen Dipols, wenn auch diese Anpassung an der Annäherung an eine möglichst geringe Restvarianz orientiert ist und nicht an den tatsächlichen individuellen anatomischen Varianten. Ein möglicher Ausweg an eine selektivere Darstellung, die insbesondere für die LORETA-Methode große Vorteile bieten könnte, wäre die Orientierung an individuellen anatomischen Landmarken, die beispielsweise mittels der funktionellen MRT-Bildgebung vorher bestimmt wurden (Lantz 2001). Da eine unterschiedliche Lautstärkeabhängigkeit zwischen primär und sekundär akustischen Cortexarealen auch in der funktionellen MRT-Bildgebung zu finden ist (Brechmann 2001), könnte dies auch für die BESA-Methode von Nutzen sein, indem sie nicht nur den tangentialen Dipol sondern auch den radialen Dipol in die entsprechende individuelle Koordinaten des primär bzw. sekundär akustischen Cortex setzt. Allerdings dürften die damit erhaltenen Restvarianzen eher schlechter sein als die nach dem üblichen (eine optimal geringe Restvarianz anstrebenden) Lokalisationsalgorithmus von BESA. Obwohl von der Anpassung an individuelle fMRI-Daten eine methodologische Verbesserung zu erwarten ist, erscheint sie unter dem praktischen Aspekt des großen apparativen Kosten- und Zeitaufwands für die klinische Praxis eher untauglich. Insbesondere die noch experimentellen synchronen fMRI-EEG-Aufzeichnungen sind für den Probanden sehr unkomfortabel, zeitaufwendig und nicht selten klaustrophobisch besetzte Situationen, so daß gerade für psychiatrische Patienten Probleme zu erwarten wären.

Letztendlich zeigen unsere Ergebnisse, daß sowohl die Auswertungsmethode nach BESA, als auch LORETA fähige Werkzeuge zur Unterscheidung der SSRI-Responder von den Nonrespondern sind. Leichte statistische Vorteile bei dieser kleinen Stichprobe liegen bei LORETA-Methode. Vom Auswertungsaufwand sind beide Methoden vergleichbar, wobei bei beiden Methoden durch einfache EDV-gestützte Automatisierungsschritte dieser Aufwand reduziert werden könnte. Die LORETA-Methode dürfte insofern Vorteile besitzen, daß sie als kostenfreie Software und ihrer Kompatibilität zur intrakraniellen Schichtbildgebung von verschiedenen Arbeitsgruppen zunehmend genutzt wird und wohl auf die Dauer gesehen weitere Verbreitung als die Dipolquellenanalyse finden dürfte. Zudem ist mit der Entwicklung neuerer LORETA-Versionen (sLORETA; Pascual-Marqui 2002), die eine noch genauere Lokalisation erlauben sollen, mit einem weiteren Vormarsch dieser Methode in vielen Bereichen zu rechnen.

6. Zusammenfassung

Die Depression spielt als eine der häufigsten psychischen Erkrankungen eine herausragende Rolle in der medizinischen Praxis und klinischen Versorgung. Als ein wesentlicher pathogenetischer Faktor wird eine serotonerge Dysfunktion angenommen. Eine medikamentöse Behandlung der Depression wird bei schweren Verläufen empfohlen, bei früherem Nichtansprechen auf eine Psychotherapie auch bei leichteren Verläufen. Neben trizyklischen Antidepressiva und selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern sind SSRI Medikamente der ersten Wahl. Eine Nonresponse auf das erstverordnete Medikament bei bis zu 30% der Fälle macht einen Wechsel der Wirkstoffgruppe notwendig. Bei den SSRI mag ein Grund für die Nonresponse sein, daß die serotonerge Dysfunktion in diesen Fällen nur eine untergeordnete pathogenetische Rolle spielt.

Ein messbarer Parameter zur Einschätzung der serotonergen Dysfunktion und damit zur zu erwarteten Response auf SSRI wäre daher wünschenswert.

Ein inzwischen gut untersuchter und validierter Parameter für die zu erwartende SSRI-Response ist die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente akustisch evozierter Potentiale (LAAEP). Eine hohe Lautstärkeabhängigkeit soll ein indirekter Hinweis für eine niedrige serotonerge Neurotransmission sein und dürfte bei depressiven Patienten eine gute Response auf SSRI versprechen. Tierexperimentiell und durch Korrelation der LAAEP zu psychiatrischen Erkrankungen, Persönlichkeitsmerkmalen und Medikamentenwirkungen ließ sich der Zusammenhang zwischen LAAEP und serotonerem System in bisherigen Untersuchungen gut belegen.

Als etablierte Methode der LAAEP-Bestimmung galt bisher die Dipolquellenanalyse mittels BESA, die eine selektivere Messung im primär akustischen Cortex erlaubte, der mit seiner dichten serotonergen Innervation das serotonerge System am besten repräsentiert. Eine hier neu eingeführte Methode, nämlich die Auswertung mit LORETA, soll ebenfalls eine selektive Auswertung im primär akustischen Cortex ermöglichen.

Ziel dieser Arbeit war also die Verlässlichkeit der LAAEP als Prädiktor auf die Citalopram-Therapie-Response bei depressiven Patienten zu überprüfen und insbesondere einen Vergleich zwischen den etablierten Methoden der LAAEP-Bestimmung (Oberflächen-Daten und BESA) und der neuen LORETA-Methode durchzuführen.

Wie schon in anderen Studien konnten wir keinen Unterschied in der LAAEP zwischen gesunden Probanden und der Gruppe sämtlicher depressiver Patienten sehen. Da zumindest bei den Nonrespondern wohl die serotonerge Funktionsstörung untergeordnet oder nicht vorhanden ist, ist in dieser Gruppe auch kein Unterschied in der LAAEP zu erwarten.

Ein Unterschied der LAAEP fand sich erst in der getrennten Betrachtung der gesunden Probanden, der depressiven SSRI-Responder mit der erwarteten serotonergen Funktionsstörung und der depressiven Nonresponder, bei denen eine andere Ätiologie im Vordergrund stehen dürfte. Hier zeigte sich nämlich, daß die LAAEP von SSRI-respondierenden Patienten deutlich höhere Werte als von gesunden Probanden ergibt.

Die LAAEP der depressiven Nonrespondern war durchschnittlich am niedrigsten, auch geringer als bei den gesunden Probanden. Entsprechend der Hypothese einer hohen zentralen serotonergen Aktivität bei niedriger LAAEP, erwies sich bei dieser Gruppe die SSRI-Behandlung auch als unwirksam.

Der Zusammenhang zwischen LAAEP und serotonerger Funktion spiegelt sich auch in der positiven Korrelation zwischen einem hohen LAAEP-Ausgangswert und der klinischen Besserung in den Rating-Skalen unter der Citalopram-Behandlung wieder.

Die Behandlung mit einem SSRI selbst hatte in unserer Untersuchung nach 4 Wochen einen signifikanten Effekt auf die Patienten mit einem hohen Ausgangs-LAAEP im Sinne einer Abnahme der LAAEP. Dies könnte für eine Normalisierung der zuvor reduzierten serotonergen Aktivität sprechen. Bei Patienten mit einer niedrigen Ausgangs-LAAEP wurden keine nachweislichen Effekte auf die LAAEP beobachtet, was den Erwartungen bei einer nicht-gestörten serotonergen Funktion entsprach.

Im methodischen Vergleich konnte sich weder die Auswertung mit BESA noch mit LORETA eindeutige Vorteile verschaffen. Beide Methoden versprechen ja eine selektive Darstellung der hirnelektrischen Aktivität in bestimmten Hirnregionen, in unserem Falle im primär akustischen Cortex. Sowohl die BESA als auch die LORETA-Methode vermochten eine signifikante Trennung der SSRI-Responder von den Nonrespondern vorzunehmen. Der LORETA-Methode gelang dies mit einer etwas geringeren Irrtumswahrscheinlichkeit, so daß eine Auswertung auf diesem Wege zumindest vergleichbar reliable Ergebnisse liefern dürfte.

Die in dieser Arbeit dargestellten Zusammenhänge der LAAEP mit verschiedenen Aspekten der depressiven Erkrankung und ihrer antidepressiven Behandlung erhärten wie bereits vielfach vorher, daß dieser Parameter als indirekter Indikator für das zentrale serotonerge System eine wichtige Rolle einnimmt, und der Zusammenhang in der serotonergen Innervation des primär akustischen Cortex liegt.

Die apparativen Voraussetzungen und die für den klinischen Alltag noch zu aufwendige Methode der Auswertung stehen der Verbreitung der LAAEP als praktische Therapieentscheidungshilfe im Wege. Auch stehen noch viele Fragen offen, z.B. welche Medikamentengruppe am vielversprechendsten ist, sollte nach der LAAEP keine Therapie-Response auf ein SSRI zu erwarten sein. Ob dann eine Therapie mit einem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, z.B. Reboxetin, Erfolg verspricht, ist beispielsweise Ziel der Studie, aus der die mit Citalopram behandelte Stichprobe dieser Arbeit entnommen wurde. Eine weitere offene Frage ist, ob eine der Auswerte-Methoden einen eindeutigen Vorteil bietet und ob sich die Auswertungs-Methoden noch weiter verfeinern lassen, z.B. mit bildgebenden Verfahren (fMRI). Zuletzt sind von vielen denkbaren Einflussfaktoren auf die LAAEP nur wenige untersucht und weitere Zusammenhänge zu anderen psychiatrischen oder neurologischen Krankheitsbildern sind ebenfalls denkbar.

Diese Fragen und die bisherigen ermutigenden Ergebnisse sollten Anlaß dazu geben, weitere Kenntnisse über dieses Gebiet der klinischen Neurophysiologie zu sammeln.

7. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Hegerl danke ich für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit, die Ermöglichung in seiner Abteilung zu arbeiten, in der er ein angenehmes, motivierendes und anregendes Umfeld geschaffen hat, und die Unterstützung bei der Arbeit.

Des weiteren möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung danken, von ärztlicher Seite Dr. O. Pogarell, Dr. G. Juckel, Dr. C. Mulert für die Hilfe bei fachlichen und technischen Fragen, Dr. F. Müller-Siecheneder für die klinische Betreuung der Patienten, Jörg Kunz für Hilfe bei Computer-technischen Problemen und Dr. R. Mergl bei Fragen der Statistik, allen medizinisch-technischen Assistentinnen für die Hilfe bei der experimentellen Durchführung, besonders meiner Lebensgefährtin Claudia Dzsida für ihre besondere Unterstützung in allen Bereichen und ihre Geduld.

Mein weiterer besonderer Dank gilt Doris Rupp, deren enge Kooperation vieles erleichtert und Freude bereitet hat.

Nicht vergessen möchte ich meine Familie, meine Eltern und meine Schwester für die Hilfe in allen Lebenslagen und ihnen dafür danken.

8. Literaturverzeichnis

Aghajanian GK, Sprouse JS, Rasmussen K (1987) Physiology of the midbrain serotonin system. In *Psychopharmacology: The third generation of progress*, Meltzer HY (eds.), New York (Ravens press): 141-149.

Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB (1993) Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 197-202.

Aizenstein ML, Scavone C (1984) The urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid does not reflect brain levels of this metabolite of 5-hydroxytryptamine. *Braz J Med Biol Res* 17: 323-7.

Albert R, Merz A, Schubert J, Ebert D (1998) Schlafentzug und anschließende Schlafphasenvorverlagerung stabilisiert den positiven Schlafentzugseffekt bei depressiven Episoden. *Nervenarzt* 69: 66-69.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC (1996) Recovery in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 53: 305-12.

Alfieri AB, Cubeddu LX (1994) Effects of inhibition of serotonin synthesis on 5-hydroxyindoleacetic acid excretion, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 34: 153-7.

Anderson IM, Tomenson BM (1995) Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *BMJ* 310: 1433-38.

Angst J (1980) Verlauf von unipolaren depressiven, bipolar manisch depressiven und schizoaffektiven Störungen. Ergebnisse einer prospektiven Längsschnittstudie. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 48: 3-30.

Angst J (1995) The epidemiology of depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 5: 95-8.

Angst J, Kupfer DJ, Rosenbaum JF (1996) Recovery from depression: risk or reality? *Acta Psychiatr Scand* 93: 413-9.

Angst J (1997) Epidemiology of depression. In: Honig A, Van Praag HM (eds.) *Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chicester 17-30.

Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lepine JM, Mendlewicz J, Tylee A (2002) Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European Depres I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 201-9.

Arolt V, Driessen M, Dilling H (1997) Psychische Störungen bei Patienten im Allgemeinkrankenhaus. *Dtsch Ärztebl* 94:3-8.

Ahveninen J, Kahkonen S, Pennanen S, Liesivuori J, Ilmoniemi RJ, Jaaskelainen IP (2002) Tryptophan depletion effects on EEG and MEG responses suggest serotonergic modulation of auditory involuntary attention in humans. *Neuroimage* 16: 1052-61.

Azmitia EC, Whittaker-Azmitia PM (1997) Development and adult plasticity of serotonergic neurons and their target cells. In: Uvnäs B (eds.), Springer (Berlin) *Handbook of Exptl Pharmacol* 129: 1-39.

Baillet S, Mosher JC, Leahy RM (2001) Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine* 18: 14-30.

Basar E, Basar-Eroglu C, Rosen B, Schutt A (1984) A new approach to endogenous event-related potentials in man: relation between EEG and P300-wave. *Int J Neurosci* 24: 1-21.

Baumgartner A (1993) Schilddrüsenhormone und depressive Erkrankungen - Kritische Übersicht und Perspektiven. Teil 1: Klinik. *Nervenarzt* 64: 1-10.

Baumgartner HG, Grozdanovic Z (1997) Anatomy of central serotonergic projection system. In: Uvnäs B (eds.), Springer (Berlin) *Handbook of Exptl Pharmacol* 129: 41-9.

Bech P, Rafaelsen OJ (1980) The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale. *Acta Psychiatr Scand* 62: 128-31.

Bech P, Cialdella P (1992) Citalopram in depression - meta-analysis of intended and unintended effects. *Int Clin Psychopharmacol* 6: 45-54.

Bech P (1995) The Bech, Hamilton and Zung scales for mood disorders: Screening and listening. A twenty years update with reference to DSM-IV and ICD-10. Springer (Berlin).

Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol* 8: 77-100.

Beckmann H (1978) Biochemische Grundlagen der endogenen Depression. *Der Nervenarzt* 49: 557-68.

Berg P, Scherg M (1994) Handbook: BESA, Brain Electrical Source Analysis. Vol 2.1. MEGIS-MEG-EEG-IMAG-ING-SOFTWARE (München).

Bickel H, Cooper B, Wancata J (1993) Psychische Erkrankungen von älteren Allgemeinkrankenhauspatienten: Häufigkeit und Langzeitprognose. *Nervenarzt* 64: 53-61.

Bielski RJ, Friedel RO (1976) Prediction of tricyclic antidepressant response: a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1479-89.

Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA (1994) The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 151: 979-86.

Blennow K, Wallin A, Gottfries CG, Mansson JE, Svennerholm L (1993) Concentration gradients for monoamine metabolites in lumbar cerebrospinal fluid. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect 5*: 5-15.

Bogner HR, Gallo JJ (2004) Are higher rates of depression in women accounted for by differential symptom reporting. *Soc Psychiatry Epidemiol* 39: 126-32.

Brancucci A, San Martini P (2003) Hemispheric asymmetries in the perception of rapid (timbral) and slow (nontimbral) amplitude fluctuations of complex tones. *Neuropsychology* 17: 451-7.

Brazier MAB (1949) A study of electrical fields at the surface of the head. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 2: 38-52.

Brechmann A, Scheich H (2001) Sound-level-representation of frequency-modulations (FM) in human auditory cortex. *Neuroimage* 13: 866.

Bruneau N, Barthelemy C, Roux S, Jouve J, Lelord G (1989) Auditory evoked potential modifications according to clinical and biochemical responsiveness to fenfluramine treatment in children with autistic behaviour. *Neuropsychobiology* 21: 48-52.

Buchsbaum M, Pfefferbaum A (1971) Individual differences in stimulus intensity response. *Psychophysiology* 8: 600-11.

Buchsbaum M, Goodwin F, Murphy D, Borge G (1971) AEP in affective disorders. *Am J Psychiatry* 128: 19-25.

Buchsbaum M (1975) Average evoked response augmenting/reducing in schizophrenia and affective disorders. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 54: 129-42.

Burnet PWJ, Michelson D; Smith MA, Gold PW, Sternberg EM (1994) The effect of chronic imipramine administration on the densities of 5-HT_{1A}- und 5-HT₂ receptors and the abundancies of 5-HT receptor and transporter mRNA in the cortex, hippocampus and dorsal raphe of three strains of rat. *Brain Res* 638: 311-24.

Cameron OG, Abelson JL, Young EA (2004) Anxious and depressive disorders and their comorbidity: effect on central nervous system noradrenergic function. *Biol Psychiatry* 56: 875-83.

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

Carrillo-de-la-Pena MT, Mavrogourgou P, Juckel G, Hauke W, Gallinat J, Frodl T, Zaudig M, Hegerl U (2000) Loudness dependence of auditory evoked potentials in obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 93: 209-16.

Chambon O, Cialdella P, Kiss L, Poncet F, Chevance M, Milani-Bachmann D (1990) Study of the unidimensionality of the Bech-rafaelson Melancholia Scale. *Acta Psychiatr Scand* 62: 128-31.

Cohen GD (1990) Prevalence of psychiatric problems in older adults. *Psychiatr Ann* 20: 433-38.

Cole MG, Bellavance F (1997) The prognosis of depression in old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 5:4-14.

Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-64.

Costa M, Braun C, Birbaumer N (2003) Gender differences in response to pictures of nudes: a magnetencephalographic study. *Biol Psychol* 63: 129-47.

Coyne JC (1994) Self-reported distress: Analog or ersatz depression? *Psychol Bulletin* 116: 29-45.

Cummings JL, Hegarty A (1994) Neurology, psychiatry, and neuropsychiatry. *Neurology* 44: 209-13.

Cummings JL (1994) Depression in neurologic diseases. *Psychiatr Ann* 24: 535-31.

Dale AM, Liu AK, Fischl BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewine JD, Halgren E (2000) Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 26: 55-67.

Debener S, Strobel A, Kürschner K, Kranczioch C, Hebenstreit J, Maercker A, Beauducel A, Brocke B (2002) Is auditory evoked potential augmenting/reducing affected by acute tryptophan depletion? *Biological psychology* Vol. 59: 121-33.

De Courten-Myers GM (1999) The human cerebral cortex: gender differences in structure and function. *J Neuropathol Exp Neurol* 58: 217-26.

De Win MM, Habraken JB, Reneman L, van den Brink W, den Heeten GJ, Booij J (2005) Validation of [(123I)]beta-CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 16 (in press).

Deldin PJ, Duncan CC, Miller GA (1994) Season, gender and P300. *Biological Psychology* 39: 15-28.

De Munck JC, van Dijk BW, Spekreijse H (1988) An analytic method to determine the effect of source modelling errors on the apparent location and direction of biological sources. *J Appl Phys* 63: 944-56.

De Munck JC, Spekreijse H (1989) The effect of source extension on the location and components of the equivalent dipole. In: Maurer K (eds.), Springer (Berlin) *Topographic Brain Mapping of EEG and evoked Potentials*: 141-6.

De Wilde J, Spiers R, Mertens C (1993) A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 87: 141-5.

DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) (2000) *Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen*. Steinkopff Verlag (Darmstadt).

Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 4th edition, 1994, Washington D.C., American psychiatric association.

Dierks T, Barta S, Demisch L, Schmeck K, Englert E, Kewitz A, Maurer K, Poustka F (1999) Intensity dependence of auditory evoked potentials (AEPs) as biological marker for cerebral serotonin levels: effects of tryptophan depletion in healthy subjects. *Psychopharmacology* 146: 101-7.

Dykman RA, Holcomb PJ, Ackermann PT, McCray DS (1983) Auditory ERP augmentation-reduction and methylphenidate dosage needs in attention and reading disorder. *Neuropsychopharmacology* 13: 117-27.

Ebert D, Lammers CH (1997) Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* 68: 545-55.

Elkis H, Friedman L, Wise A, et al. (1995) Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 735-46.

El Mansari M, Bouchard C, Blier P (1995) Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 13: 117-27.

Feynmann RP (1963) Lectures on physics. Addison-Wesley (Palo-Alto).

Frey R, Schreinzer D, Heiden A, Kasper S (2001) Einsatz der Elektrokrampftherapie in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 72: 661-676.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ (2004) Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 65: 492-9.

Gallinat J et al. (2000) The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology* 148: 404-11.

Guze SB, Robins E (1979) Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 117: 437-8.

Hagberg GE, Torstenson R, Marteinsdottir I, Fredrikson M, Langstrom B, Blomqvist G (2002) Kinetic compartment modeling of [11C]-5-hydroxy-L-tryptophan for positron emission tomography assessment of serotonin synthesis in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 1352-66.

Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ (1984) Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions. Tech Rep TKK-F-A559, Helsinki University of Technology, Espoo.

- Hämäläinen MS, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 65: 413-497.
- Haalman I, Vaadia E (1997) Dynamics of neuronal interactions: relations to behaviour, firing rates, and distance between neurons. *Human brain mapping* 5: 249-53.
- Håkanson R (2001) S-enantiomer of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram compared with racemate citalopram (S+R). *Pharmacol & Toxicol* 89: 153-5.
- Hamberg K (2000) [Gender in brain. A critical scrutiny of the biological gender differences] *Lakartidningen* 97: 5130-5.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit J Soc Clin Psychol* 6: 278-96.
- Hamon M, Glowinski J (1974) Regulation of serotonin synthesis. *Life Sci* 15: 1533-48.
- Hartig PR (1997) Molecular Biology and transductional characteristics of 5-HT-receptors. In: Uvnäs B (eds.), Springer (Berlin) *Handbook of Exptl Pharmacol* 129: 175-212.
- Hautzinger M, Bailer M, Worrall H, Keller F (1995) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch (2. überarbeitete Auflage). Hans Huber Verlag (Bern).
- Hautzinger M, Bailer M (1996) Inventar Depressiver Symptome. Beltz Test Verlag (Weinheim).
- Hegerl U, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B (1987) Auditory evoked potentials and response to lithium prophylaxis. *Pharmacopsychiatry* 20: 213-16.
- Hegerl U, Prochno I, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B (1989) Sensation seeking and auditory evoked potentials. *Biol Psychiatry* 25: 179-90.
- Hegerl U, Herrmann WM (1990) Event-related potentials and the prediction of differential drug response in psychiatry. *Neuropsychobiology* 23: 99-108.
- Hegerl U, Wulff H, Müller-Oerlinghausen B (1992) Intensity dependence of auditory evoked potentials and clinical response to prophylactic lithium medication: A replication study. *Psychiatry Res* 44: 181-91.

Hegerl U, Juckel G (1993) Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 33: 173-87.

Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski D (1994) Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Int J Psychophysiol* 17: 1-13.

Hegerl U, Lipperheide K, Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H (1995) Antisocial tendencies and cortical sensory evoked responses in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 19: 31-6.

Hegerl U, Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H (1996) Serotonergic ethanol effects and auditory evoked dipole activity in alcoholic and healthy subjects. *Psychiatry Res* 63: 47-55.

Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Möller HJ (1998) The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 96- 103.

Hegerl U, Gallinat J, Juckel G (2001) Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J Affect Disord* 62: 93-100.

Helmholtz H (1853) Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrische Versuche. *Ann Phys Chem* 89: 211-33, 353-77.

Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE, Jin Y, Potkin SG, White MH (1996) Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry* 39: 51-8.

Hildebrandt MG, Stage KB, Kragh-Soerensen P (2003a) Gender and depression: a study of severity and symptomatology of depressive disorders (ICD-10) in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 107:197-202.

Hildebrandt MG, Stage KB, Kragh-Soerensen P (2003b) Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology* 36: 204-12.

Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P (2003c) Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 160: 1643-50.

Hindmarch I (2002) Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry* 17:294-9.

Hirschfeld RM (2000) History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 61: 4-6.

Horton RW (1992) The neurochemistry of depression: evidence derived from studies of post-mortem brain tissue. *Molec Asp Med* 13: 191-203.

Hoyer D, Martin GR (1996) Classification and nomenclature of 5-HT receptors: a comment on current issues. *Behav Brain Res* 73: 263-68.

Hubbard R, Judd L, Huey L, Kripke D, Janowsky D Lewis A (1980) Visual cortical evoked potentials in alcoholics and normals maintained on lithium carbonate: augmentation and reduction phenomena. *Adv Exp Med Biol* 126: 573-7.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 1989 Revision, World Health Organization (Genf), 1992.

Jacobs BL, Lynn O, Wilkinson LO, Fornal CA (1990) The role of brain serotonin: a neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacol* 3: 473-9.

Jacobs BL, Azmitia EC (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229.

Jones SJ, Byrne C (1998) The AEP T-complex to synthesised musical tones: left-right-assymetry in relation to handedness and hemispheric dominance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 355-60.

Josiassen RC, Roemer RA, Johnson MM, Shagass C (1990) Are gender differences in schizophrenia reflected in brain event-related potentials? *Schizophr Bull* 16: 229-46.

Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G (1997) Auditory – evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity – first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry* 41: 1181-95.

Juckel G, Gallinat J, Riedel M, Sokullu S, Schulz C, Moller HJ, Muller N, Hegerl U (2003) serotonergic dysfunction in schizophrenia assessed by the loudness dependency measure of primary auditory cortex evoked activity. *Schizophr Res* 64: 115-24.

Juckel G, Mavrogiorgou P, Bredemeier S, Gallinat J, Frodl T, Schulz C, Möller HJ, Hegerl U (2004) Loudness dependency of primary auditory-cortex-evoked activity as predictor of therapeutic outcome to prophylactic lithium treatment in affective disorders - a retrospective study. *Pharmacopsychiatry* 37: 46-51.

Kahkonen S, Jaaskelainen IP, Pennanen S, Liesivuori J, Ahveninen J (2002) Acute tryptophan depletion decreases intensity dependence of auditory evoked magnetic N1/P2 dipole source activity. *Psychopharmacology* 164: 221-7.

Kalin NH, Risch SC, Murphy DL (1981) Involvement of the central serotonergic system in affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 1: 232-7.

Kanowski S (1994) Age-dependent epidemiology of depression. *Gerontology* 40 Suppl 1: 1-4.

Katon WJ (2003) Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry* 54: 216-226.

Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al. (1992) Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49(10): 809-16.

Kemp AH, Siberstein RB, Armstrong SM, Nathan PJ (2004) Gender differences in the cortical electrophysiological processing of visual emotional stimuli. *Neuroimage* 21: 632-46.

Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA (2001) Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressiogenic effects. *Am J Psychiatry* 158: 587-93.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.

Khait VD, Huang YY, Zalsman G, Oquendo MA, Brent DA, Harkavy-Friedman JM, Mann JJ (2005) Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology* 30:166-72.

Koelsch S, Maess B, Grossmann T, Friederici AD (2003) Electric brain responses reveal gender differences in music processing. *Neuroreport* 14: 709-13.

Koles ZJ, Lind JC, Soong AC (1995) Spatio-temporal decomposition of the EEG: a general approach to the isolation and localization of sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95: 219-30.

Koles ZJ (1998) Trends in EEG source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 127-37.

Koles ZJ, Soong AC (1998) EEG source localization: implementing the spatio-temporal decomposition approach. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107: 343-52.

Koles ZJ, Flor-Henry P, Lind JC (2001) Low-resolution electrical tomography of the brain during psychometrically matched verbal and spatial cognitive tasks. *Hum Brain Mapp* 12: 144-56.

Konstantinidis A, Heiden A, Kasper S, Pjrek E, Stastny J, Thierry N, Wimmer R, Winkler D (2003) Diagnose, Ätiologie und Therapie der saisonal abhängigen Depression (SAD). *J Neurol Neurochir und Psychiatr* 4: 26-30.

Kontur PJ, al-Tikriti M, Innis RB, Roth RH (1994) Postmortem stability of monoamines, their metabolites, and receptor binding in rat brain regions. *J Neurochem* 62: 282-90.

Kühn KU, Quednow BB, Barkow K, Heun R, Linden M, Maier W (2002) Chronifizierung und psychosoziale Behinderung durch depressive Erkrankungen bei Patienten in der Allgemeinarztpraxis im Einjahresverlauf. *Nervenarzt* 73: 644-650.

Kuhs H, Tölle R (1991) Sleep deprivation therapy. *Biological psychiatry* 29: 1129-48.

Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, Landis T, Rosen I (1997) Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr and ClinNeurophysiol* 102: 414-22.

Lantz G, Spinelli L (2001) Localization of distributed sources and comparison with functional MRI. *Epileptic Disord Special* 45-58.

Lavori PW, Keller MB, Klerman GL (1984) Relapse in affective disorders: a reanalysis of the literature using life table methods. *J Psychiatr Res* 18: 13-25.

Lavric A, Pizzagali D, Forstmeier S, Rippon G (2001) A double-dissociation of English past-tense production revealed by event-related potentials and low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Clin Neurophysiol* 12: 1833-49.

Leitner I, Aschauer H, Bailer U, Kasper S, Letmaier M, Stastny J (2004) Behandlungsmöglichkeiten der therapieresistenten Depression. *J Neur Neurochir Psychiatr* 5: 28-39.

Leonard BE (1997) The role of noradrenaline in depression: a review. *J Psychopharmacol* 11: 39-47.

Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J (1997) Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 12: 19-29.

Lerer B, Gelfin Y, Shapira B (1999) Neuroendocrine evidence for age-related decline in central-serotonergic function. *Neuropsychopharmacology* 21: 321-2.

Lidberg L, Belfrage H, Bertilsson L, Evenden MM, Asberg M (2000) Suicide attempts and impulse control disorder are related to low cerebrospinal fluid 5-HIAA in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand* 101: 395-402.

Liegeois-Chauvel C, Giraud K, Badier JM, Marquis P, Chauvel P (2001) Intracerebral evoked potentials in pitch perception reveal a functional asymmetry of the human auditory cortex. *Ann N Y Acad Sci* 930: 117-32.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-7.

Loosen PT (1988) Thyroid function in affective disorders and alcoholism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17: 55-82.

Loosen PT (1988) Thyroid function in affective disorders and alcoholism. *Neurol Clin* 6: 55-82.

Lucki I (1998) The spectrum of behaviours influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44: 151-62.

Lukas JH, Mullins LF (1985) Auditory augmenters are sensation seekers and perform better under high work-loads. *Psychophysiology* 22: 580-1.

Machiko HS, Togashi MH, Yoshioka M (1996): Functional interaction between serotonin and other neuronal systems: focus on in vivo microdialysis studies. *Jpn J Pharmacol* 70: 203-25.

Maes M, Meltzer HYM (1995) The serotonin hypothesis of major depression: A review. *Rev Neurosci* 4: 407-16.

Martin JH (1991) The collective electrical behaviour of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds) *Principles of Neural Science*, Prentice Hall International (London): 777-91.

Massey AE, Marsh VR, McAllister-Williams RH (2004) Lack of effect of tryptophan depletion on the loudness dependency of auditory event related potentials in healthy volunteers. *Biological psychology* 65: 137-45.

Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, Kupfer DJ, Reynolds CF (1998) Serotonin in aging, late-life depression and Alzheimer`s disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* 18: 407-30.

Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Butters MA, Ziolkowski SK, Moses-Kolko E, Mazumdar S, Mulsant BH, Houck PR, Lopresti BJ, Weissfeld LA, Reynolds CF (2004) Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 2258-65.

Mendlewicz J, Sevy S, Mendelbaum K (1993) Minireview: Molecular genetics in affective illness. *Life Sci* 52: 231-42.

Mitzdorf U (1985) Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 6: 37-100.

Mongeau R, Blier P de Montigny C (1997) The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev* 23: 145-95.

Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K (2001) Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 13: 684-701.

Mulert C, Juckel G, Augustin H, Hegerl U (2002) Comparison between the analysis of the loudness dependency of the auditory N1/P2 component with LORETA and dipole source analysis in the prediction of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in major depression. *Clin Neurophysiol* 113: 1566-72.

Murray CJ, Lopez AD (1996) Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274: 740-743.

Nelson JC (1997) Treatment of refractory depression. *Depress Anxiety* 5: 165-74.

Nelson JC (1997) Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 6: 26-31.

Nelson JC (1997) Augmentation strategies for treatment of unipolar major depression. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 25: 34-55.

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

Neumeister A, Young T, Stastny J (2004a) Implications of genetic research on the role of the serotonin in depression: emphasis on the serotonin type 1(A) receptor and the serotonin transporter. *Psychopharmacology* 174: 512-524.

Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, Bain EE, Luckenbaugh DA, Herscovitch P, Charney DS, Drevets WC (2004b) Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of general psychiatry* 61: 765-73.

Newman ME, Shapira B, Lerer B (1998) Evaluation of central serotonergic function in affective and related disorders by the fenfluramine challenge test: a critical review. *Int J Neuropsychopharmacol* 1: 49-69.

Nikisch G, Mathe AA, Czernik A, Eap CB, Jimenez-Vasquez P, Brawand-Amey M, Baumann P (2004) Stereoselective metabolism of citalopram in plasma and cerebrospinal fluid of depressive patients: relationship with 5-HIAA in CSF and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 24: 283-90.

Norra C, Mrazek M, Tuchtenhagen F, Gobbele R, Buchner H, Sass H, Herpertz SC (2003) Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 37: 23-33.

Paige SR, Fitzpatrick DF, Kline JP, Balogh SE, Hendricks SE (1994) Event-related potential (ERP) amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. *Neuropsychobiology* 30: 197-201.

Paige SR, Hendricks SE, Fitzpatrick DF, Balogh S, Burke WJ (1995) Amplitude/intensity functions of auditory event-related potentials predict responsiveness to bupropion in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 31: 243-8.

Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T (1998) Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res* 84: 7-15.

Pardo PJ, Makela JP, Sams M (1999) Hemispheric differences in processing tone frequency and amplitude modulations. *Neuroreport* 10: 3081-6.

Pascual-Marqui RD, Biscay-Lirio R (1993) Spatial resolution of neuronal generators based on EEG and MEG measurements. *International Journal of Neuroscience* 68: 93-105.

Pascual-Marqui RD, Michel CM (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18: 49-65.

Pascual-Marqui RD (1995) Reply to comments by Hämäläinen, Ilmoneimi and Nunez. In *Source Localization: Continuing discussion of the inverse problem*. In: Skrandies W (eds.) *ISBET Newsletter* 6: 16-28.

Pascual-Marqui RD (1999) Review of methods for solving the EEG inverse Problem. *Int Jour of Bioelectromagnetism* 1: 75-86.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D (2002) Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods & Findings in Experiment & Clin Pharmacol* 24: 91-5.

Pascual-Marqui RD (2002) Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experiment & Clin Pharmacol* 24: 5-12.

Patris M, Bouchard JM, Bourgerol T (1996) Citalopram versus fluoxetine: A double blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 11: 129-36.

Paykel ES, Freeling P, Hollyman JA (1988) Are tricyclic antidepressants useful for mild depression? A placebo controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 21: 15-8.

Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, et al. (1988) Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 14: 83-95.

Penhune VB, Zatorre RJ (1996) Interhemispherical anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6: 661-72.

Pflug B, Tolle R (1971) Therapie der endogenen Depression mit Schlafentzug. Praktische und theoretische Konsequenzen. *Nervenarzt* 42: 117-24.

Pineda JA, Holmes TC, Foote SL (1991) Intensity-amplitude relationships in monkey event-related potentials: parallels to human augmenting-reducing responses. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 78: 456-65.

Pirker W, Asenbaum S, Hauk M, Kandlhofer S, Tauscher J, Willeit M, Neumeister A, Praschak-Rieder N, Angelberger P, Brucke T. (1995) beta-CIT SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain in vivo. *J Neural Transm Gen Sect* 100: 247-56.

Pirker W, Asenbaum S, Hauk M, Kandlhofer S, Tauscher J, Willeit M, Neumeister A, Praschak-Rieder N, Angelberger P, Brucke T (2000) Imaging serotonin and dopamine transporters with ¹²³I-beta-CIT SPECT: binding kinetics and effects of normal aging. *J Nucl Med* 41: 36-44.

Rabinowicz T, Petetot JM, Gartside PS et al. (2002) Structure of the cerebral cortex in men and women. *J Neuropathol Exp Neur* 61: 46-57.

Racagni G, Brunello N (1999) Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int Clin Psychopharmacol* 14: 3-7.

Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Werner C, Freund HJ, Zilles K (2001) Probabilistic mapping and volume measurement of primary auditory cortex. *Neuroimage* 13: 669-83.

Ramana R, Paykel ES, Cooper Z (1995) Remission and relapse in major depression : A two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 25: 1161-70.

Rao ML, Ruhrmann S, Retey B (1996) Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 29: 180-6.

Rapport MM, Virno M (1952) Metabolic effect of serotonin in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 81: 203-5.

Reivich M, Amsterdam JD, Brunswick DJ, Shiue CY. (2004) PET brain imaging with [¹¹C](+)-McN5652 shows increased serotonin transporter availability in major depression. *J Affect Disord* 82: 321-7.

Richardson JS (1991) Animal models of depression reflect changing views on the essence and etiology of depressive disorders in humans. *Progr Neuro Psychopharmacol Biol Psychiat* 15: 199-204.

Robertson MM, Katona CLE (1997) *Depression and physical illness*. Wiley (Chichester).

Rubinstein JLR (1998) Development of serotonergic neurons and their projections. *Biol Psychiatr* 44: 145-50.

Rupprecht R, Baghai TC, Moller HJ (2004) Neuentwicklungen in der Pharmakotherapie der Depression. *Nervenarzt* 75: 273-80.

Sagud M, Hotujac LJ, Mihailjevic-Peles (2002) Gender differences in depression. *Coll Antropol* 26: 149-57.

Saxena PR (1995) Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmacol Ther* 66: 339-68.

Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM (2003) Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J Affect Disord* 75: 223-35.

Scherg M (1990) Fundamentals of dipole source potential analysis. *Adv Audiol* 6: 40-69.

Scherg M (1991) *Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen - Wirkungsmechanismen-Quellenmodell*. Kohlhammer (Stuttgart).

Scherg M, von Cramon D (1985) Two bilateral sources of the late AEP as identified by spatio-temporal dipole model. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 62: 32-44.

Scherg M, von Cramon D (1986) Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 65: 344-360.

Scherg M and Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 42: 24-37.

Scherg M (1991) *Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen – Entstehungsmechanismen – Quellenmodell*. In: Baumgartner G, Cohen R, Grüsser OJ, Helmchen H, Schmidt LR (eds.) *Psychiatrie, Neurologie, Klinische Psychologie*. Kohlhammer (Stuttgart).

Scott J (1996) Cognitive therapy of affective disorders: a review. *J Affect Disord* 37(1): 1-11.

Seeck M, Lazeyra F, Michel CM, Blanke O, Gericke CA, Ives J, Delavelle J, Golay X, Haenggeli CA, De Tribolet N, Landis T (1998) Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 508-12.

Series HG (1992) Drug treatment of depression in medically ill patients. *J Psychosom Res* 36: 1-16.

Sher L, Oquendo MA, Li S, Burke AK, Grunebaum MF, Zalsman G, Huang YY, Mann JJ (2005) Higher cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed patients with comorbid posttraumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 203-9.

Silverstein B (2002) Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry* 159: 1051-2.

Silverstone PH (1996) Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis* 184: 43-51.

Silverstone PH, Lemay T, Elliott J, et al. (1996) The prevalence of major depressive disorder and low self-esteem in medical inpatients. *Can J Psychiatry* 41: 67-74.

Sirviö J, Riekkinen P, Jäkälä P, Riekkinöen PJ (1994) Experimental studies on the role of serotonin in cognition. *Progr Neurobiol* 43: 363-79.

Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349: 915-9.

Snyder AZ (1991) Dipole source localization in the study of EP generators: a critique. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80: 321-5.

Soares JC, Mann JJ (1997) The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41: 86-106.

Spreux-Varoquaux O, Alvarez JC, Berlin I, Batista G, Despierre PG, Gilton A, Cremniter D (2001) Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters: relationships with impulsivity and depression. *Life Sci* 69: 647-57.

Staley JK, Malison RT, Innis RB (1998) Imaging of the serotonergic systems: interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. *Biol Psychiatry* 44: 534-549.

Steckler T, Sahgal A (1995) The role of serotonergic – cholinergic interactions in the mediation of cognitive behavior. *Beh Brain Res* 67: 165-99.

Strong R (1998) Neurochemical changes in the aging human brain: implications for behavioral impairment and neurodegenerative disease. *Geriatrics* 53: 9-12.

Talairach J, Tournoux P (1988) Co-Planar stereotaxic atlas of human brain: three-dimensional proportional system. Thieme (Stuttgart).

Thornicroft G, Sartorius N (1993) The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychol Med* 23: 1023-32.

Toga AW, Mazziota JC (1996) Brain mapping: the methods. Academic press (San Diego).

Tuchtenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbele R, Becker S, Pelz S, Sass H, Buchner H, Gououlis-Mayfrank E (2000) High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology* 22: 608-17.

Turetzky B, Raz J, Fein G (1990) Representation of multi-channel evoked potentials data using a dipole component model of intracranial generators: application to the auditory P300. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 76: 540-56.

Tyce GM (1990) Origin and metabolism of Serotonin. *J Cardiovasc Pharm* 331: 1-7.

Usall i Rodie J (2002) [Sex and brain: morphological and functional differences between women and men]. *Actas Esp Psiquiatr* 30: 189-94.

Ustün TB, Sartorius (1995) Mental illness in primary care: An international study. WHO, Wiley (Chichester).

Van Praag HM, Lemus C, Kahn R (1987) Hormonal Probes of central serotonergic activity: Do they really exist? *Biol Psychiatry* 22: 86-98.

Von Knorring L, Johannsen F, Almay B (1980) Augmenting/reducing response in visual evoked potentials in patients with chronic pain syndromes. *Adv Biol Psychiatry* 4: 55-62.

Von Knorring L, Johannsen F (1980) Changes in the augmenting-reducing tendency and in pain measures as a result of treatment with a serotonin-reuptake inhibitor - zimelidine. *Neuropsychobiology* 6: 313-8.

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

Von Knorring L (1982) Effect of imipramine and zimelidine on the augmenting-reducing response of visual-evoked potentials in healthy volunteers. *Adv Biol Psychiatry* 9: 81-86.

Virkkunen M, Goldmann D, Nielsen DA, Linnoila M (1995) Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci* 20: 271-5.

Waberski TD, Kreitschmann-Andermahr I, Kawohl W, Darvas F, Ryang Y, Gobbele R, Buchner H (2001) Spatial-temporal source imaging reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulum and right inferior temporal gyrus. *Neuroscience Letters* 308: 107-10.

Weiger WA (1997) Serotonergic modulation of behaviour: a phylogenetic overview. *Biol Rev* 72: 61-93.

WHO Weltgesundheitsbericht (2001) Psychische Gesundheit: neues Verständnis – neue Hoffnung.

Williams WA, Shoaf SE, Hommer D, Rawlings R, Linnoila M (1999) Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. *J Neurochem* 72: 1641-7.

Winterer G, Mulert C, Mientus S, Gallinat J, Schlattmann P, Dorn H, Herrmann WM (2001) P300 and LORETA: Comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topography* 13: 299-313.

Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, et al. (1992) Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 24: 247-58.

Woldorff M, Hansen JC, Hillyard SA (1987) Evidence for effects of selective attention in the mid-latency range of the human auditory event-related potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 40: 146-54.

Worrel GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, O'Brien TJ (2000) Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topography* 12: 273-82.

Yan D, Urano T, Pietraszek MH, Shimoyama I, Uemura K, Kojima Y, Sakakibara K, Serizawa K, Takada Y, Takada A (1993) Correlation between serotonergic measures in cerebrospinal fluid and blood of subhuman primate. *Life Sci* 52: 745-9.

Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Lam RW, Adam MJ, Zis AP, Ruth TJ (2001) Effects of rapid tryptophan depletion on brain 5-HT(2) receptors: a PET study. *British J Psychiatry; J mental science* 178: 448-53.

Zetler G, Sschlosser L (1954) Vorkommen von 5-Hydroxy-Tryptamin (Enteramin, Serotonin) im Gehirn von Säugetieren. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 222: 345-51.

Zucker MB, Friedman BK, Rapport MM (1954) Identification and quantitative determination of serotonin (5-hydroxytryptamine) in blood platelets. *Proc Soc Exp Biol Med* 85: 282-5.

Zung WWK (1965) A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 12: 63-70.

9. Anhang

9.1 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 3: Lokalisationsangabe des tangentialen Dipols im Koordinatensystem des sphärischen Kopfmodells. Da die Dipole in beiden Hemisphären spiegelbildlich angeordnet sind, sind die Azimuth- und Latitudewinkel mit jeweils umgekehrten Vorzeichen (\pm) sowie die Exzentrizität auf beiden Seiten identisch

	Exzentrizität r (%)	Azimuthwinkel θ	Latitudewinkel ϕ
Responder	58,58	$\pm 24,46^\circ$	$\pm 47,87^\circ$
Nonresponder	59,9	$\pm 28,72^\circ$	$\pm 75,03^\circ$
Gesunde	55,23	$\pm 29,71^\circ$	$\pm 52,50^\circ$

Tabelle 5: Anamnestische Daten und Citalopramtagesdosis von depressiven Männern und Frauen (Mann-Whitney-U-T.)

	Geschlecht	MW \pm SD	Z	p
Alter (Jahre)	männlich (n=5)	48,4 \pm 12,21	-1,59	0,120
	weiblich (n=10)	43,3 \pm 11,98		
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	männlich	43,4 \pm 17,95	-1,23	0,254
	weiblich	33,3 \pm 10,79		
Anzahl depressiver Episoden	männlich	1,6 \pm 1,34	-0,83	0,513
	weiblich	2,1 \pm 1,37		
Citaloprammenge zu Abschluß (mg)	männlich	32,0 \pm 17,89	-1,46	0,165
	weiblich	45,0 \pm 15,09		

Tabelle 6: Durchschnittswerte der Ratingergebnisse (Hamilton-Depressions-Rating-Skala, Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala, Beck-Depressions-Inventar) bei Männern und Frauen vor und nach Behandlung (Mann-Whitney-U-Test).

	Geschlecht	MW ± SD	Z	p
HAMD-Baseline	männlich (n=5)	30,4 ± 6,11	-1,29	0,206
	weiblich (n=10)	25,5 ± 5,23		
HAMD-Abschlußunters.	männlich	11,8 ± 7,56	-0,62	0,953
	weiblich	11,9 ± 5,70		
BRMS-Baseline	männlich	24,0 ± 4,79	-0,25	0,859
	weiblich	24,7 ± 3,65		
BRMS-Abschlußunters.	männlich	9,6 ± 5,41	-0,80	0,440
	weiblich	12,1 ± 6,26		
BDI-Baseline	männlich	21,0 ± 4,24	-2,02	0,050
	weiblich	30,2 ± 8,87		
BDI-Abschlußunters.	männlich (n=4)	11,5 ± 8,54	-0,17	0,933
	weiblich (n=9)	13,4 ± 12,60		

Tabelle 8: Die LAAEP von Depressiven nach verschiedenen Auswerteverfahren bezüglich von geschlechtsspezifischen Unterschieden untersucht (Mann-Whitney-U-Test)

	Geschlecht	MW ± SD	Z	p
LAAEP tangentialer Dipol (μVeff./10 dB)	männlich (n=5)	0,246 ± 0,214	-1,23	0,254
	weiblich (n=10)	0,126 ± 0,075		
LAAEP radialer Dipol (μVeff./10 dB)	männlich	0,130 ± 0,105	-0,61	0,540
	weiblich	0,105 ± 0,043		
LAAEP LORETA (nAmp/mm²*10 dB)	männlich	1,221 ± 0,704	-0,61	0,540
	weiblich	1,122 ± 1,105		
LAAEP Skalpdataen (μV/10 dB)	männlich	0,198 ± 0,075	-1,35	0,178
	weiblich	0,134 ± 0,078		

Tabelle 9: Die LAAEP von gesunden Probanden nach verschiedenen Auswerteverfahren bezüglich von geschlechtsspezifischen Unterschieden untersucht (Mann-Whitney-U-Test)

	Geschlecht	MW ± SD	Z	p
LAAEP tangentialer Dipol (µVeff./10 dB)	männlich (n=5)	0,231 ± 0,195	-0,612	0,594
	weiblich (n=10)	0,153 ± 0,128		
LAAEP radialer Dipol (µVeff./10 dB)	männlich	0,127 ± 0,079	-1,470	0,165
	weiblich	0,043 ± 0,106		
LAAEP LORETA (nAmp/mm²*10 dB)	männlich	0,998 ± 0,657	-0,490	0,679
	weiblich	1,254 ± 0,808		
LAAEP Skalpdaten (µV/10 dB)	männlich	0,114 ± 0,169	-0,857	0,440
	weiblich	0,149 ± 0,096		

Tabelle 10: Korrelationen des Alters zu den einzelnen LAAEP-Auswertungen einschließlich der seitengetreunt berechneten LAAEP der Dipole (µVeff./10 dB) und Stromdichtemessungen in LORETA (nAmp/mm²*10 dB) bei gesunden und depressiven Probanden

Korrelation zum Alter (nach Pearson) n= 30	r	p
LAAEP des tangentialen Dipols links	0,053	0,783
LAAEP des tangentialen Dipols rechts	-0,171	0,367
LAAEP des tangentialen Dipols Mitte	-0,043	0,822
LAAEP des radialen Dipols links	-0,206	0,275
LAAEP des radialen Dipols rechts	-0,144	0,447
LAAEP des radialen Dipols Mitte	-0,193	0,306
LAAEP LORETA links	0,100	0,598
LAAEP LORETA rechts	0,078	0,682
LAAEP LORETA Mitte	0,104	0,584
LAAEP Skalp	-0,313	0,092

Tabelle 11: Korrelationen des Alters zu den einzelnen LAAEP-Auswertungen einschließlich der seitengetrennt berechneten LAAEP der Dipole ($\mu\text{Veff./10 dB}$) und Stromdichtemessungen in LORETA ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$) bei depressiven Patienten

Korrelation zum Alter (nach Spearman) n= 15	r	p
LAAEP des tangentialen Dipols links	0,347	0,205
LAAEP des tangentialen Dipols rechts	0,104	0,713
LAAEP des tangentialen Dipols Mitte	0,308	0,265
LAAEP des radialen Dipols links	-0,068	0,810
LAAEP des radialen Dipols rechts	-0,025	0,929
LAAEP des radialen Dipols Mitte	-0,109	0,699
LAAEP LORETA links	0,129	0,647
LAAEP LORETA rechts	0,043	0,879
LAAEP LORETA Mitte	0,107	0,703
LAAEP Skalp	-0,098	0,727

Tabelle 12: Korrelationen des Alters zu den einzelnen LAAEP-Auswertungen einschließlich der seitengetrennt berechneten LAAEP der Dipole ($\mu\text{Veff./10 dB}$) und Stromdichtemessungen in LORETA ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$) bei gesunden Probanden

Korrelation zum Alter (nach Spearman) n= 15	r	p
LAAEP des tangentialen Dipols links	-0,030	0,914
LAAEP des tangentialen Dipols rechts	-0,075	0,790
LAAEP des tangentialen Dipols Mitte	-0,122	0,666
LAAEP des radialen Dipols links	0,113	0,689
LAAEP des radialen Dipols rechts	0,158	0,575
LAAEP des radialen Dipols Mitte	-0,059	0,835
LAAEP LORETA links	0,134	0,634
LAAEP LORETA rechts	0,273	0,324
LAAEP LORETA Mitte	0,291	0,292
LAAEP Skalp	-0,400	0,139

Tabelle 13: Vergleich der in beiden Hemisphären gemessenen LAAEP-Werte für den tangentialen und radialen Dipol ($\mu\text{Veff./10 dB}$), sowie der mit LORETA für beide Hemisphären ermittelten LAAEP ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$) in der Kollektivgruppe aus depressiven und gesunden Probanden (t-Test)

Mittelwertvergleich linke und rechte Hemisphäre (n=30; t-Test)	MW \pm SD	t	p
LAAEP des tangentialen Dipols links	0,163 \pm 0,199	-0,565	0,567
LAAEP des tangentialen Dipols rechts	0,182 \pm 0,123		
LAAEP des radialen Dipols links	0,103 \pm 0,095	1,432	0,163
LAAEP des radialen Dipols rechts	0,081 \pm 0,101		
LAAEP LORETA links	1,141 \pm 0,783	-0,226	0,823
LAAEP LORETA rechts	1,191 \pm 1,311		

Tabelle 14: Vergleich der in beiden Hemisphären gemessenen LAAEP-Werte für den tangentialen und radialen Dipol ($\mu\text{Veff./10 dB}$), sowie der mit LORETA für beide Hemisphären ermittelten LAAEP ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$) in der Subgruppe der depressiven Patienten (Wilcoxon-Test)

Mittelwertvergleich linke und rechte Hemisphäre (n=15; Wilcoxon-Test)	MW \pm SD	Z	p
LAAEP des tangentialen Dipols links	0,126 \pm 0,204	-1,704	0,088
LAAEP des tangentialen Dipols rechts	0,206 \pm 0,137		
LAAEP des radialen Dipols links	0,122 \pm 0,079	-0,653	0,514
LAAEP des radialen Dipols rechts	0,105 \pm 0,082		
LAAEP LORETA links	1,129 \pm 0,902	-0,284	0,776
LAAEP LORETA rechts	1,191 \pm 1,326		

Tabelle 15: Vergleich der in beiden Hemisphären gemessenen LAAEP-Werte für den tangentialen und radialen Dipol ($\mu\text{Veff./10 dB}$), sowie der mit LORETA für beide Hemisphären ermittelten LAAEP ($\text{nAmp/mm}^2 \cdot 10 \text{ dB}$) in der Subgruppe der gesunden Probanden (Wilcoxon-Test)

Mittelwertvergleich linke und rechte Hemisphäre (n=15; Wilcoxon-Test)	MW \pm SD	Z	p
LAAEP des tangentialen Dipols links	0,200 \pm 0,196	-0,767	0,443
LAAEP des tangentialen Dipols rechts	0,158 \pm 0,132		
LAAEP des radialen Dipols links	0,084 \pm 0,107	-1,335	0,182
LAAEP des radialen Dipols rechts	0,058 \pm 0,116		
LAAEP LORETA links	1,153 \pm 0,676	-0,170	0,865
LAAEP LORETA rechts	1,191 \pm 1,343		

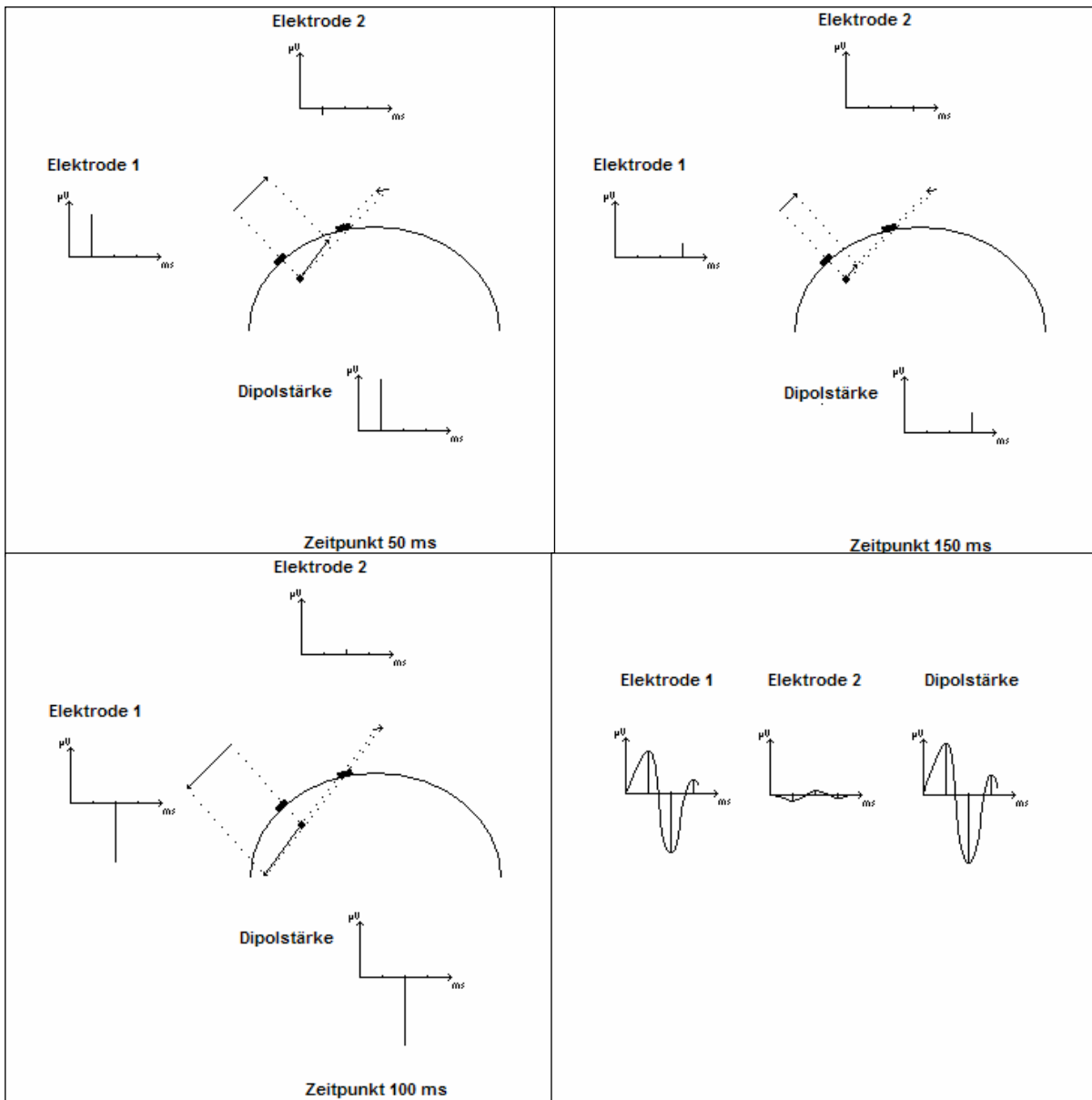


Abbildung 5: Schema des Kopfes mit 2 Skalpelektroden. Bei unterschiedlicher Dipolstärke und -richtung (es wird der Einfachheit wegen hier von einem einzigen Dipol ausgegangen) zu 3 Zeitpunkten (50, 100, 150 ms) kommt es zu unterschiedliche Potentialen an den Skalpelektroden. An der fast senkrecht zur Dipolrichtung stehenden Elektrode 1 werden wesentlich höhere Spannungen gemessen als an Elektrode 2. Wegen der entgegengesetzten Ausrichtung zum Dipol ist die Polarität der Oberflächenpotentialschwankungen der beiden Elektroden entgegengesetzt.

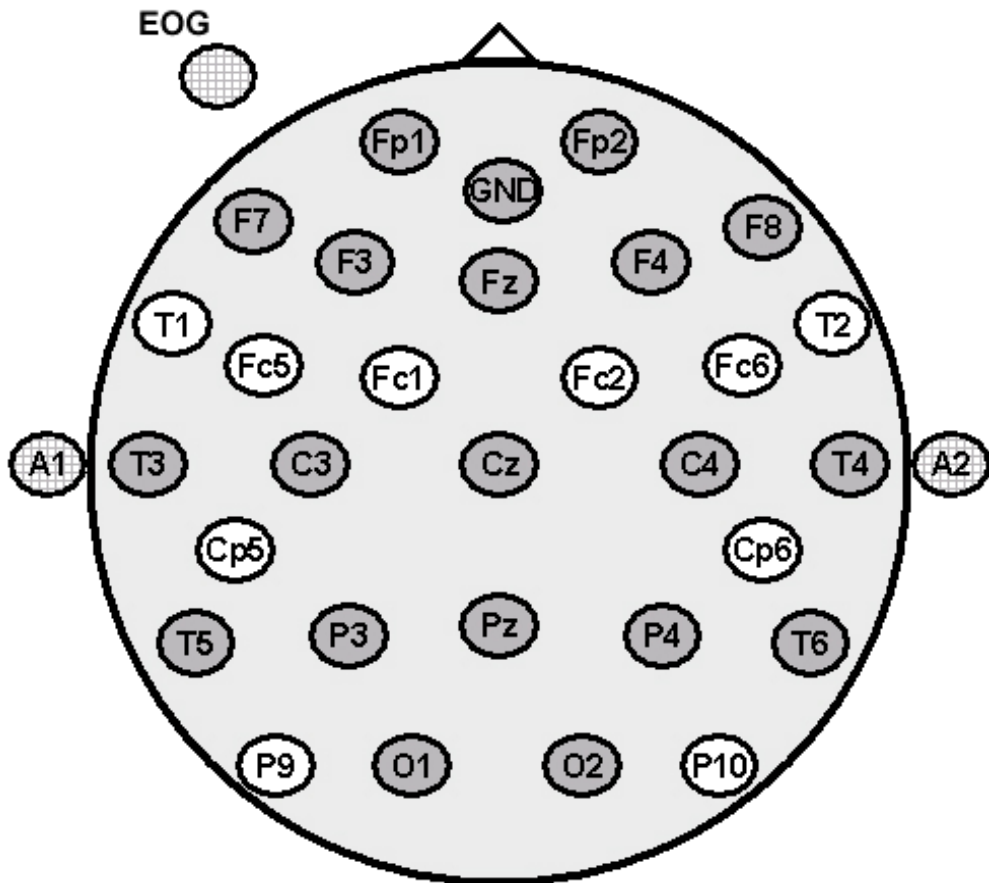


Abbildung 8: Elektrodenpositionen nach dem erweiterten internationalen 10/20 – System. Die grau-unterlegten Elektroden entsprechen dem einfachen 10/20 – System, die weiß-unterlegten den zusätzlich positionierten Elektroden. Außerdem eingezeichnet sind die beiden Elektroden über den Mastoiden (A1 und A2) und das Elektrooculogramm

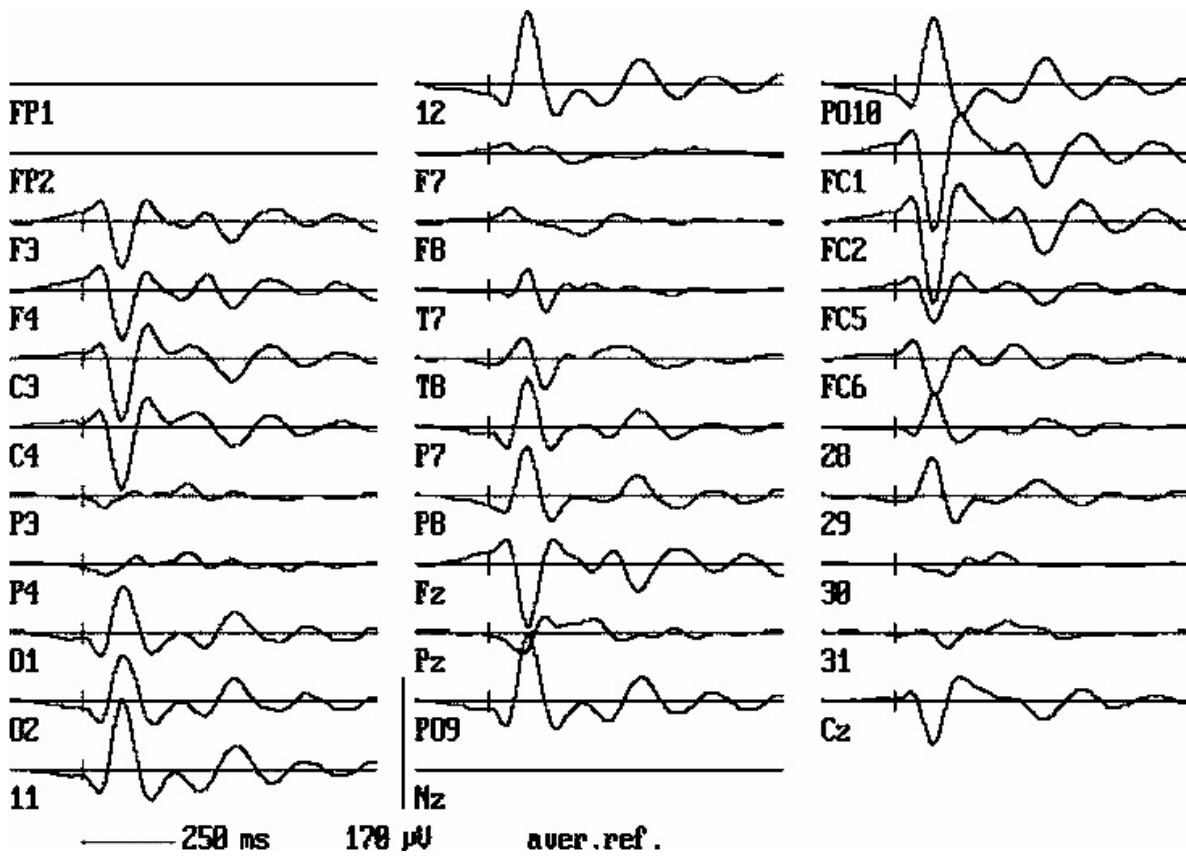


Abbildung 10: Die in BESA eingelesenen Kanäle nach erneuter Baseline-Korrektur, Filterung und Elimination der Elektroden Fp1, Fp2 und EOG (dieser Kanal ist hier als Nz beschriftet). Die Verschaltung erfolgt über CommonAverage

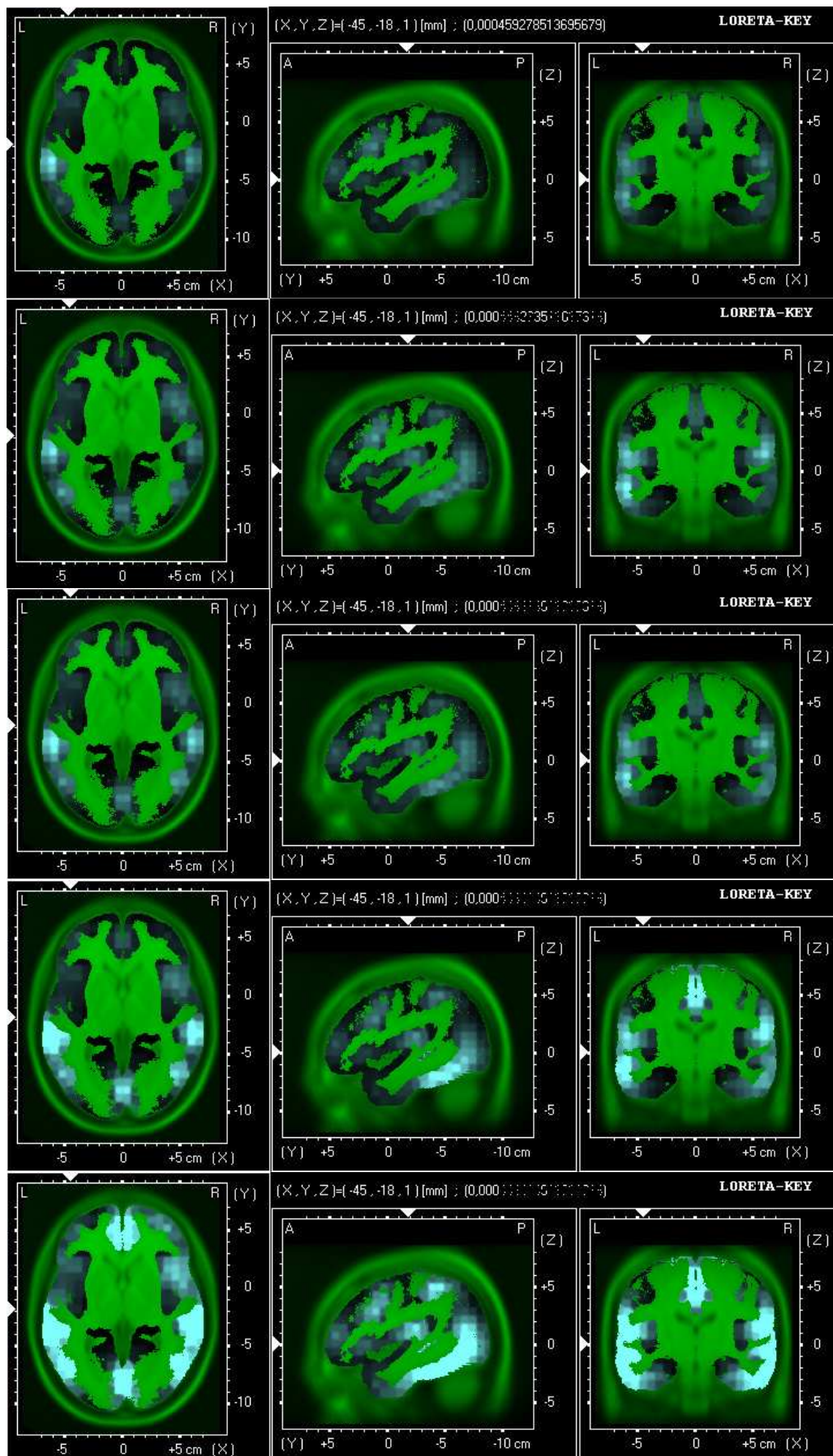


Abbildung 12: Die zunehmende Stromdichteverteilung der 5 Reizintensitäten (exemplarisch bei den Koordinaten $x=-45, y=-18, z=1$)

9.2 Verwendete Abkürzungen

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BESA	Brain electrical source analysis
BRMS	Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala
EEG	Elektroencephalographie
EKP	Ereignis-korrelierte Potentiale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HAMD	Hamilton-Depressions-Rating-Skala
LAAEP	Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale
LDAEP	Loudness-dependency of acoustic evoked potentials
LORETA	Low resolution electromagnetic source analysis
MAO	Monoaminoxidase
N1/P2	Komponente der späten akustisch evozierten Potentiale
PAC	Primär akustischer Cortex
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

9.3 Lebenslauf

04.06.1975	Geburt in Landsberg/Lech
September 1981	Einschulung in Grundschule Eching a. Ammersee/Greifenberg
September 1986	Übertritt ins Rhabanus-Maurus-Gymnasium St.Ottilien
Juni 1994	Abitur
Sept. 1994 - Nov. 1995	Zivildienst in der Psychosomatischen Klinik Windach
Nov. 1995 - April 1996	Chemiestudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Mai 1995 - Okt. 2002	Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Oktober 2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München
Dez. 2002 - Mai 2004	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Neurologie und klinische Neurophysiologie im Städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen
Seit Juni 2004	Assistenzarzt in der Abteilung für Neurologie und klinische Neurophysiologie im Städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen
1999 - 2002	Experimenteller Teil der Doktorarbeit in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Psychiatrischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München