

3. LAAEP als Indikator der zentralen serotonergen Funktion – Fragestellung der Studie

3.1 Nutzen der Bestimmung des zentralen serotonergen Niveaus

In den vorangegangenen Abschnitten wurde anhand zahlreicher Beispiele erläutert, welchen zentralen Platz die serotonerge Neurotransmission in der gegenwärtigen Forschung einnimmt. Es wurde gezeigt, dass die serotonergen Kerngebiete, obwohl quantitativ nicht sehr umfangreich, in fast alle Gehirnregionen projizieren. Aus diesem Grunde unterliegen auch viele Verhaltensweisen wie Aggression, Schmerz, Schlaf oder Suizidalität serotonerger Kontrolle. Darüber hinaus gehen zahlreiche psychiatrische Erkrankungen mit einem veränderten zentralen Serotoninspiegel einher. Bei Depressionen, Somatisierungsstörungen wie auch bei Borderline-Störungen, Anorexia nervosa, Migräne und Zwangsstörungen wurde ein Serotoninmangelzustand festgestellt, wogegen bei Schizophrenien die serotonerge Aktivität erhöht sein soll.

Daher wäre es sehr wünschenswert, einen validen Indikator für das zentrale serotonerge System beim Menschen zu finden. Da viele Psychopharmaka Einfluss auf den Serotoninspiegel nehmen, könnten vorherige Aussagen über den zentralen Serotoninhaushalt ein nützliches Mittel sein, um z.B. die klinische Antwort des jeweiligen Patienten auf die Medikation vorherzusagen.

3.2 Vor- und Nachteile bisheriger Messmethoden

Bisher genutzte Indikatoren haben sich meist als unspezifisch und indirekt oder nicht praktikabel genug erwiesen. Die peripheren Indikatoren für den Serotoninhaushalt stellen solche indirekte Messmethoden dar. Dabei wird Serotonin im Vollblut oder in den Thrombocyten bestimmt, 5-HIES im Liquor ermittelt, oder es werden Challenge-Untersuchungen mit diversen Pharmaka durchgeführt. Da das Serotonin, das sich peripher findet, fast ausschließlich dem Darm entstammt und aufgrund der Blut-Hirn-Schranke kein Austausch zwischen zentral und peripher vorhandenem Serotonin stattfindet, können solche peripheren Messmethoden wenn überhaupt nur als grober Anhaltspunkt für zentrale Verhältnisse gesehen werden; spezifisch sind sie jedoch

nicht. Die bisher verwendeten zentralen Indikatoren beruhen überwiegend auf der Darstellung der Bindungskapazität des Serotonintransporters. Hierfür sind bildgebende Verfahren wie SPECT oder PET nötig. Diese sind aber einerseits sehr aufwendig und teuer, andererseits zum Nachteil des Patienten invasiv und strahlenbelastend. Hinzu kommt, dass die mittels der Bildgebung gemessene Bindungskapazität des Serotonintransporters lediglich die metabolische, nicht aber die synaptische Seite der Nervenzelle berücksichtigt. Daher ist nicht sicher, ob durch diese Methode verlässliche Rückschlüsse auf das synaptisch ausgeschüttete Serotonin bzw. die Gesamtaktivität des serotonergen Systems möglich sind.

3.3 Stand der Forschungen zur LAAEP

Im Laufe der Untersuchungen, einen Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität zu finden, wurde die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale mittlerweile als praktikable und gut validierte Methode anerkannt. Die Lautstärkeabhängigkeit der N1/P2-Komponente des primären akustischen Cortex steht in starkem Zusammenhang mit dem zentralen serotonergen Niveau. Zahlreiche Studien an psychiatrischen Patienten, wobei z.T. auch mit serotoninagonistischen (Zimelidin, Sertralin) sowie serotoninantagonistischen Medikamenten (Clozapin, Olanzapin) gearbeitet wurde, bestätigen diese These. Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der LAAEP und dem serotonergen System mit Hilfe von Tierversuchen stellt das bisher überzeugendste Argument dar, das aber aufgrund der großen anatomischen und physiologischen Unterschiede zwischen Menschen und den untersuchten Tieren nicht uneingeschränkt als übertragbar bezeichnet werden sollte. Die Studien an menschlichen Probanden wiesen den Zusammenhang zwischen LAAEP und serotonerger System bisher nur indirekt nach, da sie oftmals auf pathophysiologischen Phänomenen der bereits Erkrankten beruhten. Zudem waren sie zumeist durch Prämedikation der Erkrankten beeinflusst.

3.4 Weitere erforderliche Untersuchungen

Um eine konkrete Aussage darüber treffen zu können, wie eng und nachhaltig die LAAEP und das serotonerge System grundsätzlich miteinander verknüpft sind, ist eine Studie an gesunden Probanden, bei der das serotonerge System direkt beeinflusst

würde, von höchster Wichtigkeit. Eine solche Studie fehlt bislang. Erst eine sichere Erkenntnis darüber, ob auch die gezielte Beeinflussung des zentralen Serotoninhaushaltes bei gesunden Probanden eine Veränderung der LAAEP hervorruft, würde verlässliche Aussagen darüber ermöglichen, ob die LAAEP wirklich als Prädiktor für den zentralen Serotoninhaushalt verwendet werden kann.

3.5 Sinnvolles Untersuchungsdesign

Eine pharmakologische Interventionsstudie mit einem klar beschriebenen Untersuchungsdesign, bei der einmalig gezielt eine selektiv serotonerge Substanz verabreicht würde, sollte dafür die beste Möglichkeit darstellen.

Verabreicht man gesunden Probanden in einem Crossover-Design den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram bzw. eine physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle, kann man die Änderung der LAAEP in Abhängigkeit dieses einzelnen Faktors direkt bestimmen. Durch die Gabe von Citalopram würde die Serotoninkonzentration an der Synapse erhöht, wodurch sich wiederum die LAAEP verringern sollte. Dies müsste den veränderten Lautstärkabhängigkeiten bei Erkrankungen mit erhöhtem Serotoninspiegel entsprechen. Die Dipolquellenanalyse würde dann eine Differenzierung der LAAEP des primären und sekundären akustischen Cortex ermöglichen. Erforderlich ist sie deshalb, weil nur der primäre akustische Cortex stark serotonerg innerviert ist und eine Änderung der LAAEP speziell an ihm messbar sein sollte.

3.6 Klinische Relevanz

Ein großer klinischer Nutzen wäre zu erwarten. Würde man die LAAEP bei psychiatrisch Erkrankten vor Beginn einer spezifischen Therapie messen, könnten anhand der Stärke der LAAEP Vorhersagen darüber getroffen werden, inwieweit der Patient auf eine serotonerge Medikation ansprechen würde, oder aber ob anderen Pharmaka, die auf andere Neurotransmittersysteme wirken, der Vorzug gegeben werden sollte. Wenn z.B. eine starke LAAEP der N1/P2-Komponente Patienten mit einer niedrigen serotonergen Aktivität charakterisiert, dann darf erwartet werden, dass solche Patienten besonders gut auf eine Behandlung mit Serotoninagonisten ansprechen (Joyce und Paykel 1989, Celada et al. 1992, Figueras et al. 1999).

Da sich aber die psychiatrischen Erkrankungen mit serotonerger Beteiligung nicht allein auf die Depressionen beschränken, sondern extrem vielfältig sind, könnte sich ein praktikabler Indikator für das serotonerge System in der gegenwärtigen Psychiatrie zu einem bedeutenden Faktor und sogar zu einem Monitoring-Verfahren entwickeln. Eine schnellere und erfolgreiche Therapie und Therapieplanung für zahlreiche Erkrankungen wären möglich, was im Interesse einer baldigen Besserung sowohl für das Wohlbefinden der Patienten als auch in wirtschaftlicher Hinsicht von großer Bedeutung wäre.