

6. Diskussion

6.1 Kurzbeschreibung der relevanten Ergebnisse

Aufgrund der zahlreichen vorausgegangenen Studien zu diesem Thema stellten wir die Hypothese auf, dass die Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale unter der Einwirkung von Citalopram im Vergleich zu Placebo signifikant abfällt. Dieser Abfall der LAAEP im zeitlichen Verlauf war für die Skalpdaten am Punkt Cz im allgemeinen und die Daten des tangentialen Dipols im speziellen erwartet worden.

Betrachtet man allerdings die Interaktion von Untersuchungsbedingung und Untersuchungszeitpunkt, ist eine signifikante Änderung der LAAEP weder bei den Skalpdaten am Punkt Cz noch bei den Dipoldaten zu registrieren gewesen.

In Hinblick auf die Abhängigkeit der LAAEP von der Untersuchungsbedingung fand sich jedoch für den tangentialen Dipol der linken Hemisphäre ein signifikantes Ergebnis. Sowohl die Skalpdaten als auch die übrigen Dipoldaten weisen keine signifikanten Ergebnisse auf. Im folgenden Kapitel wird zudem gezeigt werden, weshalb auch das vermeintlich aussagekräftigere Resultat vom tangentialen Dipol der linken Hemisphäre nicht im Sinne der zuvor aufgestellten Hypothese bewertet werden kann.

Für die Abhängigkeit der LAAEP vom zeitlichen Verlauf ohne Berücksichtigung der Untersuchungsbedingung stellten sich signifikante Ergebnisse für den tangentialen Dipole der rechten und den radialen Dipol beider Hemisphären dar.

Es ist jedoch möglich, bei den Berechnungen eventuelle limitierende Faktoren zu berücksichtigen. Fünf Probanden waren Raucher, und sieben Studienteilnehmer nahmen regelmäßig orale Antikonzeptiva. Werden Probandinnen, die orale Antikonzeptiva einnahmen, ausgeschlossen, so ergibt sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Interaktion zwischen Untersuchungsbedingung und Untersuchungszeitpunkt oder der Untersuchungsbedingung allein auf die LAAEP. Eine Abhängigkeit der LAAEP vom Untersuchungszeitpunkt für den tangentialen Dipol der rechten und die radialen Dipole beider Hemisphären kann hingegen gezeigt werden. Schließt man die Raucher aus, so findet sich ein signifikanter Einfluss der Untersuchungsbedingung auf die LAAEP lediglich für den tangentialen Dipol der linken Hemisphäre, ein Einfluss des Untersuchungszeitpunktes für die radialen Dipole.

6.2 Diskussion

6.2.1 Generelle Feststellungen

Die zahlreichen bisherigen Forschungsergebnisse zum Zusammenhang des serotonergen Systems mit der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale legten die Annahme nahe, dass ein niedriges serotonerges Niveau mit einer hohen Lautstärkeabhängigkeit einhergeht und umgekehrt. Ob dabei nun Patienten mit den Serotoninspiegel beeinflussenden psychiatrischen Erkrankungen betrachtet werden, die Wirkungen der Psychopharmaka selbst bei den Patienten oder aber auch Tierexperimente, so scheint zumindest diese Annahme gut gestützt zu sein. Was bislang fehlt, ist ein praktikabler Indikator für die zentrale serotonerge Funktion. Da die Messung der LAAEP nicht invasiv, für den Patienten wenig belastend sowie einfach und preiswert durchzuführen ist, scheint sie eine ideale Methode für die direkte Bestimmung des zentralen Serotoninniveaus zu sein. Um jedoch bisher ungeklärte Vorgänge bei psychiatrisch Kranken auszuschließen, die ebenfalls auf die LAAEP einwirken könnten, war also eine Untersuchung bei Gesunden erforderlich.

Es wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit kein Abfall der N1/P2-Amplitude bzw. der Lautstärkeabhängigkeit festgestellt. Dies bestätigt sich konstant in den nicht signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der Interaktion von Untersuchungsbedingung und Untersuchungszeitpunkt. Das in bezug auf die Untersuchungsbedingung einzig signifikante Ergebnis ist dasjenige des tangentialen Dipols der linken Hemisphäre. Dieses ist als Liniendiagramm in Abb. 5.7a dargestellt, wobei sich jedoch zunächst ein Anstieg der Lautstärkeabhängigkeit nach Citalopramgabe und ein Abfall unter Placebo zeigt, worauf die Lautstärkeabhängigkeiten relativ konstant bleiben. Ein Anstieg der LAAEP als Reaktion auf Erhöhung der zentralen serotonergen Aktivität würde jedoch allen wesentlichen Erkenntnissen zur Funktionsweise des serotonergen Systems widersprechen. Noch dazu stimmt es nicht mit den Ergebnissen des tangentialen Dipols der rechten Hemisphäre überein, die einen generellen Abfall der LAAEP im Zeitverlauf sowohl bei Gabe von Placebo als auch bei Citalopram zeigen. Aus diesen Gründen sollte die Beobachtung, dass die LAAEP unter Citalopram ansteigt und unter Placebo abfällt, anderen Faktoren als der artifiziellen Beeinflussung des zentralen serotonergen Systems zuzuschreiben sein, die ein gewissermaßen entgegengesetztes Resultat erwarten ließ. Vorläufig aber soll dieses Ergebnis als in die nicht signifikanten Resultate

der Skalpdaten und der anderen Dipoldaten eingegliedert angesehen werden. Vertretbar scheint eine solche Vorgehensweise im besonderen, betrachtet man eben diese Daten in Form von Boxplots (Abb. 5.7b). Dabei ist zu erkennen, dass auch diese eigentlich signifikanten Daten im wesentlichen Ausreißern und Extremwerten zuzuschreiben sein sollten, wodurch ihre Relevanz zusätzlich zu dem den Erkenntnissen über das serotonerge System widersprechenden Kurvenverlauf in Frage gestellt wird.

Nichtsdestotrotz widerspricht auch ein Ergebnis, bei dem sich kein Unterschied der LAAEP zwischen Citalopram und Placebo darstellt, zahlreichen bisherigen Erkenntnissen zu Wirkungsweise und Beeinflussungsmöglichkeiten des zentralen serotonergen Systems.

6.2.2 Vergleichbare Studien

Ein im besonderen auffälliger Widerspruch ergibt sich zu einer anderen aktuellen Untersuchung (Nathan et al., 2006), bei der ein ähnliches Studiendesign angewandt worden ist. Allerdings sind auch nicht von der Hand zu weisende Unterschiede zwischen den beiden Studien vorhanden. Die wesentlichsten sind dabei:

1. die orale Applikation von Citalopram bzw. Placebo in der Studie von Nathan et al. (2006) im Gegensatz zur intravenösen Gabe in der hier vorliegenden Untersuchung;
2. eine Aufzeichnung der LAAEP zwei Stunden nach Verabreichung des Medikaments bzw. Placebos (Nathan et al., 2006) im Gegensatz zu vier LAAEP-Aufzeichnungen während und nach der Infusion in dieser Studie;
3. eine Probandenpopulation von sieben männlichen und fünf weiblichen Probanden bei Nathan et al. (2006) im Gegensatz zu achtzehn weiblichen Probanden in unserer Studie;
4. die Bestimmung des Einflusses von Citalopram auf die LAAEP anhand der Anstiege der N1/P2-Amplituden am Punkt Cz (Nathan et al., 2006) im Gegensatz zur Betrachtung der aus den Amplitudenanstiegen ebenfalls am Punkt Cz berechneten Lautstärkeabhängigkeit und ihrer Auftrennung mit Hilfe der Dipolquellenanalyse in der vorliegenden Arbeit.

Bei ihrer Messung ermittelten Nathan et al. (Nathan et al., 2006) eine signifikante Verminderung im Anstieg der N1/P2-Amplitude, nachdem sie ebenso wie wir das zentrale Serotoninniveau mittels Citalopram erhöht hatten. In der vorliegenden Arbeit wurde aus den Anstiegen der N1/P2-Amplituden die Lautstärkeabhängigkeit sowohl für die Skalpdataen am Punkt Cz wie auch für die Dipolaktivitäten berechnet, ohne dass sich der Anstieg der N1/P2-Amplitude selbst oder aber die aus den Anstiegen ermittelten Lautstärkeabhängigkeiten in signifikantem Maße verändert hätten.

Interessant ist dabei, dass trotz verhältnismäßig geringer Unterschiede im Untersuchungsdesign so auffallend verschiedene Ergebnisse zutage traten, woraus sich aber die Möglichkeit ergibt, in den folgenden Abschnitten die erwähnten Unterschiede im speziellen in bezug auf ihre Einflussnahme auf die Entwicklung der LAAEP zu betrachten. Abgesehen aber von dieser von Nathan et al. (2006) vorgelegten Untersuchung so haben bereits andere Studien zahlreiche Für- und Gegenargumente für die Möglichkeit geliefert, dass die LAAEP als Marker für die zentrale serotonerge Funktion verwendet werden kann.

Auch der Tryptophan-Depletionstest wird als eines der Mittel angesehen, um den Zusammenhang der akustisch evozierten Potentiale mit dem zentralen serotonergen System zu klären, doch auch hier fanden sich sehr variable Resultate. Zwar lassen sich bei depressiven Patienten Verhaltensänderungen im Sinne eines „brief clinical relapse“ nachweisen (Heninger et al., 1996; Moore et al., 2000; Reilly et al., 1997), doch insbesondere dann, wenn der Tryptophan-Depletionstest bei gesunden Probanden angewendet wurde, wurden signifikante Änderungen der Lautstärkeabhängigkeit nicht gefunden (Debener et al., 2002; Dierks et al., 1999; Massey et al., 2004). Abgesehen von den zahlreichen Nachteilen dieser Testmethode wie ihrer Ungenauigkeit und der starken Belastung für die Probanden führten Dierks et al. (1999) auch an, dass die Bestimmung der LAAEP mit fünf bzw. sechs Stunden nach Verabreichen des Aminosäuregemisches möglicherweise zu früh stattfand. Carpenter et al. (1998) und Williams et al. (1999) wiesen dementsprechend einen Haupteffekt der Tryptophandepletion auf die zentrale serotonerge Aktivität mit einer Latenz von acht bis vierzehn Stunden nach Einnahme des Aminosäuregemisches nach, indem sie die Höhe von 5-HIES und auch von Tryptophan im Liquor bestimmten. Dabei war auffällig, dass die eher mit der zentralen serotonergen Funktion korrelierbaren niedrigsten Liquorkonzentrationen von 5-HIES bzw. Tryptophan mehrere Stunden nach den einfacher zu testenden und daher oft präferierten Konzentrationen des

Plasmatryptophans erreicht waren. Diesen Erkenntnissen stehen wiederum EEG- und MEG-Studien an ebenfalls gesunden Probanden gegenüber, bei denen einerseits die Auswirkungen des Tryptophan-Depletionstests auf die akustisch evozierten Potentiale und Magnetfelder der N1/P2-Komponente (Kähkönen et al., 2002b) sowie auf die Magnetfelder mittlerer Latenzen bestimmt wurden (Kähkönen et al., 2002a). Dabei fanden die Messungen fünf Stunden nach Einnahme des Aminosäuregemisches statt, und signifikante Verminderungen der verschiedenen Wellen bzw. Magnetfelder konnten auch nach dieser vermeintlich zu kurzen Latenz ermittelt werden.

Zusammenfassend muss also über den Tryptophan-Depletionstest gesagt werden, dass auch bei seiner Anwendung die Resultate zu variabel sind, um eine eindeutige Aussage über den Zusammenhang zwischen dem zentralen serotonergen System und der LAAEP zu treffen und auch dadurch die Komplexität des Themas noch unterstrichen wird.

6.2.3 Unterschiede zwischen psychiatrisch Kranken und Gesunden

Während die Daten bezüglich gesunder Probanden also sehr heterogen sind, wurde bei psychiatrischen Patienten in konsistenterer Weise ein Effekt auf die LAAEP nachgewiesen, wenn eine pharmakologische Modulation des zentralen Serotoninhaushalts stattfand. Ohnehin wurde bei psychiatrischen Erkrankungen, bei denen Veränderungen im Serotoninniveau ursächlich sind, auch eine in Vergleich zu Gesunden veränderte LAAEP nachgewiesen.

So zeigt sich eine hohe LAAEP bei Patienten, die an Krankheiten mit einem Serotoninmangel leiden. Dies wären z.B. Depressionen (James et al., 1990b), Borderline-Störungen (Norra et al., 2003), Migräne (Wang et al., 1996) oder Anorexia nervosa (Rothenberger et al., 1991).

Bestimmt man dagegen die LAAEP bei Schizophrenen, einer durch ein eher hohes serotonerges Niveau gekennzeichneten Erkrankung, kann man eine verhältnismäßig schwächere LAAEP feststellen (Juckel et al., 2003).

Verändert man dann bei solchen Patienten das zentrale serotonerge Niveau, indem man entsprechende Medikamente verabreicht, die selbstverständlich auch eine Linderung der Krankheitssymptome hervorrufen, können auch Veränderungen der

LAAEP festgestellt werden. So wurde bei depressiven Patienten, denen das SSRI Sertralin verabreicht und damit der Serotoninspiegel erhöht wurde, auch eine Verminderung der LAAEP nachgewiesen (Juckel et al., in Vorbereitung). Werden im Gegensatz dazu schizophrene Patienten mit Serotoninantagonisten wie Clozapin oder Olanzapin behandelt, wodurch das zentrale Serotoninniveau verringert wird, steigt die LAAEP (Juckel et al., 2003).

Im allgemeinen kann man daher festhalten, dass sich bei psychiatrisch Kranken sowohl krankheits- als auch therapiebedingte Änderungen des zentralen serotonergen Niveaus in relativ konsistenter Weise auch in einer Erhöhung bzw. Erniedrigung der LAAEP niederschlagen. Da dies bei Gesunden nur bedingt der Fall ist, scheint es denkbar, dass in einem voll funktionsfähigen serotonergen System weitere Feedback-Mechanismen existieren könnten, die zur Stabilisierung beitragen, wenn das serotonerge Niveau künstlich manipuliert wird. Aufgrund einer schnelleren und effizienteren Reagibilität des serotonergen Systems gesunder Probanden könnte eine Manipulation durch SSRI-Gabe möglicherweise kompensiert werden, bevor eine solche Einflussnahme auch durch eine Änderung der Lautstärkeabhängigkeit sichtbar werden würde.

Nichtsdestotrotz scheint es erforderlich, weitere Faktoren zu betrachten, die ebenfalls subtile Änderungen der LAAEP zur Folge haben könnten. Bei Gesunden mit voll funktionsfähigem serotonergen System scheint es denkbar, dass diese weiteren Einflussfaktoren unter Umständen von größerer Relevanz sein könnten als bei psychiatrischen Patienten, bei denen möglicherweise das zentrale serotonerge Niveau von stärkster Bedeutung für die Variationen der LAAEP ist.

6.2.4 Applikationsart

Für die Applikationsweise per i.v.-Infusion entschieden wir uns einerseits in Anlehnung an neuroendokrinologische Untersuchungen (Seifritz et al., 1996), andererseits sollte dadurch ein eindeutigeres Untersuchungssetting als bei oraler Medikamenteneinnahme geschaffen werden. Wo bei Seifritz et al. (1996) ebenfalls Änderungen der Hormonspiegel nachweisbar wurden, konnte bei uns kein signifikanter Abfall der LAAEP ermittelt werden. Dem steht ein dem vorliegenden ähnlicher Versuch gegenüber, bei

dem eine Verringerung der N1/P2-Amplitude als Reaktion auf oral verabreichtes Citalopram ermittelt wurde (Nathan et al., 2006). Während Nathan et al. (2006) eine Messung der LAAEP zwei Stunden nach oraler Gabe des Citalopram vornahm, erfolgten unsere Messungen, während die Citalopram- bzw. Placeboinfusion lief, sowie zehn, dreißig und sechzig Minuten nach Infusionsende, d.h. dementsprechend 40, 60 und 90 Minuten nach Beginn der Infusion. Zieht man in Anbetracht der signifikanten Resultate der Studie von Nathan et al. (2006) die Möglichkeit einer zu frühen Messung in Betracht (s. Kap. 6.2.5), sollte dies aber durch die schnellere Anflutung der in unserer Studie intravenös verabreichten Medikation durchaus kompensiert werden können. Neben der schnellstmöglichen Verteilung bietet die intravenöse Applikation zahlreiche weitere Vorteile gegenüber der oralen Gabe des Medikaments. Ein eventueller first-pass-Effekt durch den Pfortaderkreislauf wird vermieden, und auch der zusätzlich zum Blutkreislauf individuell variable Funktionszustand des Verdauungstraktes scheidet als zusätzlicher Störfaktor aus, so dass eine intravenöse Applikation eine weitaus kontrollierbarere Methode darstellt als die orale Gabe von Citalopram bzw. Placebo. Unter klinischen Bedingungen sollte daher die von uns gewählte Verabreichungsform als die vorteilhaftere angesehen werden, so dass die mangelnde Änderung der LAAEP zumindest nicht diesem Untersuchungssetting zugeschrieben werden sollte.

6.2.5 Untersuchungszeitpunkt

Bei Studien an Gesunden scheint speziell der Untersuchungszeitpunkt von besonderer Wichtigkeit zu sein, wenn man Veränderungen der Lautstärkeabhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale nachweisen möchte.

So richteten sich Nathan et al. (2006) nach den pharmakokinetischen Höchstniveaus von Citalopram, um die akustisch evozierten Potentiale zwei Stunden nach der oralen Einnahme des Medikaments aufzuzeichnen. In der hier zu betrachtenden Untersuchung entschieden wir uns allerdings für frühere Aufzeichnungen der AEP. Diese Aufzeichnungszeit orientierte sich an verschiedenen neuroendokrinen Studien (Kapitany et al., 1999; Seifritz et al., 1996; Smith et al., 2002), bei denen der Haupteffekt des ebenso wie in unserer Studie intravenös applizierten Citalopram auf das zentrale serotonerge System während oder kurz nach der Infusion gezeigt wurde.

Dabei fanden Seifritz et al. (1996) die höchsten Plasmalevels von Citalopram etwa 20 Minuten nach Beginn einer Infusion mit 20 mg Citalopram bzw. Placebo, die jedoch rasch stark abfielen, wodurch die schnelle Verteilung ins zentrale Kompartiment angezeigt wurde. Folgerichtig konnten in dieser Untersuchung auch die zentralen hormonellen Effekte des Citaloprams recht bald nach Infusion nachgewiesen werden. Insbesondere Hypophysenhormone wurden dabei betrachtet. So wurde ein Maximum des Prolactinspiegels als Reaktion auf das SSRI etwa 80 Minuten nach Infusionsbeginn, also etwa 50 Minuten nach Infusionsende, auffällig. Cortisol, das indirekt den Einfluss des SSRI auf die ACTH-Sekretion widerspiegelt, erreichte seinen höchsten Plasmaspiegel bereits 60 Minuten nach Infusionsbeginn, wobei jeweils ein signifikanter Einfluss des Citalopram auf diese Entwicklungen nachgewiesen wurde. Auch bei Untersuchungen mit niedrig dosiertem Citalopram, also mit Infusionen, die 5 bzw. 10 mg enthielten, waren die Ergebnisse ähnlich (Attenburrow et al., 2001). Auch hier traten die höchsten Plasmacortisolspiegel 60 Minuten nach Infusionsbeginn auf. Die höchsten Prolactinspiegel waren jedoch bereits 30 Minuten nach Start einer Infusion mit 10 mg Citalopram zu messen. Dies sollte jedoch nicht im Widerspruch zu der Studie von Seifritz et al. (1996) stehen, da sich auch dort, obwohl höchste Prolactinwerte erst nach 80 Minuten messbar waren, das Plasmaprolactin bereits nach 30 Minuten stark erhöht dargestellt hatte.

Aus diesen Studien, in denen die durch das Citalopram hervorgerufenen zentralen hormonellen Veränderungen untersucht wurden, sollte sich ergeben, dass auch die hier gewählten Untersuchungszeitpunkte mit 10 Minuten nach Infusionsbeginn und 10, 30 und 60 Minuten nach Infusionsende die am meisten erfolgversprechenden für einen durch Erhöhung des zentralen Serotoninspiegels hervorgerufenen Abfall der LAAEP sein sollten. Auch erhielten Nathan et al. (2006) signifikante Ergebnisse im Sinne eines Abfalls der N1/P2-Amplitude mit einem Untersuchungszeitpunkt zwei Stunden nach oraler Citalopramgabe und ansonsten ähnlichem Studiendesign. Daraus könnte sich der Schluss ergeben, dass zwar zentrale hormonelle Änderungen als Reaktion auf die Gabe eines SSRI schnell erfolgen, die Änderung des Serotoninspiegels selbst, zumindest aber die erwartete direkte Reaktion in Form eines Abfalls der LAAEP mehr Zeit benötigt, als in unserem Untersuchungsrahmen eingeräumt war. Dabei bestünde die Möglichkeit, dass die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen hormonalen Systemen weitaus komplexer sind als berücksichtigt und weiterer Klärung bedürfen.

Andererseits aber drängt sich die Hypothese auf, dass innerhalb des zentralen serotonergen Systems eines gesunden Individuums weitere Regulationsmechanismen existieren könnten, die eine artifizielle Änderung des zentralen Serotoninspiegels besser oder aber länger kompensieren können, als dies bei bereits psychiatrisch Erkrankten der Fall ist.

6.2.6 Wechselwirkungen an der Synapse

Diese Hypothese wird auch von Mikrodialyse-Untersuchungen gestützt, bei denen die Effekte von Citalopram direkt an der serotonergen Synapse untersucht wurden. Dabei ergaben sich Hinweise darauf, dass der postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptor und möglicherweise auch der 5-HT_{1B}-Rezeptor eine regulatorische Feedback-Funktion in verschiedenen Gehirnregionen wie der Amygdala, dem frontalen und dem medialen präfrontalen Cortex haben, die unter Umständen bei chronischer Einwirkung von Citalopram nachlassen kann (Bosker et al., 2001; Gundlah et al., 1997; Muraki et al., 2001; Wegener et al., 2000).

Allerdings sind auch hierbei die Resultate widersprüchlich. So zeigte sich teils ein Nachlassen der Feedback-Funktion bei chronischer Citalopram-Einwirkung, während sich dies in einem anderen Fall nicht bestätigte (Bosker et al., 2001; Gundlah et al., 1997). Auch wies man zwar für die oben genannten Regionen ein Feedback nach, für den dorsalen Hippocampus jedoch nicht (Gundlah et al., 1997).

Da aber mittlerweile die Existenz von mindestens sechs verschiedenen Typen von Serotoninrezeptoren bekannt ist, die in unterschiedlichen Gehirnregionen in verschiedener Quantität vertreten sind, ergibt sich daraus, dass Serotonin selbst wie auch die Interaktionen zwischen den einzelnen Serotoninrezeptoren die Aktivität der Neuronen in jeweils völlig verschiedener Art und Weise beeinflussen können. Diese Prozesse bedürfen jedoch im speziellen noch weiterer Aufklärung, wobei insbesondere noch ein großer Mangel an humanexperimentellen Untersuchungen herrscht. Es besteht jedoch durchaus die Wahrscheinlichkeit, dass solche noch ungeklärten Wechselwirkungen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie beeinflusst haben könnten.

Auch in Abhängigkeit von der Zeitdauer der Serotoninapplikation können verschiedenartige Wirkungen erzielt werden. So wurde bei Ratten durch die Interaktion von Pyramidenzellen mit Interneuronen über 5-HT_{2A}- sowie 5-HT₃-Rezeptoren eine Exzitation festgestellt, wenn Serotonin für eine längere Zeit einwirkte, wogegen ein nur kurzer Impuls von Serotonin eher eine Inhibition der entsprechenden Neuronen hervorrief (Zhou und Hablitz, 1999). Ein solches Resultat könnte ebenfalls nahelegen, dass in unserer Studie die Messung der LAAEP zu früh stattfand, um signifikante Veränderungen zu bemerken. Auch könnte sich dadurch ausdrücken, dass bei Gesunden eine über einen längeren Zeitraum stattfindende Citalopram-Behandlung nötig wäre, um eindeutige Veränderungen zu registrieren. Auch hier sollte man jedoch mögliche Unterschiede zwischen den physiologischen Vorgängen bei Menschen und Tieren berücksichtigen, bevor endgültige Schlüsse gezogen werden.

6.2.7 Einfluss der Aufmerksamkeit auf die LAAEP

Auch die Aufmerksamkeit, die der Proband den vorgespielten Tönen widmet, kann ein möglicher beeinflussender Faktor für die LAAEP sein. Dabei wurde festgestellt, dass die N1-Amplitude dann höher ist, wenn sich die Versuchspersonen auf die Stimulustöne konzentrieren (Carrillo-de-la-Pena, 1999), wobei insbesondere bei höheren Lautstärken stärkere Effekte gefunden wurden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Gabe von Antidepressiva die Aufmerksamkeit beeinflussen kann. Unter anderem verringert insbesondere die initiale Applikation des SSRIs Fluvoxamin die Aufmerksamkeit gesunder Versuchspersonen (Curran und Lader, 1986).

In der vorliegenden Untersuchung waren die Probanden aufgefordert worden, sich zu entspannen und sich nicht auf die vorgespielten Töne zu konzentrieren. Auch waren die Personen gebeten worden, während der AEP-Ableitungen wach zu bleiben. Eine Kontrollprozedur für die Aufmerksamkeit der Probanden, wie in anderen Studien bereits angewandt (Nathan et al., 2006), hätte daher möglicherweise auch unserer Studie, insbesondere in Anbetracht der Untersuchungsdauer über etwa zwei Stunden, weitere Konsistenz verliehen.

Zu bedenken ist aber, dass bei verstärkter Aufmerksamkeit hinsichtlich der Stimulustöne die N1-Amplitude eher erhöht wird. Unter Einwirkung von Antidepressiva

zeigt sich jedoch eher eine Verminderung der Aufmerksamkeit, so dass sich unter einem Antidepressivum auch die N1-Amplitude abschwächen sollte. Dieses Verhalten entspräche also unserer zuvor aufgestellten Hypothese, die sich jedoch nicht bestätigt hat. Da sich auch während der Untersuchungen die Lautstärkeabhängigkeiten unter Citalopram im Vergleich zu Placebo in relativ ähnlicher Weise entwickelten, scheint also ein stärkerer Einfluss des Antidepressivums auf die Aufmerksamkeit ebenso ausgeschlossen wie derjenige der Aufmerksamkeit auf die LAAEP selbst.

Im Interesse der besseren Vergleichbarkeit scheint eine Komponente, mit deren Hilfe die Aufmerksamkeit der Probanden kontrolliert wird, für zukünftige Studien angebracht. Dass ihr Nichtvorhandensein in dem hier angewandten Untersuchungsdesign einen relevanten Einfluss auf die Resultate hatte, kann jedoch bezweifelt werden.

6.2.8 Einfluss von Habituationseffekten auf die LAAEP

An jedem Untersuchungstag wurden fünf Runden von LAAEP-Messungen vorgenommen, wobei jeweils über zwölf Minuten insgesamt 350 Stimulustöne verschiedener Lautstärken eingespielt wurden. Dabei fand die Baseline-Messung vor Start der Infusion statt, die folgende Messung der LAAEP zehn Minuten nach Infusionsbeginn startete durchschnittlich 25,5 Minuten (± 2 min) nach Anfang der Baseline-Messung. Die zweite Messung wurde zehn Minuten nach Infusionsende durchgeführt, begann also dreißig Minuten nach Beginn der vorangegangenen LAAEP-Ableitung. Ebenso lagen zwischen ihr und der dritten Messung zwanzig, zwischen der dritten und der vierten Messung dreißig Minuten. Dass bei dieser recht dichten Abfolge von LAAEP-Ableitungen Habituationseffekte als weitere Einflussfaktoren zum Tragen kamen, sollte nicht ausgeschlossen werden (Westenberg und Weinberger, 1976). Eine Verringerung der LAAEP als Resultat der Gewöhnung an die Stimulustöne ist bereits bei gesunden Probanden nachgewiesen worden (Ambrosini et al., 2003).

Für die Klärung des Einflusses von Habituationseffekten scheint es angeraten, die statistischen Absolutwerte für die Abhängigkeit der LAAEP vom Untersuchungszeitpunkt heranzuziehen, wobei die Baseline-Messungen den anderen Ableitzeiten gleichgestellt werden. Dabei findet sich ein signifikanter Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auf die Lautstärkeabhängigkeit für die Skalpdataen sowie für

die Daten des tangentialen Dipols der rechten Hemisphäre und der radialen Dipole beider Hemisphären wie auch ein deutlicher Trend in diese Richtung für den tangentialen Dipol der linken Hemisphäre.

Betrachtet man den durchschnittlichen Verlauf der LAAEP sowohl am Punkt Cz (Abb. 5.6a) als auch nach der Dipolquellenanalyse für der linken (Abb. 5.7a) und rechten (Abb. 5.8a) tangentialen Dipol, könnten auch diese Verläufe entsprechend den Berechnungen so interpretiert werden, als würden sie eine Tendenz zur Abnahme besonders während der beiden letzten Ableitungen zeigen. Eine Darstellung in Form von Boxplots (Abb. 5.6b, 5.7b, 5.8b) zeigt jedoch sehr starke Schwankungen, so dass auch durch diese Abbildungen Vorstellungen von einer übermäßigen Beeinflussung der LAAEP durch Habituationseffekte relativiert werden können.

Es ist aber nicht auszuschließen, dass sich der Abfall der LAAEP Habituationseffekten zuschreiben lassen könnte, woraus natürlich auch eine Beeinflussung der gesamten Resultats der Untersuchung abzuleiten wäre. Allerdings ist dazu zu bemerken, dass die Skalpdata in der zur Berechnung des Einflusses der Untersuchungsbedingung genutzten relativen Betrachtungsweise keinen signifikanten Abfall der LAAEP im Zeitverlauf zeigen. Trotzdem waren sie in zahlreichen anderen, auch der hier vorliegenden ähnlichen Studien (Nathan et al., 2006) oder aber bei Vergleich der LAAEP zwischen Kranken und Gesunden bereits aussagekräftig genug. Dass die Absolutwerte einen signifikanten Abfall zeigen, sollte bei Überlegungen zur Untersuchungsbedingung eher eine untergeordnete Rolle spielen, da ja sowohl bei Ableitung der LAAEP mit Citalopram als auch bei Placebo eine Baseline-Messung stattfand. Eine mögliche Beeinflussung der LAAEP durch Habituation sollte daher so gering sein, dass sie auf eine pharmakologische Manipulation der LAAEP keine nachhaltige Wirkung hätte. Diese Hypothese wird auch dadurch gestützt, dass sich in keiner der Untersuchungsgruppen ein signifikanter Zusammenhang der LAAEP mit der Interaktion zwischen Untersuchungsbedingung und Untersuchungszeitpunkt nachweisen ließ.

Zudem war für den tangentialen Dipol der linken Hemisphäre im Gegensatz zur rechten kein signifikanter Abfall der LAAEP zu zeigen. Da Daten bezüglich hemisphärieller Unterschiede bei der LAAEP in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf und/oder von der Untersuchungsbedingung fehlen, könnte man einerseits die Hypothese aufstellen, dass solche minimalen Unterschiede existieren und dann weiterer Studien bedürften. Andererseits ist aber auch möglich, dass die nicht signifikanten Daten für den

tangentialen Dipol der linken Hemisphäre den beobachteten Ausreißern zuzuschreiben sind.

In jedem Fall ist aber zusammenfassend festzustellen, dass eine Gewöhnung an die Stimulustöne eine mögliche Erklärung für den Abfall der LAAEP im Zeitverlauf sein könnte, wenn zusätzlich die Verläufe der LAAEP für Placebo und Citalopram annähernd parallel sind. Dies ist bei den Daten des tangentialen Dipols der rechten Hemisphäre der Fall, die auch eine signifikante Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt zeigen. In Anbetracht dieser Tatsachen ist nicht völlig auszuschließen, dass auch die Gesamtergebnisse durch Habituation verändert worden sein könnten.

6.2.9 Nebenwirkungen des Citalopram

Bei den Erwägungen, welche Aspekte die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben könnten, sind auch die Nebenwirkungen des Citalopram unbedingt zu berücksichtigen. Nur zwei der achtzehn Probanden, deren Daten alle Kriterien für die Auswertung erfüllten, bemerkten keine Nebenwirkungen. Eine Versuchsperson beklagte schwere Übelkeit unter Placebo, vermerkte jedoch unter Citalopram keine Auffälligkeiten.

Zwar zeigen die Kurven der Lautstärkeabhängigkeiten überwiegend annähernd parallele oder zumindest ähnliche Verläufe, wenn man die LAAEP bei Citalopram mit derjenigen bei Placebo vergleicht, so dass der Einfluss, den die durch das Citalopram verursachten Nebenwirkungen auf den Organismus der Probanden und damit auch indirekt auf die LAAEP gehabt haben könnten, wahrscheinlich kein allzu großer ist. Nichtsdestotrotz ist er nicht außer acht zu lassen.

Da die Feuerungsrate der serotonergen Neuronen intraindividuell hauptsächlich Vigilanzschwankungen unterliegt, ist nicht auszuschließen, dass die bei fünf Probanden überwiegend nach Ende der Messungen aufgetretene Müdigkeit auch die LAAEP beeinflusst haben könnte. In Anbetracht der Tatsache aber, dass dieses Symptom auch überwiegend erst nach der jeweiligen Untersuchungssitzung auftrat, scheint eine übermäßige Einflussnahme der Vigilanzschwankungen auf die Gesamtergebnisse unwahrscheinlich.

Die weiteren unerwünschten Effekte waren hauptsächlich während der Infusion zu beobachten, wobei in der Regel schon während der letzten beiden LAAEP-Messungen

keine Nebenwirkungen mehr feststellbar waren. Dies entspricht dabei denjenigen Messpunkten, bei denen anhand der Abbildungen ein leichter Abfall der LAAEP auffällig war. Allerdings ist davon auszugehen, dass die von den Versuchspersonen zuvor bemerkten Nebenwirkungen dafür sorgten, dass den Stimulustönen weniger Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Dem stünde bei tatsächlich relevantem Einfluss der Nebenwirkungen jedoch entgegen, dass bei stärkerer Aufmerksamkeit in bezug auf die Töne die LAAEP eine Tendenz in Richtung eines Anstiegs aufweist (Carrillo-de-la-Pena, 1999). Aus diesem Grunde erscheint bereits die Tatsache, dass die LAAEP unter Citalopram generell höhere, wenn auch nicht statistisch signifikante Werte als unter Placebo zeigt, nicht logisch. Auch der Abfall der LAAEP während der späteren Messungen, wenn die Nebenwirkungen bereits abgeklungen waren, würde sich nicht in diese Vorstellung einpassen lassen. Eher sollte bei verminderter Aufmerksamkeit durch Konzentration auf die Nebenwirkungen die LAAEP der früheren Ableitungen vermindert, die der späteren erhöht sein, was jedoch nicht der Fall war. Der beobachtete Abfall der LAAEP im zeitlichen Verlauf sollte dann ohne relevanten Einfluss der Nebenwirkungen durch die oben besprochenen Habituationseffekte erklärt werden können.

Allerdings könnte erwogen werden, dass sich die Versuchspersonen bei auftretenden Nebenwirkungen in einem Zustand verstärkter Wachsamkeit befanden, der sich ebenso auf die Effekte des Medikaments wie auf die Stimulustöne bezog. Dadurch wäre wiederum eine die LAAEP verstärkende Einwirkung der Aufmerksamkeit bei Citalopramgabe denkbar. Alles in allem sind also Einflüsse der vom Citalopram verursachten Nebenwirkungen auf die LAAEP durchaus nicht von der Hand zu weisen.

6.2.10 Probanden

6.2.10.1 Geschlecht

Im Sinne einer einheitlicheren Probandenpopulation wurden achtzehn Frauen den Untersuchungen unterzogen. Männliches Geschlecht stellte ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

Bei der Untersuchung einer rein weiblichen Gruppe konnte der Vorteil genutzt werden, dass im Tryptophan-Depletionstest bei Frauen eine signifikant stärkere Verringerung

der Serotoninsynthese als bei Männern nachgewiesen worden ist (Nishizawa et al., 1997). Da also bei Tryptophandepletion Frauen ein besseres Ansprechen auf artifizielle Änderungen im serotonergen System zeigen, hätte vermutet werden können, dass sich dies bei anderen Formen der externen Manipulation ähnlich verhielte. Die Hypothese einer nachweisbaren Verringerung der LAAEP unter SSRI-Gabe hätte dabei bei einer weiblichen Probandenpopulation ein eindeutigeres Ergebnis als bei einem gemischten Kollektiv zeigen sollen. Bei der vergleichbaren Studie von Nathan et al. (2006) wurden Männer und Frauen ohne Berücksichtigung des Geschlechts untersucht, wobei sich ein signifikanter Abfall der N1/P2-Amplitude unter Citalopram feststellen ließ. Dass aber bei der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Änderung der LAAEP unter Citalopram nachgewiesen werden konnte, sollte dann wiederum nicht als Nachteil dieser Studie mit der weiblichen Probandenpopulation gewertet werden, sondern einen generellen Trend zu mehr Skepsis bei der Beurteilung des Einflusses, den das serotonerge System auf die LAAEP Gesunder hat, anzeigen.

Trotzdem wäre die Verbindung des Geschlechts mit der Form der Reaktion, also der Änderung der LAAEP in der vorliegenden Studie im Verhältnis zur Änderung der Serotoninsynthese beim Tryptophan-Depletionstest, eine noch ungeklärte Frage, deren Beantwortung eines männlichen Probandenkollektivs bedürfte.

Auch ist hinzuzufügen, dass sieben Studienteilnehmerinnen orale östrogenhaltige Antikonzeptiva einnahmen, was von uns nicht von vornherein als Ausschlusskriterium betrachtet worden ist. Da aber Einflüsse des Östrogens auf die LAAEP nicht nur wegen der Studien von Nishizawa et al. (1997), sondern auch wegen der weitaus höheren Prävalenz der unipolaren Depressionen bei Frauen als recht wahrscheinlich betrachtet werden können, scheint auch ein versuchsweiser Ausschluss der Versuchspersonen mit Antikonzeptiva unter nachteiliger Verkleinerung des Probandenkollektivs von Interesse. Trotzdem trat auch hierbei kein signifikanter Zusammenhang der LAAEP mit der Untersuchungsbedingung oder der Interaktion von Untersuchungsbedingung und Untersuchungszeitpunkt zutage. Daraus ergibt sich, dass zwar die Teilnahme von Probanden, die regelmäßig Antikonzeptiva einnahmen, als limitierender Faktor der Studie angesehen werden könnte, da aber auch ein Ausschluss dieser Probanden die grundsätzlichen Ergebnisse nicht ändert, sollte auch dieser hormonelle Einfluss als sehr begrenzt aufgefasst werden.

Von den verbliebenen elf Probandinnen erhielten nach dem Zufallsprinzip sieben Citalopram während der östrogenen Phase ihres Menstruationszyklus, während vier

währenddessen eine Placeboinfusion bekamen. Dagegen erhielten während der gestageten Phase vier Probanden Citalopram und sieben Placebo. Sicherlich wären objektivierbarere Resultate zustande gekommen, hätten sämtliche Untersuchungen einheitlich z.B. während der östrogenen Phase stattgefunden, und auch hier sind Abweichungen in den Ergebnissen durch hormonelle Schwankungen nicht auszuschließen. Tendenziell sollten aber diese Einflussfaktoren zu minimal sein, um ausschlaggebend dafür zu sein, dass die aufgestellte Hypothese nicht bestätigt werden konnte.

6.2.10.2 Raucher

Ein weiterer limitierender Aspekt der Studie besteht darin, dass sich unter den Versuchspersonen fünf Raucher befanden. In Tierstudien ist ein Einfluss von Nikotin auf das zentrale serotonerge System bereits nachgewiesen worden (Benwell und Balfour, 1982; Reuben und Clarke, 2000). Der Einfluss des Rauchens auf den Serotoninhaushalt des Menschen wird dagegen noch diskutiert (Gallinat et al., 2005), wobei bisher unter anderem Untersuchungen über die Bindungsstellen der Monoamintransporter im Blutplasma (Patkar et al., 2003; Schwartz et al., 2005) wie auch Post-mortem-Studien (Benwell et al., 1990) eine Abnahme der serotonergen Aktivität unter Einwirkung von Nikotin vermuten lassen. Wird dagegen der Tryptophan-Depletionstest für solche Ziele genutzt, lässt sich kein relevanter Einfluss des Rauchens auf die serotonerge Funktion zeigen (Perugini et al., 2003).

Der Ausschluss der Raucher aus der Studie ergibt aber bezüglich der Signifikanzen die fast gleichen Ergebnisse wie die Untersuchung aller achtzehn Probanden. Das heißt, dass für die Untersuchungsbedingung lediglich der tangential Dipol der linken Hemisphäre ein signifikantes Ergebnis aufweist, das ja als nicht sinnvoll aufgefasst werden sollte. In Hinblick auf die Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt ergeben sich nur für die radialen Dipole signifikante Ergebnisse.

Da also der Ausschluss der Raucher aus der hier vorliegenden Studie die grundlegenden Resultate nicht verändert und der Einfluss, den Nikotin auf die zentrale serotonerge Funktion des Menschen haben könnte, nach wie vor nicht gesichert ist,

erscheint es sinnvoller, im Interesse einer größeren Probandenpopulation die Daten der Raucher weiterhin im Rahmen der Auswertung zu benutzen.

Trotz allem ist der Effekt von Nikotin auf der serotonerge Funktion von großem Interesse und sollte auch hier als möglicherweise die Resultate verändernder und damit limitierender Faktor berücksichtigt werden.

6.2.11 Dipolquellenanalyse

Mit Hilfe der Dipolquellenanalyse ist eine differenzierte Untersuchung der N1/P2-Komponente jeweils des primären und des sekundären akustischen Cortex möglich. Der primäre akustische Cortex ist durch eine im Vergleich zum sekundären akustischen Cortex weitaus stärkere serotonerge Innervation gekennzeichnet. Dementsprechend zeigt er eine höhere Lautstärkeabhängigkeit (Hegerl et al., 1994) und sollte bei artifizieller Modifikation der serotonergen Funktion eine stärkere Veränderung der LAAEP aufweisen.

Insbesondere da bei alleiniger Betrachtung der Skalpdata am Punkt Cz, wo ansonsten ohne Differenzierung durch Dipolquellenanalyse die höchste Lautstärkeabhängigkeit gemessen wird, keine signifikanten Resultate ermittelt wurden, schien die Aufschlüsselung der Daten durch Dipolquellenanalyse erforderlich. In der Tat zeigte sich für den tangentialen Dipol, der den primären akustischen Cortex repräsentiert, ein signifikanter Zusammenhang der Lautstärkeabhängigkeit von der Untersuchungsbedingung für die linke und zumindest ein entsprechender Trend für die rechte Hemisphäre.

Wie aber bereits oben besprochen, ergibt eine solche Signifikanz keinen Sinn, da sie sich, wie in den Liniendiagrammen in den Abbildungen 5.7a und 5.8a dargestellt, daraus ergibt, dass konstant eine höhere Lautstärkeabhängigkeit unter Citalopram und bei der linken Hemisphäre sogar ein Anstieg derselben zu beobachten war. Die genauere Darstellung durch Boxplots (Abb. 5.7b und 5.8b) lässt aufgrund der starken Schwankungen bei den verschiedenen Ergebnissen bereits an der Relevanz der Resultate zweifeln. Die bisherigen Erkenntnisse über das serotonerge System ließen einen Abfall der Lautstärkeabhängigkeit unter SSRI-Gabe erwarten und experimentell gegen die Möglichkeit einer gleichbleibenden Lautstärkeabhängigkeit abwägen. Der

beobachtete Anstieg hingegen lässt sich in keinen logischen Kontext setzen und sollte am ehesten den Ausreißern oder aber anderen Einflussfaktoren zuzuschreiben sein. Schlussfolgernd kann daher festgestellt werden, dass die mit Hilfe der Dipolquellenanalyse ermittelten Resultate sehr kritisch zu betrachten sind. Ohnehin ist der vermeintliche Vorteil der Dipolquellenanalyse nach wie vor Gegenstand vieler Diskussionen. So wurden z.B. ähnliche Veränderungen der LAAEP bei Personen gefunden, die über längere Zeit Ecstasy konsumierten, unabhängig davon, ob die von Cz abgeleiteten Skalpdata (Croft et al., 2001) oder die differenzierteren Daten des tangentialen Dipols (Tuchenhagen et al., 2000) zur Untersuchung verwendet worden sind. Da aber in der hier vorliegenden Studie keine signifikanten Skalpdata zur Untersuchungsbedingung vorliegen und die der Dipolquellenanalyse entstammenden Resultate als nicht aussagekräftig betrachtet werden müssen, ist es an dieser Stelle nicht möglich, einen weiteren Beitrag zu der Diskussion über die Relevanz der Dipolquellenanalyse bei dem vorliegenden Thema zu leisten.

6.2.12 Einige Bemerkungen zum radialen Dipol

Zwar ist die serotonerge Innervation nur im primären akustischen Cortex, der durch den tangentialen Dipol repräsentiert wird, nennenswert, so dass Einflüsse des Citalopram auf den sekundären akustischen Cortex nicht erwartet worden sind. Trotzdem war nebenbefundlich im Rahmen der Untersuchungen auffällig, dass stets ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und dem radialen Dipol sowohl der linken als auch der rechten Hemisphäre festgestellt worden ist. Dies war bereits bei den Resultaten über die gesamte Probandenpopulation zu beobachten, traf jedoch auch auf die Gruppe der nichtrauchenden Probanden sowie auf diejenige ohne orale Antikonzeptiva zu.

Der radiale Dipol spiegelt dabei die Aktivität des sekundären akustischen Cortex wider, dem die Erkennung und erste Interpretation des Gehörten obliegt. Aktuell wahrgenommene Klänge werden schon bekannten gleichartigen Tönen zugeordnet, die bereits zuvor gehört und gelernt wurden (Trepel, 1999). Diese Funktion des sekundären akustischen Cortex legt die Vermutung nahe, dass sich Habituationseffekte dort in deutlicherem Maße bemerkbar machen als im primären akustischen Cortex, bei dem

nur teilweise eine Abhängigkeit der LAAEP vom Untersuchungszeitpunkt gefunden worden ist. Die Gewöhnung an die Stimulustöne könnte jedoch in konsistenterer Weise durch den beobachteten Abfall der Lautstärkeabhängigkeit des sekundären akustischen Cortex angezeigt werden. Da dies jedoch nur ein zufällig beobachteter Nebeneffekt der Studie war, wären weitere Nachforschungen erforderlich, wollte man eine definitive Aussage zu dieser Hypothese treffen. Aufgrund der geringen serotonergen Innervation des sekundären akustischen Cortex und der Konsequenz, dass in keinem Fall signifikante Ergebnisse für einen Einfluss der Untersuchungsbedingung oder der Interaktion auf den radialen Dipol ermittelt wurden, kommt zumindest ein durch die serotonerge Funktion bedingter Abfall der Lautstärkeabhängigkeit hier nicht in Betracht.

6.2.13 BDI

Der Beck's Depression Inventory (BDI) ist ein aus 21 Gruppen von Aussagen bestehender Fragebogen, bei dessen Beantwortung sich zunächst eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 63 Punkten ergibt. Diese Punktzahlen kann man in sechs Kategorien einteilen, die von „gesund“ bei 0 bis 9 Punkten bis zu „extrem schwerer Depression“ (63 Punkte und ggf. höher) reichen. Die hier ermittelten Antworten mit einer mittleren Punktzahl von 1,25 vor den Untersuchungen sowie 1,17 nach Citalopramgabe und 0,83 nach Placebo bewegen sich damit allesamt im niedrigsten gesunden Bereich. Auch stellen dies keine signifikanten Veränderungen des BDI in Abhängigkeit davon dar, ob der Fragebogen vor oder nach der Sitzung beantwortet wurde. Auch spielt es keine Rolle, ob Citalopram oder Placebo verabreicht worden war.

Dieses sehr stabile Ergebnis lässt sich selbstverständlich nicht für Überlegungen bezüglich der stimmungsaufhellenden Wirkung des Antidepressivums verwenden, da ja ein solcher Effekt bei Gesunden nicht existiert und bei depressiv Erkrankten erst nach tagelanger Latenz einsetzt. Zumindest aber könnte damit unter Umständen die Vermutung entstehen, dass während des Untersuchungsablaufes keine übermäßig gravierenden Änderungen, d.h. Verschlechterungen, der Stimmung auftraten. Ein eventueller Einfluss intraindividuelle Stimmungsschwankungen auf die LAAEP sollte damit ausgeschlossen werden können.

6.3 Weiterführende Fragen

Da der Zusammenhang zwischen der LAAEP und dem serotonergen System anhand von Tierstudien und Untersuchungen bei psychiatrisch Kranken als vergleichsweise gesichert gilt, stellen sich nun zahlreiche Fragen, die eventuell die weitere Klärung der Funktionsweise des serotonergen Systems vorantreiben könnten.

In der vorliegenden Studie wurden gesunde Probanden untersucht. Da dabei die positiven Resultate ausblieben, sollte weiter geklärt werden, inwieweit das serotonerge System bei Gesunden in artifizierter Weise beeinflussbar ist. Möglicherweise existieren weitere Regulations- oder Feedbackmechanismen, durch die die Effekte des künstlich veränderten Serotoninspiegels eingeschränkt oder gänzlich vermindert werden, die eventuell bei psychiatrisch Kranken ausgefallen oder aber weniger reagibel sein könnten. Auch subtilere oder schnellere Reaktionen des gesunden serotonergen Systems, als sie durch die LAAEP wahrgenommen und dargestellt werden können, wären denkbar. Dabei sollten insbesondere auch die Eigenschaften und Funktionen der verschiedenen 5-HT-Rezeptoren in die Überlegungen einbezogen werden, deren komplexes Zusammenspiel Gegenstand zukünftiger Forschungen und Neubewertungen des gesamten Sachverhaltes sein sollte (Norra, 2006).

Desweiteren scheint die Frage, wie Geschlechtsdifferenzen und hormonelle Schwankungen die LAAEP und das serotonerge System beeinflussen, von Interesse. So könnten in zukünftigen Studien männliche und weibliche Probanden differenziert betrachtet werden, um Geschlechtsunterschiede bei der Modifikation und Messung des serotonergen Systems und für zahlreiche psychopharmakologische Aspekte darüber hinaus genauer zu beleuchten.

Auch die Frage, welches der passende Untersuchungszeitpunkt sein sollte, sofern sich die LAAEP als Indikator der serotonergen Funktion weiter behauptet, müsste im Verlauf geklärt werden. Bei längeren Latenzen zwischen Citalopramgabe und LAAEP-Messung kamen signifikante Resultate zustande (Nathan et al., 2006), obgleich aufgrund neuroendokriner Untersuchungen (Seifritz et al., 1996) frühere Untersuchungszeitpunkte die logischere Wahl sein sollte. Eine Studie mit LAAEP-Messungen über längere und weiter auseinander liegende Zeitpunkte als im hier vorliegenden Fall könnte diese Frage möglicherweise klären.

Für die Anwendbarkeit der LAAEP als Mittel zur in-vivo-Diagnostik für das zentrale serotonerge System stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit Habituations- oder Ermüdungseffekte zusätzlich in die Resultate einfließen. Neben der bereits bekannten Tatsache der Kurzzeithabituation lässt sich durch die hier erläuterte Studie der Verdacht erheben, dass sich durch Gewöhnung bzw. Ermüdung in Anbetracht häufig wiederholter Messungen die LAAEP verringert. Sollte dies aber eine dauerhaft zu beobachtende und bestätigte Tatsache werden, könnte dadurch die Beurteilung eines eventuellen Therapieerfolges nur in eingeschränktem Maße möglich sein.

6.4 Schlussfolgerung

Für die vorliegende Untersuchung hatten wir die Hypothese aufgestellt, dass die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale unter Einwirkung des SSRI Citalopram aufgrund der Erhöhung der synaptischen Verfügbarkeit von Serotonin abfällt. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, so dass auch der Nachweis eines direkten Zusammenhangs zwischen LAAEP und zentraler serotonerger Funktion in dieser Studie an gesunden Probanden nicht erbracht werden konnte. Ein in diesem Sinne positives Resultat hätte helfen können, die Etablierung der LAAEP als nichtinvasives Messinstrument der zentralen serotonergen Funktion voranzutreiben.

Zu beachten ist jedoch, dass zahlreiche Aspekte berücksichtigt werden sollten, die mögliche Fehlerquellen und damit die Resultate beeinflussende Faktoren darstellen. Geschlechtsdifferenzen und hormonelle Schwankungen, der Untersuchungszeitpunkt, die Teilnahme von Rauchern an die Studie und auch mögliche Einflüsse durch Habituation oder Nebenwirkungen stellen dabei die wesentlichen Punkte dar.

Durch frühere Studien zur LAAEP und ihrem Zusammenhang mit dem zentralen serotonergen System, die insbesondere Tierversuche und psychiatrisch Kranke berücksichtigten, schien ein Einfluss des Serotonins auf die Lautstärkeabhängigkeit bereits gesichert. Anhand der hier vorgestellten Untersuchung und anderer aktuellerer Studien zeigt sich jedoch, dass diese Erkenntnisse speziell in bezug auf gesunde Probanden eine durchgängige Konsistenz vermissen lassen. In dieser Hinsicht sind also weiterführende Forschungen sehr erstrebenswert.

Als generelle Schlussfolgerung aus den vorliegenden Ergebnissen sollte daher gelten, dass die Validität der LAAEP als Marker der zentralen serotonergen Funktion zunächst weiter erhärtet werden muss, bevor sie zur praktischen Anwendung in der Breite kommen kann. Da die LAAEP jedoch ein einfacher, kostensparender und gut verträglicher Weg wäre, das zentrale serotonerge Niveau auf objektive und gut darstellbare Weise zu erfassen, sollten weitere Studien und kritische Diskussionen auf diesem Gebiet als vielversprechendes und sinnvolles Forschungsthema Beachtung finden.