

AUS DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE, STANDORT CCM DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT CHARITÉ-UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

DISSERTATION

**UNTERSUCHUNG DER
LAUTSTÄRKEABHÄNGIGKEIT
AKUSTISCH EVOZIERTER
POTENTIALE BEI PATIENTEN MIT
BIPOLARER DEPRESSION VOR
UND NACH
AUGMENTATIONSTHERAPIE MIT
SCHILDDRÜSENHORMONEN**

Zur Erlangung des akademischen Grades Dr. Medicinae

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –Universitätsmedizin Berlin

von Jennifer Alicia Bez aus Filderstadt

Datum der Promotion :5.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung und Abstract.....Seite 5

Einleitung

Seite 9

1. EEG-Diagnostik in der Psychiatrie
 - a. Einführung in die EEG-Diagnostik
2. Das EEG als Diagnose- und Forschungsinstrument in der Psychiatrie
 - b. Unterschiede zwischen EEG-Diagnostik und funktioneller Bildgebung
3. Evozierte Potentiale
 - a. Definition
 - b. Akustisch evozierte Potentiale
 - c. Elektrogenese evozierter Potentiale
 - d. Lokalisationsverfahren für Generatoren akustisch evozierter Potentiale
4. Serotonin: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie
 - a. Stoffwechsel, anatomische und physiologische Grundlagen
 - b. Störungen der zentralen serotonergen Funktion und pathophysiologische Folgen
5. Die LDAEP als Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität
 - a. Tierexperimente
6. Studien an gesunden Probanden
 - b. Studien an Probanden mit psychischen Erkrankungen
7. Therapieresistente Depressionen
 - a. Definition, Epidemiologie und Therapieoptionen
 - b. Augmentationstherapien
 - c. Augmentation mit Schilddrüsenhormonen bei therapieresistenter Depression
8. Die Schilddrüse und affektive Erkrankungen
 - a. Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel bei Depressionen
 - b. Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel bei bipolar affektiver Störung
9. Bipolare Depressionen
 - a. Unterschiede zur unipolaren Depression
 - b. Therapiemöglichkeiten

Hypothesen und Fragestellungen

Seite 28

Methoden

Seite 29

1. Studiendesign
2. Probanden
3. Versuchsablauf der elektrophysiologischen Untersuchungen
4. Auswertung der EEG-Daten
5. Berechnung der Lautstärkeabhängigkeit gemessener evozierter Potentiale
6. Beantwortung der Fragestellungen

Ergebnisse

Seite 36

1. Klinische und demographische Daten der Probanden
2. Vergleich klinischer und demographischer Daten der Thyroxin- und Plazebogruppe
3. Wirksamkeit der Behandlung
4. LDAEP vor Behandlung: Korrelation mit Alter, Geschlecht und Schwere der Depression
5. Deskriptive Statistik der LDAEP vor und nach Behandlung
6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Diskussion

Seite 45

1. Ziele der Untersuchung
2. Vergleichbare Untersuchungen und allgemeine Feststellungen zur Methode
 - a. Eigene Ergebnisse und vergleichbare Untersuchungen
 - b. Lokalisationsanalyse bei EEG-Untersuchungen
 - c. Evidenzgrad der Korrelation der LDAEP mit zentraler serotonerger Transmission beim Menschen
 - d. Spezifität der Korrelation der LDAEP mit zentraler serotonerger Transmission beim Menschen
 - e. Wirkungen und Wirkmechanismen von Schilddrüsenhormonen im zentralen Nervensystem
 - f. Die LDAEP als Messinstrument bei bipolaren Störungen

3. Methodische Limitationen
 - a. Methodische Limitationen des Studienprotokolls
 - b. Methodische Limitationen der Aufzeichnung evozierter Potentiale
 - c. Methodische Limitationen der LDAEP-Messung
4. Limitationen der Stichprobe
 - a. Einfluss des Geschlechts auf LDAEP und Augmentationstherapie
 - b. Rauchen und LDAEP
 - c. Schlussfolgerungen und Ausblick

Literaturverzeichnis	Seite 69
Eidesstattliche Versicherung	Seite 96
Lebenslauf	Seite 97
Danksagung	Seite 98

Zusammenfassung

Schilddrüsenhormone können die Wirkung von Antidepressiva potenzieren (Prange und Lipton 1962, Prange et al. 1969). Depressive Patienten wurden in einer Reihe Untersuchungen erfolgreich mit Levothyroxin als Augmentation behandelt, nachdem andere medikamentöse Therapien versagt hatten (z.B. Bauer et al. 1998, Bauer and Whybrow 1990, Bauer et al. 2003). Eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Sicherung der Wirksamkeit von Levothyroxin fehlte bislang. In dieser Arbeit wurden akustisch evozierte Potentiale von Probanden untersucht, die an einer solchen Studie zur Sicherung der Wirksamkeit einer Augmentation mit Schilddrüsenhormonen teilnahmen. Ziel der Arbeit ist, einen Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Augmentationsbehandlung und einer Abnahme der evozierten Potentiale zu zeigen. Ein solcher Zusammenhang konnte zwischen der serotonergen Transmission und akustisch evozierten Potentialen bereits vielfach gezeigt werden und würde bedeuten, dass Schilddrüsenhormone zu einer Zunahme der zentralen serotonergen Transmission führen und deshalb antidepressiv wirksam sind.

Juckel et al. zeigten im Tierexperiment eine inverse Korrelation zwischen der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale, also der Amplitude als Funktion der zugehörigen Lautstärkepegel, und der Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS (Juckel et al. 1999, Juckel et al. 1996, Juckel et al. 1997). Sie postulierten, dass die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LDAEP) ein nicht-invasiver Indikator der Aktivität zentraler serotonerger Transmission ist. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist, diese Indikatorfunktion durch Vergleich der LDAEP vor und nach der Behandlung der Patienten mit Levothyroxin oder Verum zu untersuchen. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob man anhand der LDAEP vor Behandlung die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolges vorhersagen kann.

20 Patienten mit bekannter bipolarer Störung wurden untersucht. Alle waren zum Zeitpunkt des Einschluss an einer schweren depressiven Episode erkrankt. Das abgeleitete 32-Kanal EEG entsprach im Aufbau dem Internationalen 10/20 System nach Jaspers (Jaspers 1958). Mit Rekorder und Differenzierungsverstärker von Brainvision © wurde das EEG aufgezeichnet und digitalisiert. Mit Brain Vision Analyzer Software © wurden die Amplitudenwerte von N1 und P2 sowie deren Latenzen an der Elektrode Fz

bestimmt. Die LDAEP wurde als mediane Steigung aller möglichen Regressionsgeraden berechnet.

Konträr zur Hypothese, dass eine erfolgreiche Thyroxinbehandlung zur Abnahme der LDAEP führt, konnte weder in der Verum-, noch in der Plazebogruppe eine Veränderung der LDAEP durch die Behandlung gezeigt werden. Auch die Prädiktion eines Behandlungserfolges durch die LDAEP zu Behandlungsbeginn gelang nicht.

Der fehlende Nachweis der erwarteten Korrelation der LDAEP mit dem Erfolg der antidepressiven Augmentationsbehandlung ist kein Einzelfall in der relevanten Literatur (Gallinat et al. 2000, Lee et al. 2005, Uhl et al. 2006, Guille et al. 2008). Das Ergebnis dieser Arbeit kann zur wachsenden Evidenz gezählt werden, dass die LDAEP beim Menschen, trotz der Validität beim Tiermodell, kein zuverlässiger Indikator der zentralen serotonergen Transmission ist. Trotzdem müssen vielfältige Limitationen dieser Untersuchung, die kleine Stichprobe oder die Einnahme von Antiepileptika und Sedativa bei EEG-Ableitung, um nur einige zu nennen, als Erklärungsmodell für die negativen Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

Abstract

Thyroid hormones can augment the efficacy of antidepressants (Prange und Lipton 1962, Prange et al. 1969). Many studies have shown that Thyroxin can lead to remission in depressed patients even after other therapeutic options have failed (e.g. Bauer et al. 1998, Bauer and Whybrow 1990, Bauer et al. 2003). A randomized, controlled study, showing augmentation using thyroid hormones to be more effective than placebo, has not been conducted thus far. This study measures acoustic evoked potentials of participants in a randomized, controlled trial to investigate the efficacy of thyroid hormone augmentation in bipolar depression. The aim of the study is to show an inverse correlation between acoustic evoked potentials and the response to treatment. There is a substantial body of evidence that has shown an inverse correlation between serotonergic transmission and acoustic evoked potentials. Replicating this finding in our investigation would therefore provide evidence, that the antidepressant effect of thyroid hormones may be the result of increased serotonergic transmission.

Juckel et. al. showed an inverse proportionality between the loudness dependence, i.e. the amplitude of the evoked potentials as a function of the corresponding loudness levels and central serotonergic activity in cats. (Juckel et al. 1999, Juckel et al. 1996, Juckel et al. 1997). They postulated that this relationship could be used as an indicator for serotonergic transmission and to predict the efficacy of antidepressants. This study aims to confirm this function of the LDAEP as an indicator of central serotonergic activity. Further, this study intends to show that the loudness dependency can be used to predict the likelihood of successful antidepressive treatment.

20 bipolar depressive patients partook in this investigation. The 32-channel EEG that was recorded followed the international 10/20 system by Jaspers (Jaspers 1958). A recorder and amplifier by Brainvision © was used to measure EEGs. The amplitudes and latencies of the acoustic evoked potentials N1 and P2 were determined using Brain Vision Analyzer Software ©. Finally the loudness dependence of the acoustic evoked potentials was calculated as the median slope of all possible regression lines.

Contrary to our hypothesis that a successful augmentation with thyroxine would lead to a reduction of the LDAEP, a change in LDAEP could not be shown for the treatment or the placebo group. The prediction of treatment response could also not be verified.

The failure to show the expected correlation between the LDAEP and antidepressive augmentation strategy is not an exception among the relevant scientific findings (Gallinat et al. 2000, Lee et al. 2005, Uhl et al. 2006, Guille et al. 2008). The findings of this investigation can be interpreted as part of the growing body of evidence suggesting that despite its validity in the animal model, the LDAEP may not be a reliable indicator of central serotonergic function in humans. Nevertheless, many limiting factors of the investigation, like the small study sample or the recording of EEG under the influence of antiepileptic and sedative medicine, have to be taken into consideration when evaluating the findings of this study.

Einleitung

1. EEG Diagnostik in der Psychiatrie

a. Einführung in die EEG-Diagnostik

Pionierarbeit in diesem Bereich leistete der deutsche Neuropsychiater Hans Berger am Universitätsklinikum in Jena, wo er sich der Erforschung des Konzeptes der „psychischen Energie“ widmete. In Jena leitete er 1902 das erste EEG an einem Patienten mit Hirntumor ab und publizierte 1929 seine wegweisende Arbeit „Über das Elektrenkephalogramm des Menschen“. Seine Arbeiten wurden zunächst mit Skepsis bedacht und es dauerte bis in die sechziger Jahre, bis das EEG Einzug in die klinische Forschung und Praxis hielt. Erst zu dieser Zeit war die notwendige apparative Technik vorhanden, um die Methode so weit zu standardisieren, dass sie zur Routine in medizinischer Forschung und Alltag werden konnte.

Ein EEG zeigt den Verlauf der Potentialdifferenz zwischen zwei zerebralen Koordinaten entlang einer Zeitachse. Das EEG ist also eine zweidimensionale Repräsentation der dreidimensionalen Fortleitung elektrischer Aktivität in den Geweben des ZNS. Diese Fortleitung bezeichnet man als Volumenkonduktion. Die Potentialdifferenz kann am Skalp, oder, nach invasiven Maßnahmen zur Platzierung der Elektroden, intrazerebral abgeleitet werden. Die EEG Potentiale werden von synchron aktivierten, parallel ausgerichteten Neuronen generiert. Nur die Potentiale von Neuronen, welche die genannten Bedingungen erfüllen, sind groß genug, um sie an der Skalpoberfläche abzuleiten. Neuronengruppen, die diese Voraussetzung erfüllen sind die Pyramidenzellen der Kortexschichten II, IV und VI. Ihre synaptischen Potentiale sind die wichtigste Quelle der EEG-Potentiale (Olejniczak 2006).

Klinische Hauptanwendung findet das EEG bei der Epilepsiediagnostik. Weitere häufige Anwendungen sind die Diagnose des Hirntodes, Erhebung von Herdbefunden oder diffuser Allgemeinverlangsamung, als Hinweis einer Funktionsstörung des gesamten ZNS.

b. Das EEG als Diagnose- und Forschungsinstrument in der Psychiatrie

Bei den Anwendungen der EEG-Diagnostik in psychiatrischer Praxis und Forschung kann zwischen der Ableitung eines spontanen Ruhe-EEGs und speziellen EEG-Untersuchungen, wie der Untersuchung evozierter Potentiale, unterschieden werden.

Ein spontanes Ruhe-EEG kann direkt nach Anbringen der Elektroden abgeleitet werden. Die Aktivität im Ruhe-EEG wird in verschiedene Frequenzbänder eingeteilt. Welche Frequenzen im Ruhe-EEG dominieren, hängt von der Vigilanz des Untersuchten, sowie vom Vorliegen zerebraler Funktionsstörungen, ab. In der psychiatrischen Diagnostik wird das Ruhe-EEG hauptsächlich zum Ausschluss organischer Korrelate bei Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere bei verändertem Bewusstsein und/oder kognitiver Funktion verwendet. Beispielhaft sei hier die Differentialdiagnose eines Delirs genannt: Potentiell reversible Ursachen wie Enzephalitiden oder der nicht-convulsive Status epilepticus zeigen im EEG typische Veränderungen. Die EEG-Untersuchung kann also zu deren Ausschluss herangezogen werden (Smith 2005). Veränderungen der Frequenzanteile im Ruhe EEG können bei der Differentialdiagnose dementieller Erkrankungen hilfreich sein. Zum einen gibt es für seltene Demenzursachen wie Prionenerkrankungen spezifische EEG-Befunde. Zum anderen können unspezifische Allgemeinveränderungen im EEG, die mit der Schwere der Demenzerkrankung korrelieren zur Kontrolle der Wirkung antidementiver Medikamente genutzt werden (Rosen 1997).

Akustisch evozierte Potentiale werden in der psychiatrischen Forschung verwendet um Erkenntnisse über die zentrale serotonerge Aktivität zu gewinnen (Juckel et al. 2004, Chen et al. 2005, Mulert et al. 2007, Hegerl et al. 2001, Gallinat et al. 2000). Evozierte Potentiale sind auch in der Erforschung schizophrener Erkrankungen von Interesse. Eine veränderte P300 Komponente der akustisch evozierten Potentiale gilt als möglicher prognostischer Faktor für das Risiko einer chronisch schizophrenen Erkrankung bei Vorliegen einer psychotischen Episode (vanTricht et al. 2010, Lee et al. 2010).

c. Unterschiede zwischen EEG-Diagnostik und funktioneller Bildgebung

Funktionelle Bildgebung hat die psychiatrische Forschung revolutioniert, da sich hier die Möglichkeit bietet Neurotransmitter, intrazerebrale Rezeptoren, Stoffwechselfvorgänge

und pharmakologische Interaktionen genau zu lokalisieren. Eigentlich liegt es auch für die vorliegende Untersuchung auf der Hand funktionelle Bildgebung anzuwenden. Tatsächlich wurde unseren Probanden die Möglichkeit gegeben an einer PET-Studie teilzunehmen. Dennoch bleibt die EEG-Diagnostik ein wichtiges Element der psychiatrischen Forschung und Diagnostik und wurde hier ganz bewusst gewählt, um Erkenntnisse über serotonerge Stoffwechselfvorgänge zu erhalten, die auch mit funktioneller Bildgebung hätten gewonnen werden können.

Die Untersuchung akustisch evozierter Potentiale bietet in der Durchführung gegenüber der funktionellen Bildgebung erhebliche Vorteile. Die Untersuchung ist nicht unbedingt ortsgebunden, es gibt mobile Geräte die am Patientenbett aufgebaut werden können. Die Ableitung eines Ruhe-EEGs erfordert nur wenig Kooperation des Untersuchten. Bei einer MRT-Untersuchung können durch Atmungs- und Bewegungsunruhe Artefakte entstehen, die die Auswertung der Untersuchung unmöglich machen können. Die Messgeräte sind zudem wesentlich günstiger in der Anschaffung. In der zeitlichen Auflösung ist das EEG dem MRT weit überlegen. Die zeitliche Auflösung des EEGs liegt im Bereich von Millisekunden, also in dem zeitlichen Bereich, in dem kognitive Prozesse ablaufen (Stampfer 1983). In Kombination mit der hohen räumlichen Auflösung des MRTs bietet sich die Möglichkeit eine sehr differenzierte Aussage über den Ort und zeitlichen Verlauf zerebraler Vorgänge zu erhalten. Das (MEG) kombiniert die hohe räumliche Auflösung von Magnetfeldern mit der zeitlichen Auflösung des EEG. Dieses Verfahren findet in der psychiatrischen und neurologischen Forschung, trotz seiner relativen Neuheit und Kostenintensität, eine zunehmende Anwendung (Reite et al. 1994).

2. Evozierte Potentiale

a. Definition

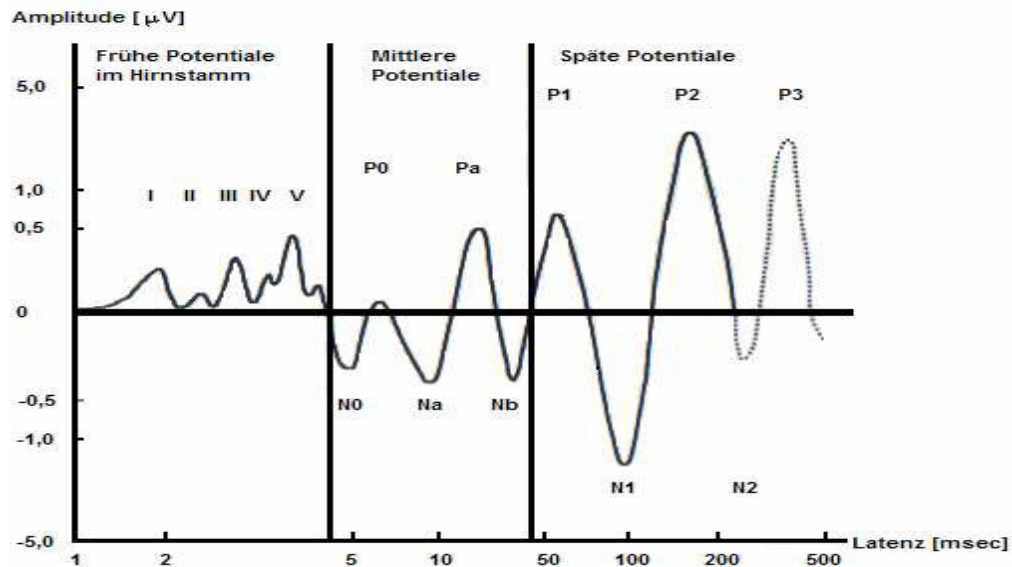
Ereigniskorrelierte Potentiale treten im zeitlichen Zusammenhang mit kognitiven Prozessen, oder der Wahrnehmung eines physikalischen Stimulus als messbare Potentialschwankung im EEG auf (Stampfer 1983). Im Zusammenhang mit der Wahrnehmung eines physikalischen Stimulus bezeichnet man sie als evozierte Potentiale (EP). Ein EP besteht aus der elektrischen Aktivität des Gehirns die direkt im Zusammenhang mit dem physikalischen Stimulus steht und dem sogenannten

„Rauschen“, der elektrischen Aktivität die im Gehirn zeitgleich mit der Wahrnehmung des Stimulus auftritt, aber nicht im kausalen Zusammenhang mit der Wahrnehmung des Stimulus steht (Ruchkin,1988). Aufgrund von Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch moderne Computertechnik ist es möglich, ein EP aufzuzeichnen und von der Hintergrundaktivität eines EEGs zu trennen. Im Unterschied zu einem Ruhe-EEG werden bei EPs einzelne Abschnitte des EEGs, im Bereich von Millisekunden, vor und nach dem Stimulus wiederholt aufgezeichnet und addiert. Dadurch vergrößern sich die Amplituden der EPs, die gleich gerichtet sind, während sich die Hintergrundaktivität, aufgrund ihrer zufälligen Richtung, aufhebt. Dies bezeichnet man als „Averaging“- oder Mittelungstechnik (Juckel Habilschrift 2005, Stampfer 1983).

Für evozierte Potentiale gibt es, wie für das Ruhe-EEG, verschiedenste klinische Anwendungen. Sie werden zum Beispiel in der Anästhesie verwendet, um das zentrale Nervensystem während einer Narkose zu überwachen. Die, in der vorliegenden Untersuchung verwendeten akustisch evozierten Potentiale, die im Folgenden näher beschrieben sind, werden zur Hörprüfung bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet.

b. Akustisch evozierte Potentiale (AEPs)

AEPs sind eine Abbildung der Wahrnehmung eines akustischen Reizes, die man zum Beispiel als objektive Hörprüfung verwendet. Die folgende Abbildung zeigt die Einteilung der AEPs anhand ihres Auftretens nach Stimulus, das heißt ihrer Latenzzeit, in frühe, mittlere und späte Potentiale. Die Potentiale werden anhand von Latenz des Auftretens nach Stimulus (ms), sowie Amplitude (μV), charakterisiert.



Einteilung der akustisch evozierten Potentiale nach der Latenz ihres Auftretens. Aus Juckel: Serotonin und akustisch evozierte Potentiale

Die frühen Potentiale werden auch als exogen bezeichnet. Sie werden hauptsächlich durch physikalische Stimuluseigenschaften moduliert. Die späten Potentiale, die auch als endogen bezeichnet werden, werden durch psychologische Parameter wie Vigilanz, Aufmerksamkeit und Stimmung beeinflusst (Juckel, 2005).

c. Elektrogenese evozierter Potentiale

Für die Entstehung akustisch evozierter Potentiale wird folgende Modellvorstellung herangezogen: Neuronengruppen, in denen die einzelnen Zellen parallel zueinander ausgerichtet sind, und die synchron aktiviert werden, können evozierte Potentiale generieren. Wenn die Neurone aktiviert werden entsteht aufgrund von Aktions- und postsynaptischen Potentialen ein Stromfluss in der Neuronengruppe. Der aktive Stromfluss innerhalb der Neuronen erzeugt extrazellulär elektrische Felder, die sich im ZNS ausbreiten. Diesen Prozess bezeichnet man als Volumenkonduktion, die Ausbreitung der elektrischen Felder folgt dem Ohmschen Gesetz. Hierbei entstehen elektrische Dipole zwischen den Elektroden am Skalp und dem Stromfluss in einer Neuronengruppe. Je nach Ausrichtung des Stromflusses sieht man einen positiven oder negativen Ausschlag in der Potentialaufzeichnung. Aufgrund der Leitungseigenschaften elektrischer Felder können nur dann Potentiale aufgezeichnet werden, wenn der

elektrische Dipol radial zur Oberfläche der Elektrode ausgerichtet ist (Mitzdorf 1985, Mitzdorf 1994, Vaughan und Carezzo 1988).

Wie oben erläutert, entstehen evozierte Potentiale also durch komplexe elektrische Aktivität im Gehirn wenn sowohl aktiv, durch Aktionspotentiale, als auch passiv, durch Volumenkonduktion, extrazelluläre elektrische Felder erzeugt werden. Die am Skalp gemessene Information über die Verteilung der Dipole kann aufgrund der Vielzahl der möglichen Generatoren nicht bestimmt werden. Dies bezeichnet man als inverses Problem. Wie ist es also möglich, evozierte Potentiale den Hirnregionen zuzuordnen in denen sie erzeugt werden? Im Folgenden werden die Verfahren erläutert mit denen eine solche Zuordnung ermöglichen ist.

d. Lokalisationsverfahren für Generatoren akustisch evozierter Potentiale

Zur Lokalisation der generierenden Strukturen evozierter Potentiale können verschiedene Verfahren angewandt werden. Hierzu zählen Magnetenzephalographie, intrakranielle Ableitungen, Ableitungen nach zerebralen Läsionen und mathematische Modelle, sogenannte Dipolmodelle (Vaughan und Arezzo 1988). Vereinfacht gesprochen handelt es sich bei der Lokalisationsanalyse darum, ein Oberflächenpotential mit einem Positionsvektor \underline{r} zu finden das sich vom generierenden Dipol an der Position \underline{r}_{dip} mit einem bestimmten Dipolmoment ergibt

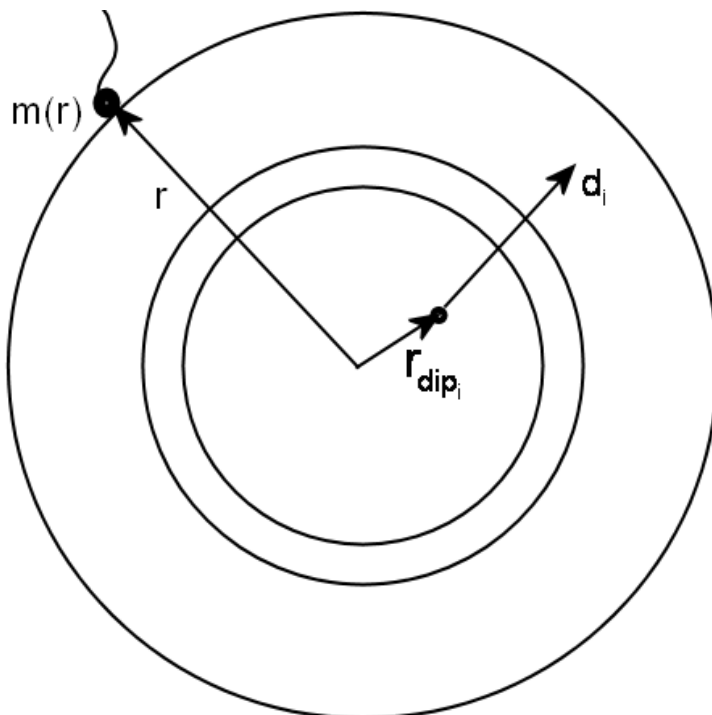


Abb.: Grech et al.2008.

Nach EEG-Ableitung ist das Skalp-Potential $m(r)$ bekannt, nicht aber der generierende Dipol. Diesen zu finden bezeichnet man als sogenanntes inverses Problem. Sechs Parameter charakterisieren den Dipol: die Koordinaten seiner Position (x,y,z) sowie drei Komponenten des Dipolmoments, nämlich die zwei Koordinationswinkel und die Größe des Moments. Zur Lösung stehen verschiedene nicht-parametrische und parametrische Modelle zur Verfügung. Beim ersteren Modell wird eine unbekannte Anzahl von Dipolen mit einer bekannten Position angenommen, deren Amplitude und Richtung errechnet wird, beim letzteren Modell wird angenommen, dass wenige Dipole mit unbekannter Position und Orientierung die Skalp-Potentiale erklären (Pascual-Marqui 1994, Baillet 1998). In bisherigen Untersuchungen von akustisch evozierten Potentialen wurden vor allem LORETA (Low resolution Brain electromagnetic tomography) und BESA (Brain electric source analysis) als Lokalisationserfahren angewandt (Picton et al. 1999, Mulert et al. 2006, Juckel et al. 2007, Uhl et al. 2006).

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die verschiedene Lokalisationsverfahren einsetzen, um die neuronalen Generatoren akustisch evozierter Potentiale zu untersuchen. Sie alle kommen zum Ergebnis, dass die Komponenten N1 und P2 der AEPs im akustischen Kortex des Temporallappens generiert wird (Hegerl 1994, Scherg 1989, Scherg und von Cramon 1986, Pantev 1990, Sams 1991). Dabei steht der Dipol des primären akustischen Kortex tangential, der des sekundären Kortex radial zur Kortexoberfläche (Hari et al. 1980, Yamamoto et al. 1988, Liegeois-Chauvel 1994, O'Donnell et al. 1993, Scherg und von Cramon 1985, Tarkka et al. 1995, Hegerl 1994). Da der Entstehungsort im Falle der Komponenten N1 und P2 im primären und sekundären akustischen Kortex liegt und dieser eine hohe Dichte serotonerger Neurone aufweist, kann ein Zusammenhang zwischen dem serotonergen System des akustischen Kortex und den dort generierten Potentialen angenommen werden (Hegerl und Juckel 1993).

3. Serotonin: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie

Serotonin ist ein monoaminерger Neurotransmitter mit weitreichender Bedeutung für unser heutiges Verständnis der Entstehung und Therapie verschiedener psychischer Krankheiten. Insbesondere affektive Erkrankungen werden mit Störungen der serotonergen Transmission in Verbindung gebracht. Bei depressiven Erkrankungen geht man davon aus, dass eine Abnahme der zentralen serotonergen Aktivität wichtiger Bestandteil der Ätiopathogenese ist. Die antidepressive Pharmakotherapie mit

Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) entfaltet ihre Wirkung über eine Verstärkung der serotonergen Aktivität.

a. Stoffwechsel, anatomische und physiologische Grundlagen

Serotonin wird aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan in drei Zellarten hergestellt. Diese sind das enterochromaffine Zellsystem des Darmes, Pinealocyten der Epiphyse sowie die Neurone der Raphekerne. Die Raphekerne sind Neuronengruppen in denen die Zellkörper aller serotonergen Neurone im ZNS enthalten sind. Sie erstrecken sich vom zervikalen Rückenmark zum Ncl. interpeduncularis (Jakobs und Azmitia 1992). Aufgrund des komplexen Systems von afferenten und efferenten neuronalen Strukturen steht das serotonerge System mit sämtlichen anderen Funktionssystemen des ZNS in Verbindung. Die Afferenzen der Raphekerne haben ihren Ursprung im Kortex, Hypothalamus, Rückenmark, Habenula und im retikulären System (Wang und Aghajanian 1977, Hermann et al. 1997, Behzadi et al. 1990). Serotonerge Efferenzen innervieren unter anderem Kortex, Rückenmark, Seitenventrikel, Plexus choroideus, Hypophyse und sympathische Ganglien (Molliver et al. 1987, Alvarez et al. 1998, Bacon et al. 1990, Aghajanian und Gallager 1975, Lorenz und Richards 1982). Serotonerge Neurone werden durch eine Vielzahl anderer Neurotransmitter sowie durch Neuropeptide und Hormone in ihrer Aktivität beeinflusst. Beispielhaft seien genannt: Noradrenalin, Dopamin, Sexualhormone, Thyroxin, GABA und Substanz P (Baraban und Aghajanian 1981, Takagi et al. 1981, Lee et al. 1987, Dong und Shen 1986, Chen et al. 1992, Honda und Semba 1994, Skinner et al. 1997, Wang et al. 1996). Die Anatomie der serotonergen Innervation im ZNS, mit ihrer Vielfalt von Afferenzen und Efferenzen, sowie Interaktionen mit anderen Neurotransmittern, schafft die Voraussetzung für eine integrative Rolle Serotonins in kognitiven Prozessen. Evidenz für diese regulierende, integrative Rolle ist die Schrittmachereigenschaft serotonerger Neurone. Wie Schrittmacherzellen im Herzen entladen sie sich selbstständig mit einer Rate von 3 Hz. Ganz im Gegensatz zu den Schrittmacherzellen im Herzen ist die Entladungsrate über die Lebensdauer eines Menschen konstant und wird kaum durch physiologische Parameter beeinflusst. Eine Ausnahme ist die Vigilanz, da sich im Schlaf die Feuerrate serotonerger Neurone verringert. Auch eine qualitative Bewusstseinsstörung, wie sie zum Beispiel bei der Einnahme von halluzinogenen Drogen entsteht, kann die Frequenz der Entladung verändern (Aghajanian und Van der Maelen 1982, Jacobs und Fornal 1991).

Serotonin dient nicht nur als Neurotransmitter sondern auch als trophischer Faktor für die Neuroplastizität und Reifung des ZNS (Cheng et al. 1994, Azmitia et al. 1995, Whitaker-Azmitia et al. 1995). Zum Beispiel induziert die serotonerge Innervation des Hippokampus die dortige Neuro- und Synaptogenese während der Reifung des ZNS und nach Schädigung von Nervenzellen im reifen ZNS (Nobin et al. 1973, Frankfurt und Azmitia 1984, Lieske et al 1999, Cheng et al. 1994, Azmitia et al. 1995).

Serotonin beeinflusst eine Vielzahl zentralnervöser Funktionen wie die zirkadiane Rhythmik, Stimmung und Affekt, die Regulation vielfältiger vegetativer Funktionen wie Appetit und Körpertemperatur, sowie die Entstehung von Angst (Sirvio 1994, Jakobs 1990). Aufgrund dieser funktionellen Vielfalt haben Störungen der serotonergen Aktivität komplexe Folgen für die Gesamtfunktion des ZNS (Azmitia 1999).

b. Störungen der zentralen serotonergen Funktion und pathophysiologische Folgen

Eine Störung der serotonergen Transmission ist ein pathophysiologischer Aspekt verschiedener psychiatrischer Erkrankungen. Für die affektiven Störungen ist diese Rolle, wie man an der weitverbreiteten Therapie mit SSRIs erkennen kann, von erheblicher Bedeutung. Auch bei psychotischen Erkrankungen werden Medikamente eingesetzt, die serotonerge Rezeptoren antagonisieren. Bei dem atypischen Antipsychotikum Clozapin handelt es sich um eine Substanz mit hoher Affinität zum 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C} Rezeptor. Bei der Alzheimer Erkrankung spielen Veränderungen im serotonergen System eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung (Porter et al. 2000). Diese Veränderungen betreffen die Dichte der serotonergen Innervation in den Raphekernen sowie die Bindungskapazitäten von Serotonintransportern und -rezeptoren (Kepe et al. 2006, Lorke et al. 2006, Thomas et al. 2006).

Bei affektiven Erkrankungen wurden anhand funktioneller Bildgebung eine Reihe struktureller Veränderungen im serotonergen System gezeigt, welche deren Bedeutung für die Entstehung dieser Erkrankungen verdeutlichen. So ist die Anzahl serotonerger Neurone im Ncl. raphe dorsalis bei depressiven Patienten um bis zu 40% reduziert (Baumann et al. 2002). Reduzierte 5-HT_{1A} Expression und Bindungskapazität im Hippokampus und den Raphekernen depressiver Patienten konnte in verschiedenen Bildgebungsuntersuchungen demonstriert werden (Cheetham et al. 1990, Lopez-Figueroa et al. 2004, Drevets et al. 1999). Möglicherweise führen diese Veränderungen zur veränderten Neuroplastizität des ZNS, die ein wichtiger Kausalitätsfaktor bei der

Entstehung einer Depression zu sein scheint. Diese veränderte Neuroplastizität zeigt sich unter anderem in einer, bei depressiven Patienten nachweisbaren, Volumenreduktion im Hippokampus (Sheline et al. 1996 und 2003). Einige Untersuchungen finden Hinweise einer erhöhten Zellproliferation im Hippokampus nach Pharmakotherapie mit SSRIs und die Autoren postulieren, dass SSRIs die defizitäre Neuroplastizität, die zur Depression führte, wieder rückgängig machen (Boldrini et al. 2009 und 2012).

Eine zu geringe serotonerge Neurotransmission ist wesentlicher Bestandteil des gängigen Erklärungsmodells affektiver Erkrankungen. Dieses Defizit kann man experimentell, mit Hilfe akuter Tryptophandepletion, simulieren. Akute Tryptophandepletion wird mit einem Gemisch essentieller Aminosäuren ohne die essentielle Aminosäure Tryptophan, aus der Serotonin synthetisiert wird, durchgeführt. Diese Depletion führt bei Gesunden zu depressiven Symptomen, wenn eine positive Familienanamnese für Depressionen vorliegt (Feder et al 2011, van der Veen et al. 2007). Bei Patienten mit einer remittierten Depression, die SSRIs einnehmen, führt die Tryptophandepletion zu einem Rezidiv (Moreno et al. 2006, Hayward et al. 2005, Delgado et al. 1991). Diese Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass Veränderungen der serotonergen Neurotransmission eher einen Vulnerabilitäts-, als einen Kausalitätsfaktor für die Genese einer Depression darstellen, der nur dann zu einer Depression führt, wenn andere Risikofaktoren ebenfalls vorhanden sind (Firk und Markus 2008, Hayward et al. 2005, Neumeister et al. 2006).

Die serotonerge Neurotransmission ist also wesentlich an der Entstehung und Therapie einer Reihe psychiatrischer Erkrankungen beteiligt. Eine verlässliche, objektive Aussage über den augenblicklichen Funktionszustand des serotonergen Systems treffen zu können, würde die Diagnostik und Therapie psychischer Erkrankungen wesentlich beeinflussen. Ein solcher Indikator könnte die Untersuchung akustisch evozierter Potentiale sein, welche in der vorliegenden Arbeit Anwendung fand.

4. Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Indikator für die zentrale serotonerge Aktivität

Es gibt bereits eine Fülle von Evidenz dafür, dass sich die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (LDAEP) invers proportional zur zentralen serotonergen

Aktivität verhält. Das heißt, dass ein zentrales serotonerges Defizit vorliegt, wenn eine hohe LDAEP gemessen wird. Eine Reduktion der LDAEP wird gemessen, wenn sich ein serotonerges Defizit normalisiert.

a. Tierexperimente

Juckel et al. konnten in einer Reihe von Untersuchungen an Katzen nachweisen, dass die Injektion von Serotoninrezeptorantagonisten in den Ncl. raphe dorsalis zum Anstieg der epidural abgeleiteten LDAEP führte. Die Injektion von Agonisten führte umgekehrt zum Abfall der LDAEP (Juckel et al. 1999, Juckel et al. 1996, Juckel et al. 1997). Eine Berliner Arbeitsgruppe fand in einer aktuelleren Studie an Ratten Evidenz, die die Ergebnisse von Juckel et al. bestätigen. Hier wurden simultan epidural abgeleitete AEPs und der extrazelluläre Serotoninspiegel im akustischen Kortex mittels Mikrodialyse gemessen. Nach Zunahme des extrazellulären Serotoninspiegels durch Gabe von Citalopram nahm die LDAEP signifikant ab (Wutzler et al. 2008).

b. Studien an gesunden Probanden

An gesunden Probanden verändert sich die LDAEP in Abhängigkeit von der Vigilanz, die maßgeblich durch die Aktivität serotonerger Neurone bestimmt wird. Bei reduzierter Vigilanz nimmt die Feuerrate serotonerger Neurone ab, während die LDAEP zunimmt (Buchsbaum et al, 1975, Jacobs und Azmitia 1992, Jacobs 1991). In gekoppelten SPECT-Untersuchungen und Untersuchungen der LDAEP konnte ein Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Serotonintransportern und der LDAEP gezeigt werden (Pogarell et al. 2004). Die pharmakologische Veränderung der zentralen serotonergen Aktivität mit SSRIs führt bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der LDAEP. Dies konnte sowohl für eine einmalige, (Nathan et al. 2006) als auch für eine längerfristige Einnahme gezeigt werden (Simmons et al. 2011).

c. Studien an Probanden mit psychischen Erkrankungen

In einer Vielzahl von Untersuchungen an Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, bei welchen ein serotonerges Defizit als Kausalitätsfaktor gilt, konnte eine, im Vergleich zu gesunden Probanden, signifikant stärkere LDAEP nachgewiesen werden. Diese Befunde gibt es für Patienten mit Depressionen und Alkoholabhängigkeit (Hegerl et al. 2001, Gallinat et al., 2000, Hegerl und Juckel 1993, Hegerl et al. 1996, Mulert et al. 2007, Paige 1994, Uhl et al. 2012), Somatisierungsstörungen (James et al. 1990),

Patienten die Ecstasy missbrauchen (Tuchtenhagen et al. 2000, Croft et al. 2001), sowie Patienten mit einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ (Norra et al. 2003).

Umgekehrt haben Patienten, die an Erkrankungen leiden, die mit einer übermäßigen Aktivität der serotonergen Funktion einhergeht, eine signifikant geringere LDAEP als gesunde Probanden. Eine Untersuchung schizophrener Patienten zeigte, dass diese vor Behandlung mit 5HT₂-Antagonisten eine signifikant geringere LDAEP als gesunde Probanden haben, die nach der Behandlung ansteigt. (Juckel et al.2003, Juckel et al. 2007b).

5. Therapieresistente Depressionen

In der vorliegenden Untersuchung wurden Probanden eingeschlossen, die an einer bipolaren Erkrankung leiden und sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer therapieresistenten depressiven Episode (TRD) der Erkrankung befanden. Im Folgenden soll nun genauer auf den gegenwärtigen Kenntnisstand zu therapieresistenten Depressionen eingegangen werden.

a. Definition, Epidemiologie und Therapieoptionen

Eine gängige Definition der TRD in der Literatur ist ein Ausbleiben eines Therapieerfolges bei mindestens zwei, in Dauer und Dosis adäquaten Therapieversuchen (Thase und Rush 1995). Zur Häufigkeit des Therapieveragens bei einer depressiven Episode gibt es verschiedene Angaben. In einer Metaanalyse von 8 Untersuchungen mit 2045 Probanden erreichte die Mehrheit aller Patienten keine ausreichende Besserung nach dem ersten Therapieversuch (Thase et al. 2001). In anderen Untersuchungen zeigten 60-70 % der Patienten beim ersten Therapieveruch zumindest eine Teilremission, ca. ein Drittel der Untersuchten hatten eine therapieresistente Depression (Fava und Davidson 1996). In einer großen, multizentrischen Studie zur Untersuchung sequentieller Therapieoptionen bei depressiver Episode (STAR*D), an der 2876 Patienten teilnahmen, zeigten ca. ein Drittel der Patienten eine Remission nach dem ersten, ein weiteres Drittel nach dem zweiten Therapieveruch. Die kumulative Rate der Therapieerfolge nach insgesamt 5 sequentiellen Therapieschritten in dieser Untersuchung lag bei nur 67%. Somit war bei

mehr als einem Drittel der Patienten eine Therapieresistenz aufgetreten (Rush et al. 2006).

Bei therapieresistenten Depressionen stehen verschiedene therapeutische Strategien zur Verfügung, von denen die Mehrheit noch sehr unzulänglich wissenschaftlich evaluiert ist. Diese sind: Serumspiegelbestimmung, Dosiserhöhung, Wechsel des antidepressiven Medikaments innerhalb der Klasse oder Klassenwechsel, Kombination von 2 antidepressiven Präparaten, Augmentation der antidepressiven Medikation und nicht-pharmakologische Interventionen wie elektrokonvulsive Therapie oder die repetitive transkranielle Magnetstimulation (Bauer et al. 2002c, Thase und Rush 1997, Trivedi und Kleiber 2001, Nelson 2003). Diese sind in der S3-Versorgungsleitlinie für unipolare Depressionen zusammengefasst, hier findet man auch einen Algorithmus, der die Reihenfolge der therapeutischen Schritte festlegt. Die Behandlungsoption der Augmentation mit Schilddrüsenhormonen wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht.

b. Augmentationstherapien

Lithium: Die weitreichendste untersuchte Augmentationsbehandlung ist die mit Lithium. Es existieren zahlreiche Studien die, die Wirksamkeit als Augmentation bei SSRIs und trizyklischen Antidepressiva belegen (Bauer et al. 2000, Januel et al. 2003, Katona et al. 1995, Baumann et al. 1996). Als Wirkmechanismen von Lithium werden eine ubiquitäre Verstärkung der serotonergen Aktivität (Bschor und Bauer 2006, Price et al. 1990) sowie Veränderungen der HPT-Achse diskutiert (Bschor et al. 2002 und 2003).

Buspiron: Buspiron ist ein angstlösendes Medikament mit agonistischer Wirkung an serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptoren und antagonistischer Wirkung an dopaminergen D₂-Rezeptoren. Die Wirksamkeit als Augmentation bei Therapieversagen auf SSRIs ist in einigen offenen und kontrollierten klinischen Studien belegt (Bschor et al. 2002 und 2003).

Atypische Antipsychotika: Eine Reihe von Medikamenten dieser Wirkstoffklasse zeigen vielversprechende Therapieergebnisse als Augmentationstherapie bei Einnahme von Antidepressiva. Besonders wirksam scheint hier die Kombination von Olanzapin und SSRIs (Shelton et al. 2001), insbesondere in der Kombination mit Fluoxetin. Die besonders hohen Responseraten führen einige Autoren auf einen besonderen Synergismus zwischen den beiden Medikamenten zurück (Cowen et al. 1991). Für

andere atypische Antipsychotika gibt es ebenfalls Nachweise der Wirksamkeit als Augmentationstherapie. Dazu zählen Risperidon (Ostroff und Nelson 1995, Shelton et al. 2001), Quetiapin (Adson et al. 2004), Aripirazol (Worthington et al. 2005, Papakostas et al. 2005) und Ziprasidon (Papakostas et al. 2004, Dunner et al. 2007).

Dopaminagonisten: Wirksamkeitsnachweise aus nicht-kontrollierten, nicht-verblindeten Studien existieren für Bromocriptin (Colonna et al. 1979, Silverstone 1984), Pergolid (Bouckoms und Mangini 1993) und Amantadin (Stryjer et al. 2003, Rogóz et al. 2004).

Antikonvulsiva: Einzelne der, als stimmungsstabilisierenden Medikamente eingesetzten Antikonvulsiva eignen sich auch als Augmentationsstrategie bei TRD. Positive Wirksamkeitsnachweise gibt es für Lamotrigin (Normann et al. 2002, Barbosa et al. 2003) und Gabapentin (Yasmin et al. 2001).

Sonstige Strategien: Es gibt noch weitere, nicht gut untersuchte Methoden, die kurz genannt werden, um darzustellen wie umfangreich und zugleich unübersichtlich die Datenlage zu Augmentationstherapien ist. Diese sind Sexualhormone, insbesondere Östrogene (Rasgon et al. 2002, Schneider et al. 2001), Testosteron (Pope et al. 2003, Orengo et al. 2005) und Dehydroepianrdosteron (Wolkowitz et al. 1999), Folate (Alpert et al. 2000, Coppen und Bailey 2000, Rosenbaum et al. 1990), Omega-3-Fettsäuren (Nemets et al. 2004), Ketamin (Zarate et al. 2006) und Modafinil (Menza et al. 2000, Markovitz und Wagner 2003). Diese Fülle von untersuchten Substanzen zeigt, wie erheblich die Bemühungen um eine passende Lösung für die TRD sind.

c. Augmentation mit Schilddrüsenhormonen bei therapieresistenter Depression

In der vorliegenden Arbeit wurde die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen bei bipolarer Depression untersucht. Die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen ist ein vielversprechender therapeutischer Ansatz bei dieser Erkrankung und wurde deshalb aus der Fülle von möglichen Augmentationsstrategien zur vorliegenden Untersuchung ausgewählt.

Bisherige Forschungsergebnisse deuten auf einen kausalen Zusammenhang zwischen bipolar affektiven Erkrankungen und Störungen der Schilddrüsenfunktion hin. Eine gesunde Schilddrüsenfunktion ist für die funktionelle Reifung des ZNS unerlässlich. Eindrücklich sind die Reifungsstörungen des ZNS, die zum Kretinismus bei Kindern mit einer angeborenen Hypothyreose führen. Auch im Erwachsenenalter nimmt der

Hormonstatus der Schilddrüse Einfluss auf die ZNS-Funktion, an neuropsychiatrischen Symptomen bei Schilddrüsenerkrankungen ist dies unschwer zu erkennen. So kann es bei einer Hyperthyreose zu Dysphorie und Depression, Angst und Unruhe, Rastlosigkeit, emotionaler Labilität und Konzentrationsstörungen kommen (Mandelbrote und Wittkower 1955, Robbins and Vinson 1960, Whybrow et al. 1969). Bei einer Hypothyreose sind depressive Symptome und kognitive Defizite sehr häufig (Lass et al. 2008, Schmidt et al. 2008). Schwere Hypothyreosen können unter Umständen von einer Depression oder Demenz nur schwer zu unterscheiden sein. 1949 konnte gezeigt werden, dass eine Hypothyreose zu einer, durch Thyroxinsubstitution reversible Depression führen kann (Asher 1949).

Vor 50 Jahren machte man dann die Beobachtung, dass Antidepressiva bei hyperthyreoter Stoffwechsellage schneller zu Nebenwirkungen führten. Studien die diesen Zusammenhang näher untersuchten zeigten, dass T₃ die Wirkung von Trizyklika potenziert (Prange und Lipton 1962, Prange et al. 1969, Baumgartner 2000) und somit zur Augmentation von Antidepressiva eingesetzt werden können.

Grundsätzlich können zur Augmentation beide Formen des Schilddrüsenhormons verabreicht werden, das biologisch inaktive Levotyroxin (T₄) sowie Triiodthyronin (T₃), das biologisch wirksame Hormon. Nach gegenwärtigem Stand der Forschung überwindet nur Levothyroxin via des Transthyretin Transporters die Blut-Hirn-Schranke (Porterfield 2000, Robbins und Lakshmanan 1992). Achtzig Prozent der Menge von T₃ die im ZNS verfügbar ist wird durch die Umwandlung von T₄ zu T₃ im Gewebe produziert (Larsen et al. 1981, van Doorn et al. 1985). Die Faktoren, welche die Umwandlungsrate bestimmen sind vielfältig und unabhängig von der Aktivität von T₃ in peripheren Geweben und im Plasma (Friesema et al. 2003, 2004 und 2005, Alkemade et al. 2005 und 2006, Heuer et al. 2005, Visser et al. 2008, Pizzagalli et al. 2002). Es ist also unwahrscheinlich, dass die Einnahme von T₃ zu einer Veränderung der Verfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen im ZNS führt.

Levothyroxin ist das Medikament der Wahl zur Substitution eines Hormonmangels bei einer Schilddrüsenunterfunktion, weil man einen wirksamen Medikamentenspiegel mit einer einmal täglichen Einnahme erreicht. Mit Triiodthyronin gelingt dies nicht. Triiodthyronin hat eine Halbwertszeit von nur 19 Stunden, die von (Botella de Maglia et al. 2003) Levothyroxin beträgt ca. 190 Stunden (Schäffler 2010).

Zusammenfassend wurde die Augmentation mit T₄ gewählt, weil sie im Vergleich zur Augmentation mit T₃ einfacher zu steuern ist und weil man aufgrund der Blut-Hirn-Schranke und eigenständigen Regulation der Umwandlung von T₄ zu T₃ im ZNS davon ausgehen kann, dass nur extern zugeführtes T₄ ins ZNS gelangt.

Es gibt bereits eine Reihe von Studien, die vielversprechende Ergebnisse zur Augmentation von Antidepressiva mit supraphysiologischen Dosierungen von Levothyroxin liefern. Diese zeigten Remissionsraten von über 60 % bei den eingeschlossenen Probanden, die alle an therapieresistenten Depressionen erkrankt waren (Baumgartner 2000, Bauer et al. 1998, Baumgartner et al. 1994a, Rudas et al. 1999, Leibow 1983, Bauer and Whybrow 1990, Bauer et al. 2003, Stancer und Persad 1982, Lojko und Rybakowski 2007).

Bei Einnahme von Levothyroxin in supraphysiologischen Dosierungen kann eine Schilddrüsenüberfunktion die Folge sein. Dabei treten Tachykardie, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Gewichtsverlust, Hyperhidrose, Osteoporose, Schlafstörungen und andere Nebenwirkungen von Schilddrüsenhormonen auf. Entgegen der Annahme, dass Augmentationsbehandlungen mit einer supraphysiologischen Dosis Levothyroxin zu erheblichen Nebenwirkungen führen müsste, ist die beobachtete Rate der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in bisherigen Untersuchungen sehr gering. Insbesondere bleiben die erwarteten kardiologischen (Tachykardie, Hypertonie) und metabolischen Nebenwirkungen (Osteoporose) aus. Die subjektive Verträglichkeit der Augmentationstherapie ist in den Untersuchungen, die dem gesonderte Beachtung in der Auswertung schenken, unerwartet hoch (Bauer et al. 2002b, Bauer et al. 1998, Bauer et al. 2005, Bauer et al. 2004, Bauer et al. 2001, Gyulai et al 2001).

6. Die Schilddrüse und affektive Erkrankungen

Bisherige wissenschaftliche Untersuchungen zeigen eine Reihe von Besonderheiten des Schilddrüsenhormonstoffwechsels bei Patienten mit affektiven Erkrankungen. Aufgrund der Häufung von Störungen in diesem endokrinen System bei affektiven Erkrankungen ist es wahrscheinlich, dass solche Störungen eine besondere Vulnerabilität für die Entstehung einer affektiven Erkrankung darstellen.

a. Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel bei Depressionen

Eine latente Hypothyreose, das heißt eine Erhöhung der Konzentration von TSH bei normaler Konzentration der Schilddrüsenhormone ist ein Befund, den man bei Patienten mit depressiven Symptomen häufiger findet, als bei gesunden Kontrollen. Eine latente Hypothyreose kann als Risikofaktor für das Auftreten einer affektiven Erkrankung gewertet werden (Chueire et al. 2007, Demartini et al. 2010).

Zuverlässig gezeigt ist, dass die Freisetzung von TSH nach TRH Stimulation bei Patienten mit einer affektiven Erkrankung häufig attenuiert ist (Baumgartner et al. 1994, Bauer und Whybrow 1990). Die genannten Befunde lassen die Vermutung zu, dass Schilddrüsenhormone Einfluss auf die Verfügbarkeit von Serotonin nehmen, weil das serotonerge Neurotransmittersystem eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie affektiver Erkrankungen hat. Evidenz hierfür liefern tierexperimentelle Studien an hypo- und hyperthyreoten Ratten, bei denen Veränderungen der serotonergen Aktivität in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion gezeigt wurden (Kirkegaard und Faber 1998, Singhal et al. 1975, Henley und Koehnle 1997).

b. Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel bei bipolar affektiver Störung

Der Zusammenhang zwischen bipolar affektiven Störungen und Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels stößt auf großes wissenschaftliches Interesse. Vielfach untersucht wurde, ob bipolare Patienten ein, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, erhöhtes Vorkommen von Veränderungen der HPT-Achse zeigen und ob das Vorhandensein solcher Veränderungen den Verlauf einer bipolaren Erkrankung beeinflusst (Bauer und Whybrow 2001, Bauer und Whybrow 2002). Es gibt erhebliche Evidenz dafür, dass eine Schilddrüsenunterfunktion, sogar die normale Funktion im unteren Normbereich, eine Rolle in der Pathophysiologie der bipolaren Störung einnimmt und erhebliche Relevanz für ihren Verlauf hat. So zeigte Frye 1999, dass eine niedrige freie T_4 -Serumkonzentration, auch wenn sie noch im Normbereich liegt, mit einem schlechteren Behandlungsergebnis bei Lithiumtherapie der bipolaren Erkrankung korreliert ist (Frye et al. 1999, Cole et al. 2002). In einer Untersuchung der Schilddrüsenfunktion nach 4-wöchiger Gabe von Lithium war die TSH-Antwort nach TRH-Stimulationstest bei unmedizierten Patienten mit einer bipolar affektiven Störung signifikant höher, als bei gesunden Probanden. Die Autoren postulierten die Existenz einer zentralen Schilddrüsenunterfunktion bei bipolaren Patienten. (Gyulai et al. 2003).

Wenn bei Patienten mit bipolarer Störung eine zentrale Schilddrüsenunterfunktion besteht liegt es nahe, dass eine Gabe von Schilddrüsenhormonen den Erkrankungsverlauf günstig beeinflussen könnte. Offene Studien mit supraphysiologischer Gabe von Levothyroxin bei Patienten mit bipolar affektiven Störungen liefern Wirksamkeitsnachweise für diese Therapie, in vielen Fällen konnte der Verlauf der Erkrankung mit der Gabe von Levothyroxin signifikant verbessert werden (Bauer und Whybrow 1990, Baumgartner et al. 1994, Bauer et al. 2001, Bauer und Whybrow 2002, Affelou et al. 1997).

7. Bipolare Depressionen

Im Folgenden wird erklärt, warum in der vorliegenden Studie die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen an Patienten mit einer bipolaren Depression untersucht wurde, obwohl die Augmentation auch bei unipolarer Depression wirksam sein kann.

a. Unterschiede zur unipolaren Depression

Bipolare Depressionen unterscheiden sich in der Epidemiologie, klinischen Manifestation, Lebenszeitprävalenz und Dauer der einzelnen Episoden von unipolaren Depressionen. So finden sich bei bipolaren Depressionen beispielsweise häufiger Hyperphagie, Hypersomnie, reizbarer Affekt und psychotische Symptome als bei den unipolaren Depressionen (Mitchell et al. 2001, Benazzi 2003, Benazzi 1999b, Perugi et al. 1998, Akiskal und Benazzi 2005, Deckersbach et al. 2004, Mitchell et al. 1997, Perlis et al. 2004, Mammen et al. 2004). Diese Symptome sprechen im Allgemeinen schlechter auf pharmakotherapeutische Maßnahmen an als die, für die unipolare Depression typische Anhedonie, Antriebsmangel, Hypophagie und Hyposomnie. Patienten, die an einer bipolar affektiven Störung leiden, erkranken häufiger an depressiven Episoden als unipolar depressiv erkrankte Patienten, außerdem sind depressive Episoden einer bipolaren Störung von längerer Dauer (Furukawa et al. 2000, Mitchell et al. 1997). Bipolare Patienten erkranken im Mittel früher an depressiven Episoden als Patienten mit unipolar depressiven Erkrankungen, da sich die bipolar affektive Störung klassischerweise in der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter manifestiert (Perlis et al. 2006, Mitchell et al. 1997, Benazzi 2003, Benazzi 1999a, Benazzi 1999b).

Trotz der erheblichen Morbidität der bipolaren Depression ist sie in der psychiatrischen Forschung gegenüber der unipolaren Depression unterrepräsentiert (Müller-Oerlinghausen et al. 2002).

b. Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten der bipolaren Depression sind im Vergleich zu denen bei unipolaren Depressionen unzureichend untersucht. Die Behandlungsleitlinie des englischen NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) empfiehlt bei bipolarer Depression Antidepressiva nur in Kombination mit einem stimmungsstabilisierenden Medikament zu verschreiben. Die Behandlungsleitlinien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Antidepressiva bei bipolar affektiven Störungen besondere Risiken birgt. Zum Beispiel können Antidepressiva, besonders trizyklische, eine manische Phase induzieren. Sie können außerdem zur Phasenakzeleration führen, das heißt, Patienten können als Folge einer antidepressiven Therapie häufigere Stimmungsumbrüche und die Reduktion euthymer Intervalle erleben (Ferrier et al. 2006).

Aufgrund dieser besonderen Risiken, die die Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Patienten erschweren, ist die Erforschung neuer Behandlungsansätze so wichtig. Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt, um einen Beitrag zur wissenschaftlichen Auswertung der Therapie von bipolaren Depressionen zu leisten. Die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen bietet die Aussicht auf vielversprechende Therapieerfolge bei dieser, bislang so benachteiligten Patientengruppe. Eine Reihe offener Studien in der diese Therapie an bipolaren Patienten untersucht wurde zeigen hohe Remissionsraten bei guter Verträglichkeit der Therapie (Bauer und Whybrow 1990, Baumgartner et al. 1994, Bauer et al. 2001, Bauer und Whybrow 2002, Affelou et al. 1997).

Hypothesen und Fragestellungen

Bislang gibt es keine plazebokontrollierten Studien zur Evaluation der Wirksamkeit einer Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen. Die vorliegende Arbeit wurde als Teil einer solchen Untersuchung konzipiert. Die Augmentationstherapie mit einer supraphysiologischen Dosis L-Thyroxin hat in früheren Untersuchungen zu guten Ergebnissen bei der Behandlung von Patienten mit bipolaren depressiven Episoden geführt (Bauer und Whybrow 1990, Baumgartner et al. 1994, Bauer et al. 2001, Bauer und Whybrow 2002, Affelou et al. 1997). Wir erwarten demnach, dass die Augmentationstherapie zu höheren Remissionsraten der depressiven Episoden führt, als die Gabe von Plazebo.

Frühere Untersuchungen der LDAEP haben gezeigt, dass eine inverse Proportionalität der LDAEP zur zentralen serotonergen Aktivität besteht (Juckel et al. 1997, Juckel et al. 2004, Gallinat et al. 2000, Hegerl et al. 1993, Hegerl et al. 2001). Wir erwarten demnach bei den Untersuchten, die alle an einer bipolaren Depression erkrankt waren, eine hohe LDAEP vor Beginn der Augmentationstherapie, die durch erfolgreiche Behandlung abnimmt.

Aufgrund der Korrelation mit der zentralen serotonergen Funktion kann die LDAEP auch zur Prädiktion eines Therapieerfolges mit Medikamenten, die die zentrale serotonerge Aktivität verändern verwendet werden (Gallinat et al. 2000, Juckel et al. 2004). Wir erwarten, dass Patienten mit einer hohen LDAEP zum Zeitpunkt der ersten Messung besser auf die Augmentation ansprechen als Patienten mit einer, zu Beginn, niedrigen LDAEP.

Folgende Fragestellungen wurden abgeleitet um die genannten Hypothesen zu untersuchen:

1. Nimmt die LDAEP nach einer erfolgreichen Augmentationsbehandlung mit L-Thyroxin ab?
2. Korreliert eine hohe LDAEP zu Beginn der Behandlung mit einem besseren Behandlungsergebnis?

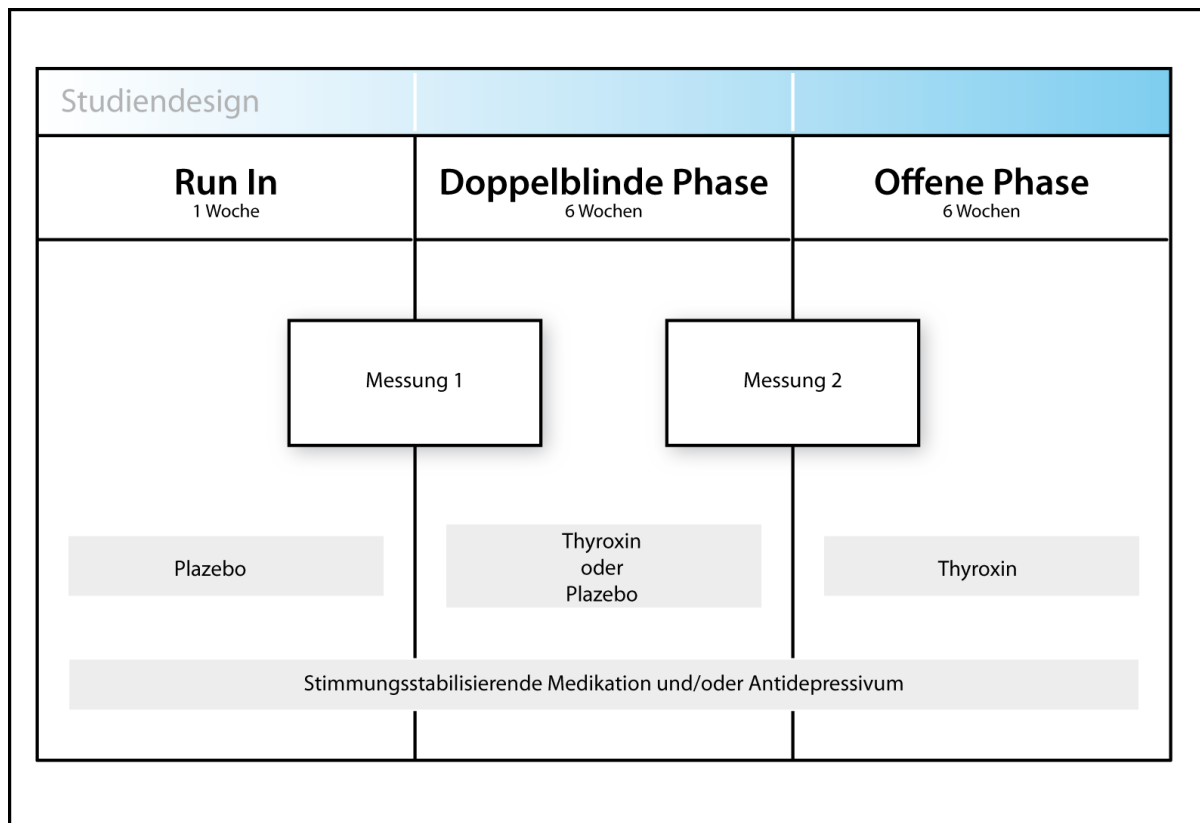
Methoden

1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine elektrophysiologische Untersuchung im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit der Levothyroxinaugmentation bei therapieresistenter, bipolarer Depression. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und folgt der aktuellen Deklaration von Helsinki.

Die Probanden wurden bei Studieneinschluss über die Möglichkeit der elektrophysiologischen Untersuchung aufgeklärt und gaben danach, bei Bereitschaft zur Teilnahme, ihre schriftliche Einwilligung. Die Untersuchung bestand aus der Aufzeichnung eines Ruhe-EEGs sowie der Messung akustisch evozierter Potentiale zu zwei Untersuchungszeitpunkten. Die Untersuchungszeitpunkte waren so gewählt, dass die erste Messung in der Woche stattfand, in der die Patienten in die verblindete Phase der Studie eintraten, die zweite direkt nach Ablauf der verblindeten Phase. Zwischen den Untersuchungen wurden die Patienten also entweder mit Levothyroxin oder Plazebo, zusätzlich zu ihrer vorbestehenden Medikation mit einem Antidepressivum und/oder eine Mood Stabilizer behandelt. Die Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer bipolar affektiven Störung, die gegenwärtig an einer schweren depressiven Episode litten und seit mindestens 6 Wochen mit einem Antidepressivum oder stimmungsstabilisierenden Medikament vorbehandelt waren, davon 2 Wochen mit unveränderter Dosierung. Die Schwere der Depression wurde anhand der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) objektiviert, Patienten mit einem Summenwert kleiner 14 wurden nicht eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein TSH-Wert außerhalb des Normbereichs oder Behandlung mit Schilddrüsenhormonen, Kontraindikationen für die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen in supraphysiologischer Dosierung, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Kontrazeption, und Suizidalität.



Potentielle Studienteilnehmer nahmen an einer Screening Visite teil. In dieser wurde ein SKID-Interview durchgeführt, die medizinische und psychiatrische Eigenanamnese des Patienten erhoben, die Probanden wurden körperlich untersucht, eine EKG- und Laboruntersuchung (Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nieren und Pankreasfunktion, TSH und freie Schilddrüsenhormone, Serumspiegel der eingenommenen Stimmungsstabilisierenden Medikation) wurden durchgeführt. Bei Frauen im gebärfähigen Alter erfolgte ein Schwangerschaftstest.

In jeder Studienvisite, also einmal in der Woche wurden folgende Fragebögen erhoben:

- I. Hamilton Rating Scale für Depression (HAMD) – Skala zur Erfassung des Schweregrads einer depressiven Störung
- II. Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – Skala zur Erfassung des Schweregrads einer depressiven Störung
- III. Young Mania Rating Scale (YMRS)) – Skala zur Erfassung des Schweregrads einer manischen Episode
- IV. Spielberger Stait-Traite Anxiety Inventory (STAI 1 and STAI 2) – Inventar zur Erfassung von Angst als Zustand und Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal

- V. Clinical Global Impression Bipolar Disorder scale (CGI-BP) – Instrument zur Erfassung des klinischen Gesamteindrucks vor und nach einem Therapieversuch bei bipolaren Erkrankungen

Nach der Screening Visite erfolgte eine einwöchige „Run-in“ Phase in der alle Patienten Placebo erhielten, um Patienten zu identifizieren, die auf Placebo respondierten. Nur wenn in der zweiten Woche die Einschlusskriterien noch erfüllt waren, wurden Probanden randomisiert und in die doppelt verblindete Phase eingeschlossen. In die Auswertung der Studie wurden gemäß der „intention to treat analysis“ alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden.

2. Probanden

20 Probanden wurden untersucht, nur 18 nahmen an der Messung der LDAEP vor und nach der Behandlung mit Thyroxin oder Placebo teil. Die folgende Tabelle enthält die wichtigsten Daten der 18 Probanden die in die Auswertung eingeschlossen wurden:

N	Alter	Geschlecht	Thyroxin/Placebo	Responder/Non-Responder
1	66	W	Placebo	NR
2	59	W	Placebo	R
3	34	M	Thyroxin	R
4	51	M	Placebo	R
5	67	M	Placebo	R
6	21	W	Thyroxin	R
7	31	W	Thyroxin	NR
8	37	M	Thyroxin	NR
9	29	M	Thyroxin	R
10	45	M	Thyroxin	R
11	40	M	Placebo	NR
12	59	M	Thyroxin	R
13	58	W	Placebo	NR
14	24	W	Placebo	NR
15	43	M	Placebo	R
16	24	M	Thyroxin	NR
17	50	W	Thyroxin	R
18	40	W	Thyroxin	NR
	MW = 43,2	w = 8 m = 10	Thyroxin = 10 Placebo = 8	R = 10 NR = 8

Als „response“, also als erfolgreich, wurde die Therapie gewertet wenn sich der HAMD-Summenwert im Verlauf der doppelblinden Phase um die Hälfte oder mehr verringerte.

3. Versuchsablauf der elektrophysiologischen Untersuchungen

Nach Ablauf der offenen Phase wurden die Patienten randomisiert. Diese Patienten erhielten, sofern sie der elektrophysiologischen Untersuchung zugestimmt, und keine schweren Hörschäden hatten, einen Untersuchungstermin für die erste Messung in Woche II der Studie, der ersten Woche der verblindeten Phase. Nach Ablauf der doppelblinden Phase wurde die zweite Untersuchung durchgeführt.

Alle Untersuchungen fanden im Neurophysiologischen EEG-Labor am Zentrum für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Charité, Campus Mitte statt. Der Raum, in dem sich die Probanden während der Ableitung befanden, war sowohl elektrisch isoliert, als auch schalldicht, und bot die Möglichkeit der optischen Fixation.

Das abgeleitete 32-Kanal EEG entsprach in seinem Aufbau dem Internationalen 10/20 System nach Jaspers (Jaspers 1958) mit zusätzlichen Elektroden.

Abbildung des in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Elektrodenschemas. Gnd bez. die Erdungselektrode, Ref die Referenzelektrode. Die Lo1 Elektrode dient zur Ableitung eines Elektrookulogramms, welches zur Artefaktkontrolle verwendet wird.

Für die Ableitung wurden Silber-Silberchlorid Ringelektroden verwendet die auf einer EEG-Haube der Marke „Easy-Cap“ befestigt wurden. Vor dem Anbringen der Elektroden wurde der größte Kopfumfang des Probanden gemessen und eine entsprechende Haube ausgewählt. Nach Anpassen der Haube und Anbringen der Elektroden wurde die Kopfhaut mittels Nuprep-Peelingpaste gereinigt und aufgeraut. Um eine leitfähige Brücke zwischen Elektrode und Kopfhaut zu gewährleisten wurde „eci electro gel“ Elektrodenpaste zwischen Skalp und Elektroden verteilt. Anschließend erfolgte eine Impedanzprüfung und Justierung, bis alle Impedanzen weniger als 5 kOhm betragen. Aufgezeichnet wurden die EEGs mit Rekorder und Differenzierungsverstärker der Firma Brainvision ©. Die Daten wurden mittels Brainvision Analyser-Software © digitalisiert.

Jede Untersuchung bestand aus einer 10-minütigen Aufzeichnung eines Ruhe-EEGs, die vom Untersucher auf Auffälligkeiten, wie eine generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität oder Spitze-Welle Komplexen („spikes“), als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit, sowie epilepsietypische Potentiale überprüft wurden. Während des Ruhe-EEGs wurde der Berger Test (= Augenöffnen und -schließen) durchgeführt und die erwartete Veränderung der EEG-Bänder mit Zunahme der β -Frequenzen wurde bei allen Probanden beobachtet.

Im Anschluss an das Ruhe-EEG erfolgte die 12- minütige Aufzeichnung der AEPs. Die Patienten erhielten die Instruktion, bei geöffneten Augen möglichst durchgängig einen Punkt zu fixieren, Bewegungen zu vermeiden und möglichst wenig zu blinzeln. Sie erhielten Kopfhörer über die, mit Programm 11.3 © (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA; USA), in pseudorandomisierter Reihenfolge, 350 Stimulustöne in 5 verschiedenen Schalldruckpegeln (79; 87,5; 96; 104,5 und 111 dB) dargeboten wurden. Die Töne waren durch eine Frequenz von 1000 Hz und eine Dauer von 40 ms charakterisiert.

4. Auswertung der EEG-Daten

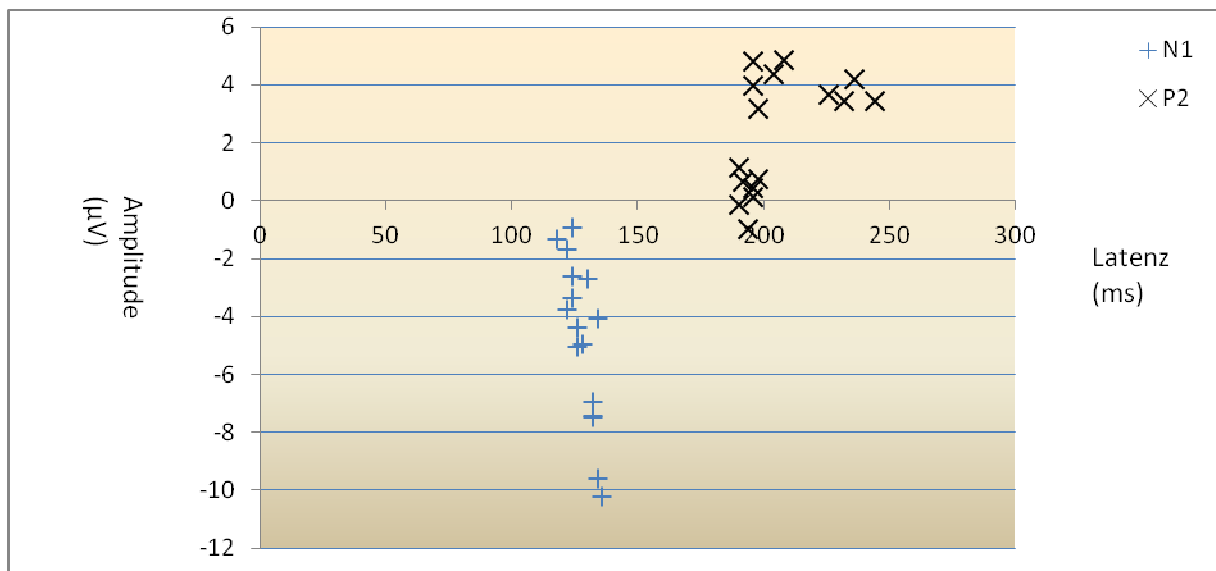
Computerbasiert wurden nur die Segmente im Zeitfenster von 350 ms vor, bis 800 ms nach dem Stimulus ausgewertet. Die ersten 5 Stimuli wurden verworfen, um kurzzeitige Habituationseffekte auszuschließen. Ebenfalls verworfen wurden Segmente, in denen Spannungsamplituden von mehr als 100 oder -100 μ V aufgetreten waren, da diese

Artefakten entsprechen die durch Muskelpotentiale, meist durch Augenbewegung entstehen. Nach den genannten Eliminationsprozessen wurden die verbliebenen Segmente gemittelt. Ausgewertet wurden nur Ableitungen in denen mehr als 30 Segmente zur Mittelung zur Verfügung standen.

Mittels eines semiautomatischen Detektionsverfahren der Brain Vision Analyzer Software © (Brain Products GmbH, München, Deutschland), Version 1.1, wurden die Amplitudenwerte von N1 und P2, sowie deren Latenzen an der Elektrode Fz bestimmt. N1 war dabei der tiefste Punkt innerhalb des Zeitfensters von 50 bis 180 ms nach dem Stimulus, P2 war der höchste Punkt im Zeitfenster zwischen 100 und 240 ms. Diese computerbasierte Selektion wurde manuell überprüft.

5. Berechnung der Lautstärkeabhängigkeit gemessener evozierter Potentiale

Die Daten, die man nach Messung der AEPs erhält, sind Amplitudenwerte (in μV) der Potentialantwort nach den einzelnen Stimulustönen und die dazugehörigen Latenzen. Nur die Potentialantwort von Fz wurde in die Auswertung aufgenommen, da hier die Antwort am wenigsten von Artefakten überlagert ist. Im folgenden Diagramm sind Rohdaten für drei Elektroden einer EEG- Messung aufgezeichnet:



Aus der Potentialdifferenz N1 und P2 errechnet man die Amplitude der Reizantwort auf den Stimulus, indem man den Betrag N1 mit P2 summiert. Man erhält somit 5 Amplituden ($\text{Ampl}_A, \text{Ampl}_B, \text{Ampl}_C, \text{Ampl}_D, \text{Ampl}_E$). Die LDAEP wurde als Median der

Steigungen aller 10 Amplitudenpaare errechnet, die Maßeinheit ist $\mu\text{V}/10\text{dB}$. Folgende Formel ist die Berechnungsgrundlage:

Ton A: $t_a = 79 \text{ dB}$

Ton B: $t_b = 87.5 \text{ dB}$

Ton C: $t_c = 96 \text{ dB}$

Ton D: $t_d = 104.5 \text{ dB}$

Ton E: $t_e = 111 \text{ dB}$

$$\text{LDAEP} = 10 * \text{median} \left(\frac{\text{Ampl}_A - \text{Ampl}_B}{t_a - t_b}; \frac{\text{Ampl}_A - \text{Ampl}_C}{t_a - t_c}; \frac{\text{Ampl}_A - \text{Ampl}_D}{t_a - t_d}; \frac{\text{Ampl}_A - \text{Ampl}_E}{t_a - t_e}; \frac{\text{Ampl}_B - \text{Ampl}_C}{t_b - t_c}; \frac{\text{Ampl}_B - \text{Ampl}_D}{t_b - t_d}; \frac{\text{Ampl}_B - \text{Ampl}_E}{t_b - t_e}; \frac{\text{Ampl}_C - \text{Ampl}_D}{t_c - t_d}; \frac{\text{Ampl}_C - \text{Ampl}_E}{t_c - t_e}; \frac{\text{Ampl}_D - \text{Ampl}_E}{t_d - t_e} \right)$$

Es gibt weitere Berechnungsgrundlagen für die LDAEP. Zum Beispiel kann man, statt des Medians, den Mittelwert aller Steigungen errechnen. Man kann auch die sogenannte LDAEP II, bei der nur die beiden höchsten Intensitäten in die Berechnung eingehen, verwenden. Einer der Erstbeschreiber des Phänomens interindividueller Unterschiede in der Abhängigkeit der Reizantwort von der Reizintensität, dem „augmenting-reducing concept“ (Buchsbaum und Pfefferbaum 1971) postulierten, dass diese Unterschiede vor allem bei höheren Intensitäten auftreten. Andere Untersucher wendeten dieses Konzept auf die LDAEP an und verwendeten nur die höheren Intensitäten für die Auswertung Ihrer Untersuchungen als LDAEP II (Gallinat et al. 2000).

Ergebnisse

1. Klinische und demographische Daten der Probanden

Insgesamt wurden 20 Patienten, die an der klinischen Überprüfung der Wirksamkeit von L-Thyroxin als Augmentation bei bipolarer Depression teilnahmen, elektrophysiologisch untersucht. 18 Probanden nahmen an Messungen vor und nach der doppelt verblindeten Einnahme von Thyroxin oder Plazebo teil, 2 Probanden beendeten die Studie vor Abschluss der zweiten Untersuchung und wurden von den folgenden Auswertungen ausgeschlossen.

Die folgenden Tabellen zeigen Alter, Geschlecht, HAMD-Summenscore zum Zeitpunkt der ersten und zweiten LDAEP- Messung, sowie die errechneten Werte der LDAEP zum Zeitpunkt T1 und T2 für die Thyroxin- und Plazebogruppe.

Thyroxingruppe (n=10)

Geschlecht	Alter	HAMD T1	HAMD T2	LDAEP Fz T1	LDAEP Fz T2
M	59	21	8	-0,56	1,37
M	34	20	10	-1,08	0,66
M	29	19	8	0,45	1,62
W	21	19	2	1,10	1,14
W	37	29	25	5,09	4,54
M	45	25	8	0,62	1,18
M	24	20	18	3,76	4,53
W	31	22	19	-1,16	9,14
W	50	24	11	2,99	2,97
W	51	26	18	0,23	-0,05

Plazebogruppe (n=8)

Geschlecht	Alter	HAMD T1	HAMD T2	LDAEP Fz T1	LDAEP Fz T2
M	40	19	11	0,32	0,47

W	66	25	27	0,72	0,60
M	51	20	3	3,15	0,43
W	59	27	9	1,81	0,41
M	67	31	2	0,55	0,51
W	24	24	23	1,29	1,04
M	43	23	4	0,11	1,81
W	58	23	18	0,91	1,26

Alle Probanden nahmen, gemäß Studienprotokoll seit mindestens 2 Wochen stimmungsstabilisierende und/oder antidepressive Medikamente ein. Diese waren Lithium (n=10), Lamotrigin (n=2) und Valproat (n=2). Weiterhin erhielten die Probanden verschiedene Antidepressiva und Antipsychotika, unter anderem Mirtazapin, Amitriptylin, Tranylcipromin, Bupropion, Venlafaxin, Sertralin, Paroxetin, Olanzapin, Amisulprid. Einige Probanden nahmen auch Lorazepam als Bedarfsmedikation ein.

2. Vergleich klinischer und demographischer Daten von Thyroxin- und Plazebogruppe

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Gruppenvergleiche von Alter, HAMD zum Zeitpunkt T1 und HAMD Zeitpunkt T2 wiedergegeben. Die statistische Auswertung erfolgte, nach Überprüfung der Normalverteilung der Messwerte, mittels t-Test für nicht-abhängige Stichproben.

	Mittelwert Thyroxingruppe	Mittelwert Plazebogruppe	t-Wert	Signifikanz
Alter	38,0 (+/- 12,6)	51,0 (+/- 14,7)	-2,005	0,062, n.s.
HAMD T1	22,5 (+/- 3,4)	24,0 (+/- 3,8)	-0,885	0,390, n.s.
HAMD T2	12,7 (+/- 7,0)	12,1 (+/- 9,5)	0,148	0,884, n.s.

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten des Alters der Probanden in der Thyroxin- und der Plazebogruppe beträgt 13 Jahre. Der Altersunterschied ist nicht signifikant, es besteht jedoch eine Tendenz zum jüngeren Alter der Thyroxingruppe. Bei den HAMD-Summenscores gibt es keine signifikanten Unterschiede.

3. Wirksamkeit der Behandlung

Ein Behandlungserfolg wurde im Studienprotokoll als Reduktion der HAMD-Summenscore um 50% oder mehr definiert. Es wurde untersucht, ob die Thyroxinbehandlung Plazebo überlegen war, indem überprüft wurde, ob sich die Differenzen der HAMD-Summenscore zum Anfang und Ende der Augmentationsbehandlung signifikant zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden. Die Auswertung erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Die folgende Tabelle stellt die Reduktion des HAMD Summenscore bei den einzelnen Probanden während der Behandlung in Thyroxin- und Plazebogruppe gegenüber.

Thyroxin (% Reduktion)	Plazebo (% Reduktion)
61,90	42,11
50,00	-8,00
57,89	85,00
89,47	33,33
13,79	93,55
68,00	4,17
10,00	82,61
13,64	21,40
54,17	-
30,77	-
Mittelwert = 44,96	Mittelwert = 44,11

Die Mittelwerte der Reduktion des HAMD Summenscore in Prozent zeigen, dass in beiden Gruppen eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik eintrat. Die Abnahme der depressiven Symptomatik unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht (t-Wert = 0,045, p= 0,965). Es gibt demnach keinen Hinweis für eine statistisch signifikante Überlegenheit der Thyroxinbehandlung in der Stichprobe dieser Arbeit.

4. LDAEP vor Behandlung: Korrelation mit Alter, Geschlecht und Schwere der Depression

Um auszuschließen, dass die LDAEP vor Behandlung sich in Korrelation mit Alter, Geschlecht oder klinischer Schwere der Depression vor Behandlung signifikant verändert, wurden Korrelationsanalysen der LDAEP vor Behandlung mit den genannten Faktoren errechnet. Eine signifikante Korrelation kann ein Hinweis auf eine Abhängigkeit der LDAEP vor Behandlung vom Alter, Geschlecht oder Schwere der Depression der Probanden sein.

Die folgende Tabelle zeigt die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und das Signifikanzniveau der errechneten Korrelationen.

Korrelation LDAEP Fz und Alter	Signifikanz	Korrelation LDAEP Fz und HAMD-T1	Signifikanz
-0,119	0,617, n.s.	0,236	0,347, n.s.

Die Korrelation von Geschlecht und der LDAEP an der Elektrode Fz vor Behandlung wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben überprüft. Es ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen (t-Wert = -0,79, $p = 0,441$, n.s.).

Weder die Korrelationsanalysen von Alter oder HAMD-Summenscore mit der LDAEP vor Behandlung, noch der Mittelwertvergleich zwischen den Geschlechtern ergaben signifikante Ergebnisse. Ein Einfluss von Alter, Geschlecht oder klinischem Schweregrad der Depression auf die Größe der LDAEP ist demnach nicht wahrscheinlich.

5. Deskriptive Statistik der LDAEP vor und nach Augmentationsbehandlung

Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichung der LDAEP vor und nach Behandlung in der Thyroxin- und der Plazebogruppe, sowie für die Gruppen der Patienten, die erfolgreich behandelt wurden.

	Thyroxin (N=10)	Plazebo (N=8)
LDAEP T1	1,21 (+/-2,03)	1,11 (+/-0,99)
LDAEP T2	2,71 (+/- 2,74)	0,82 (+/- 0,51)
	Response (N=8)	Non-Response (N=10)
LDAEP T1	0,98 (+/-1,43)	1,40 (+/-2,03)
LDAEP T2	1,16 (+/-0,82)	2,69 (+/-3,16)
	Thyroxin-Response (N=4)	Plazebo-Response (N=4)
LDAEP T1	0,59 (+/- 1,42)	1,41 (+/- 1,37)
LDAEP T2	1,49 (+/- 0,79)	0,79 (+/- 0,68)

An diesen Daten kann man sehen, dass die LDAEP bei der Thyroxingruppe im Durchschnitt zunimmt, besonders bei der Gruppe, die erfolgreich mit Thyroxin behandelt wurden. In der Plazebogruppe und in der Gruppe, die nach Plazebogabe erfolgreich behandelt war, nimmt die LDAEP während der Behandlung ab, in der Gruppe der Patienten die nicht auf eine Plazebobehandlung ansprachen nahm die LDAEP zu.

6. Beantwortung der Fragestellungen

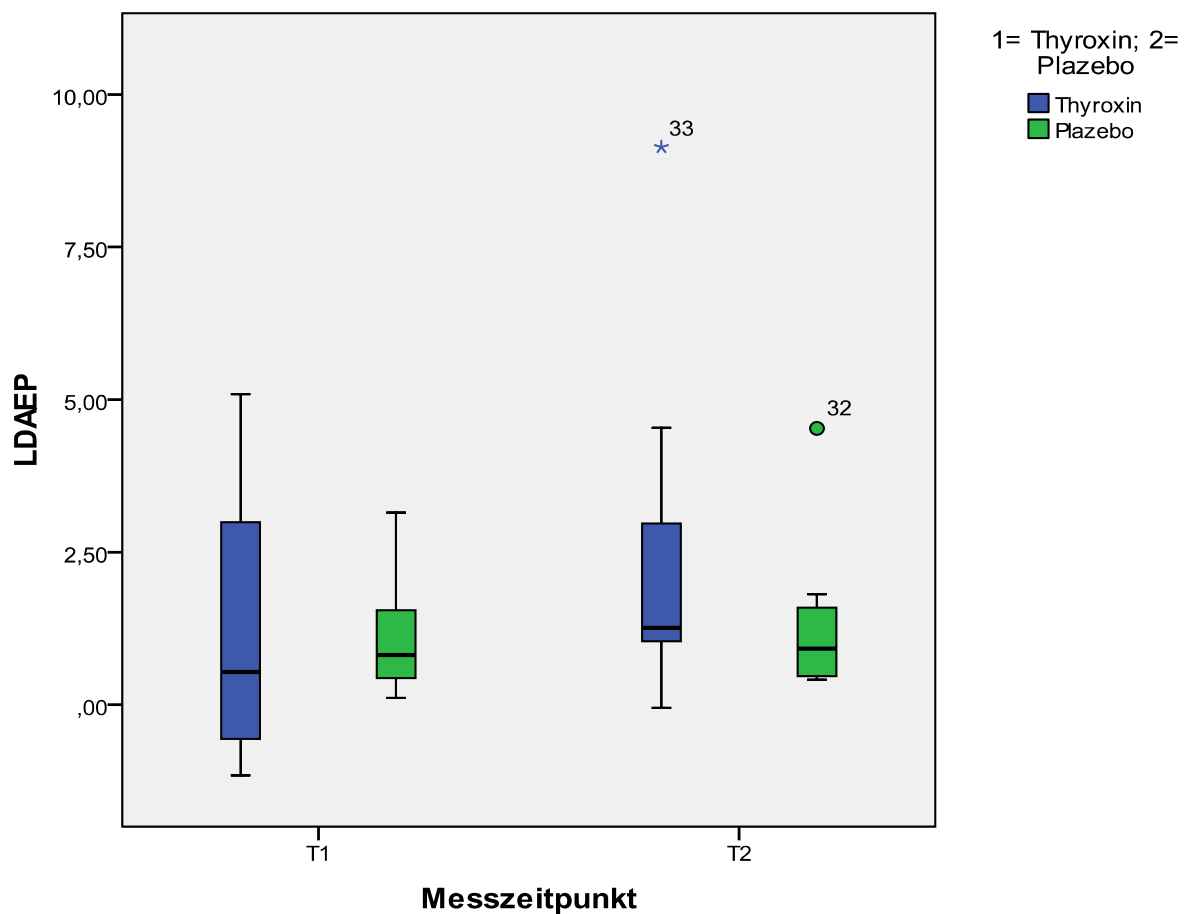
- a. Erste Fragestellung: ist die LDAEP nach einer erfolgreichen Augmentationsbehandlung geringer als zuvor?**

Die erste Fragestellung der Arbeit betrifft den Wirkmechanismus der Augmentationsbehandlung mit einer supraphysiologischen Dosis L-Thyroxin. Aufgrund bisheriger Studienergebnisse wird angenommen, dass L-Thyroxin, über eine

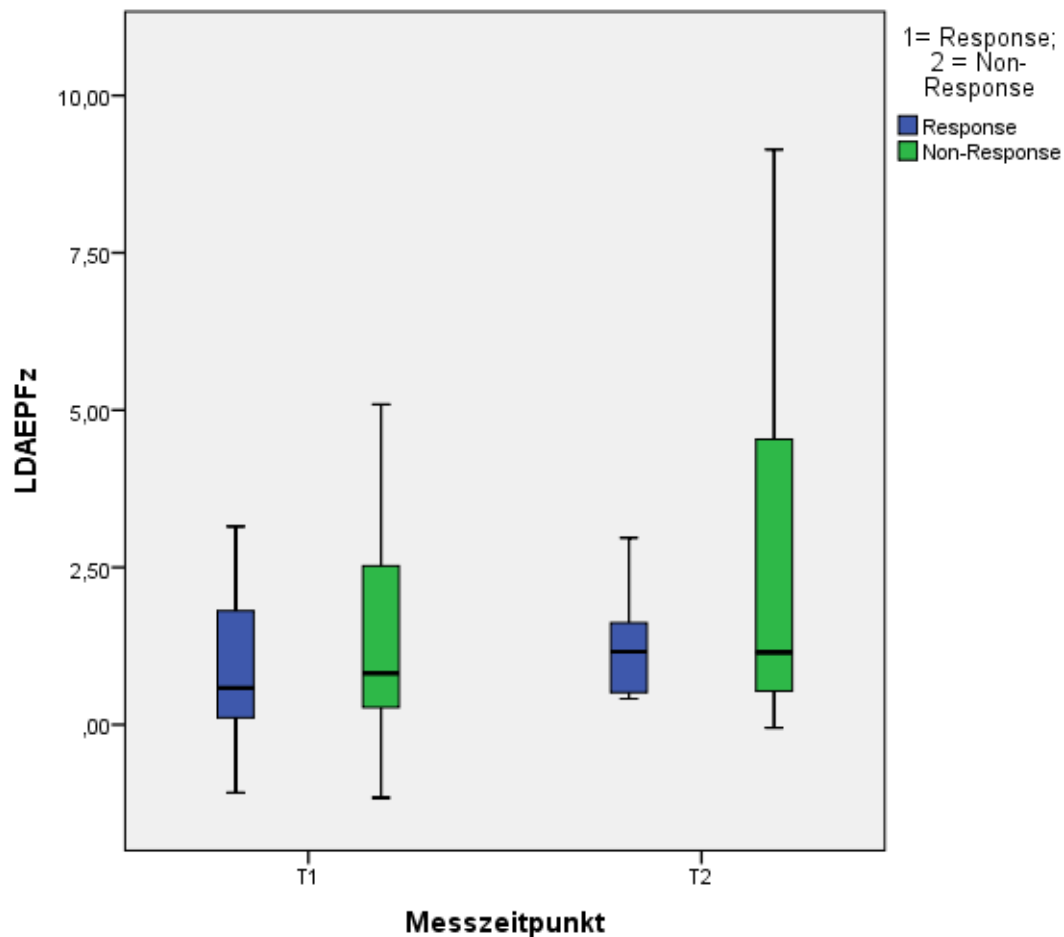
Modulation bislang unbekannter Komponenten der serotonergen Transmission, zu einer höheren Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS führt. Diese Veränderung könnte dann anhand einer Abnahme der LDAEP durch die Augmentationsbehandlung nachgewiesen werden. Anhand der folgenden Auswertungen soll untersucht werden, ob sich die LDAEP in der untersuchten Stichprobe so verhält, wie aufgrund der bisherigen Studienergebnisse zu erwarten wäre.

Veränderung der LDAEP während der Augmentationsbehandlung

Zur Veranschaulichung der Veränderung der LDAEP während der Augmentationsbehandlung folgt eine graphische Darstellung der Mittelwerte der LDAEP vor und nach Behandlung.



Am Vergleich der Mittelwerte, wie im Boxplot oben gezeigt, erkennt man, dass der Mittelwert der LDAEP in der Thyroxingruppe leicht ansteigt, in der Plazebogruppe fast unverändert bleibt.



Der Vergleich der Mittelwerte anhand des Boxplot zeigt, dass die Mittelwerte in der Gruppe von Patienten, die auf ihre Behandlung ansprachen leicht ansteigt. In der Gruppe, die auf die Behandlung nicht ansprach, veränderte sich der Mittelwert der LDAEP nicht.

Varianzanalyse der LDAEP

Bei der Untersuchung mittels Varianzanalyse wird getestet, ob sich die LDAEP vor und nach Behandlung zwischen den Gruppen Thyroxin und Plazebo signifikant unterscheidet und wenn ja, ob die Varianz der LDAEP zwischen den beiden Gruppen durch einen der experimentellen Faktoren Messzeitpunkt, HAMD-Summenscore zum Zeitpunkt T1, Einschluss, Geschlecht oder Art der Behandlung zu erklären ist.

Effekt	Signifikanz
Messzeitpunkt	0,575, n.s.
Geschlecht	0,666, n.s.
HAMD T1	0,557, n.s.
Behandlungsarm (Thyroxin oder Plazebo)	0,218, n.s.

Die oben gezeigte Auswertung ergibt, dass keine signifikante Veränderung der LDAEP zwischen den beiden Messzeitpunkten vorliegt. Keine der untersuchten Faktoren hat einen signifikanten Einfluss auf die LDAEP. Die Art der Behandlung hat keinen Einfluss auf die Varianz der LDAEP. Demnach zeigen diese Ergebnisse keine Abnahme der LDAEP im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Thyroxinaugmentation.

b. Zweite Fragestellung: Kann anhand der LDAEP vor Augmentationsbehandlung eine prädiktive Aussage bezüglich des zu erwartenden Erfolges getroffen werden?

Anhand bisheriger Untersuchungsergebnisse ist zu erwarten, dass Patienten mit einem ausgeprägten serotonergen Defizit zu Beginn der Behandlung am ehesten von einer Behandlung profitieren, welche die serotonerge Verfügbarkeit im ZNS erhöht. In einer Korrelationsanalyse nach Pearson wurde geprüft, ob in der untersuchten Stichprobe, bei den mit Thyroxin behandelten Patienten, eine hohe LDAEP vor Behandlung mit dem Behandlungserfolg korreliert. Der errechnete Korrelationskoeffizient für die Elektrode Fz beträgt 0,451 ($p= 0,191$, n.s.)

Die errechnete Korrelation von LDAEP vor Behandlung und HAMD-Summscore nach Behandlung ist positiv. Eine positive Korrelation bedeutet, dass eine hohe LDAEP vor Behandlung mit einer hohen HAMD-Summscore nach Behandlung, also mit einem geringen Behandlungserfolg korreliert. Somit entspricht die Korrelation nicht den Erwartungen der a-piori aufgestellten Hypothesen. Die errechnete Korrelation erreicht keine statistische Signifikanz, demnach gibt es in der untersuchten Stichprobe keine

Korrelation zwischen der LDAEP vor Behandlung und dem Behandlungserfolg. Eine prädiktive Aussage kann also nicht getroffen werden.

7. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Wirkmechanismus der Augmentationsbehandlung mit L-Thyroxin bei 20 depressiven Patienten mit einer bipolar affektiven Störung untersucht. Ziel war es, anhand der Messung der LADEP Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob die Wirkung von Schilddrüsenhormonen bei der Behandlung der bipolaren Depression auf einer Veränderung der zentralen serotonergen Transmission beruht und ob das Instrument der LDAEP-Messung zur Prädiktion eines Behandlungserfolges im klinischen Alltag genutzt werden kann.

Es fand sich keine signifikante Veränderung der LDAEP während der Augmentationsbehandlung mit L-Thyroxin und somit auch kein Hinweis auf die vermutete Zunahme der serotonergen Transmission aufgrund der Einnahme von Thyroxin. Eine signifikante Korrelation zwischen einer hohen LDAEP vor Beginn der Augmentation und Erfolg der Behandlung konnte nicht gezeigt werden. Deshalb zeigen die Ergebnisse auch nicht, dass die LDAEP zur Prädiktion eines möglichen Behandlungserfolges genutzt werden kann.

Diskussion

1. Ziele der Untersuchung

Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass die Augmentationsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen eine erfolgreiche antidepressive Behandlung bei therapieresistenter bipolarer Depression sein kann (Baumgartner 2000, Bauer et al. 1998, Baumgartner et al. 1994a, Rudas et al. 1999, Leibow 1983, Bauer and Whybrow 1990, Bauer et al. 2003, Stancer und Persad 1982, Lojko und Rybakowski 2007). Bislang gibt es aber keinen wissenschaftlichen Konsens bezüglich des Wirkmechanismus dieser Behandlung. Die wichtige Rolle eines serotonergen Defizits in der Pathophysiologie der Depression legt die Annahme nahe, dass Schilddrüsenhormone zur Zunahme der Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS, und damit zum Rückgang der Depression führen. Es gibt jedoch bislang keine Studien die diese Annahme wissenschaftlich untersuchen.

Die Untersuchung der zentralen Verfügbarkeit von Serotonin wird methodisch meist anhand der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) oder nuklearmedizinisch mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht. Diese Untersuchungen sind sehr valide und reliabel, jedoch sehr aufwendig und, im Falle der PET auch invasiv und mit einer Strahlenexposition verbunden. Eine mögliche Alternative ist die Untersuchung der LDAEP. Es gibt viele wissenschaftliche Untersuchungen, die eine inverse Korrelation zwischen der LDAEP und der zentralen serotonergen Verfügbarkeit zeigen (Juckel et al. 1999, Juckel et al. 1996, Juckel et al. 1997, Wutzler et al. 2008, Pogarell et al. 2004, Hegerl et al. 2001, Gallinat et al., 2000, Hegerl und Juckel 1993, Hegerl et al. 1996, Mulert et al. 2007, Paige 1994, Tuchtenhagen et al. 2000). Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung der LDAEP bei Patienten mit einer bipolaren Störung, die eine Augmentationsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen aufgrund einer Depression erhielten.

Ziel dieser Arbeit war zum einen, festzustellen, ob die LDAEP nach einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung mit Levothyroxin, im Vergleich zur LDAEP vor einer

solchen Behandlung, geringer ist. Ein solcher Befund würde dafür sprechen, dass die Behandlung mit Levothyroxin zur Zunahme der zentralen serotonergen Verfügbarkeit führte. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob eine hohe LDAEP vor der Behandlung mit einem Behandlungserfolg korreliert. Ein solcher Befund würde es ermöglichen einen Behandlungserfolg der Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen vorauszusagen.

2. Vergleichbare Untersuchungen und allgemeine Feststellungen zur Methode

a. Eigene Ergebnisse und vergleichbare Untersuchungen

Eine Hypothese der vorliegenden Untersuchung war, dass die LDAEP bei Patienten mit einer bipolaren Depression nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung geringer sein würde, als vor dieser Behandlung. Diese Hypothese wurde von Untersuchungen abgeleitet, die eine solche der Veränderung der LDAEP nach antidepressiver Behandlung nachwiesen (Hegerl et al. 2001, Gallinat et al. 2000, Mulert et al. 2007, Paige et al. 1994). Entscheidende Differenzen zwischen diesen Untersuchungen und der vorliegenden Arbeit können als Erklärungsmodell für den fehlenden Nachweis der Abnahme der LDAEP nach antidepressiver Behandlung herangezogen werden.

Es handelt sich bei den oben zitierten Untersuchungen um Patienten mit einer unipolaren Depression. Zwischen der uni- und bipolaren Depression gibt es entscheidende pathophysiologische Unterschiede. Dies könnte bedeuten, dass die Behandlung einer bipolaren Depression nicht mit einer Veränderung der LDAEP einhergeht. So konnten Park et. al. in einer Untersuchung der LDAEP an Patienten mit einer bipolar affektiven Störung nachweisen, dass diese Gruppe im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant geringere LDAEP haben (Park et al. 2010). Die Autoren führten dies darauf zurück, dass bei der Entstehung der bipolaren Störung das Verhältnis von Serotonin und Noradrenalin wichtiger ist, als die Rolle von Serotonin allein. Die noradrenerge Innervation des auditorischen Kortex ist nicht ausschlaggebend für die Entstehung der akustisch evozierten Potentiale, so dass eine Veränderung des Verhältnisses von Noradrenalin und Serotonin nicht durch die LDAEP abgebildet wird (Vatwer et al. 2000). Möglicherweise ist die LDAEP also kein geeignetes Instrument um die pathophysiologischen Vorgänge bei einer bipolaren Depression abzubilden.

Bei den bisherigen Untersuchungen, die eine Veränderung der LDAEP nach einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung nachwiesen, wurden zur Behandlung SSRIs verabreicht, die zu einer Zunahme der Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS, und in der Folge zu einer Veränderung der Verfügbarkeit von Serotoninrezeptoren führen. In der vorliegenden Arbeit wurden Schilddrüsenhormone zur Augmentationsbehandlung einer bestehenden stimmungsstabilisierenden Medikation und/oder antidepressiven Medikation verwendet. Über die Wirkmechanismen des antidepressiven Effekts von Schilddrüsenhormonen ist wenig bekannt. Eine Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass Schilddrüsenhormone ebenfalls zu einer höheren Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS führen. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass die zentrale Wirkung von Schilddrüsenhormonen weitaus weniger spezifisch ist, als die von SSRIs (Bernal et al. 2007, Mason et al. 1993). Schilddrüsenhormone reduzieren die Amplitude GABAerger inhibitorischer Summenpotentiale in kortikalen und hippokampalen Zellen. Dieser Effekt betrifft sowohl direkte, phasische als auch spontane, tonische Summenpotentiale und wird vermutlich durch einen nicht kompetitiven, antagonistischen Effekt der Schilddrüsenhormone am GABA_A-Rezeptor vermittelt (Puia und Losi 2011). Agonisten am GABA_A-Rezeptor, beispielsweise Benzodiazepine führen zu einer Abnahme der kortikalen Erregbarkeit. Benzodiazepine sind deshalb wirksam in der Behandlung und Prävention von epileptischen Anfällen. Antagonisten des GABA_A-Rezeptors führen also zu einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit. Hegerl und Juckel postulierten, dass Stimulus-Intensitäts-Funktionen wie die LDAEP abnehmen, wenn die Erregbarkeit eines Zellverbandes zunimmt (Hegerl und Juckel 1993). Es existiert demnach nicht nur eine inverse Korrelation zwischen der Verfügbarkeit von Serotonin und der LDAEP sondern auch zwischen der kortikalen Erregbarkeit und der LDAEP.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die LDAEP nach einer erfolgreichen Augmentationsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen geringer ist als zuvor, weil eine antidepressive Behandlung zur Zunahme der Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS führt. Da Schilddrüsenhormone zu einer Reduktion der GABAergen inhibitorischen Summenpotentiale führen und damit die kortikale Erregbarkeit so verändern, dass die LDAEP abnimmt, könnte man davon ausgehen, dass gerade bei der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen eine geringere LDAEP nach der Behandlung vorliegen würde. Wir wissen aber nicht, ob dieser Effekt nur nach einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung vorliegen würde oder bei allen Patienten die mit Schilddrüsenhormonen

behandelt wurden. Es ist auch nicht bekannt, wie sich die LDAEP verhält, wenn sowohl Veränderungen der Verfügbarkeit von Serotonin als auch Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit vorliegen.

Eine weitere, in dieser Arbeit getestete Hypothese war die, dass die LDAEP vor Behandlung zur Prädiktion eines Therapieerfolgs der Augmentationsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen genutzt werden kann. Diese Hypothese wurde von bisherigen Untersuchungen abgeleitet die nachweisen, dass Patienten die erfolgreich antidepressiv behandelt wurden, vor Behandlung eine höhere LDAEP aufwiesen, als Patienten, die von der Behandlung nicht profitierten. Diese Untersuchungen zeigen, dass eine erfolgreiche Behandlung einer unipolaren Depression mit SSRIs bei Patienten mit einer hohen LDAEP vor Behandlung wahrscheinlicher ist als bei Patienten mit einer geringen LDAEP (Juckel et al. 2007, Mulert et al. 2007, Lee et al. 2005, Gallinat et al. 2000). In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen einer hohen LDAEP zu Beginn der Behandlung und dem Therapieerfolg gezeigt werden. Hier muss wiederum in Erwägung gezogen werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Untersuchung an Patienten mit einer bipolaren Depression handelt und es pathophysiologische Unterschiede zur unipolaren Depression gibt, die möglicherweise erklären, warum kein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und LDAEP vor Behandlung gezeigt werden konnte. Der fehlende Nachweis der Prädiktion eines Therapieerfolgs anhand der LDAEP vor Behandlung kann auch darauf zurückgeführt werden, dass es nicht gesichert ist, ob Schilddrüsenhormone ihre Wirkung durch Veränderung der zentralen serotonergen Verfügbarkeit entfalten.

Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen der LDAEP an Patienten mit einer bipolar affektiven Störung und nur eine einzige weitere Untersuchung, in die Patienten mit depressiver Episode bei bipolar affektiver Störung eingeschlossen wurden. Die Autoren fanden bei Patienten mit einer bipolar affektiven Störung eine signifikant geringere LDAEP als bei gesunden Kontrollen. Bemerkenswert ist jedoch, dass kein Unterschied der LDAEP zwischen manischen und depressiven Episoden festgestellt werden konnte (Park et al. 2010). Wenn die LDAEP bei Patienten mit einer bipolaren Störung signifikant geringer ist, als bei gesunden Probanden, wäre eine Abnahme der LDAEP bei diesen Patienten möglicherweise so gering, dass die Effektstärke zu klein ist, als dass sie bei der geringen Probandenanzahl in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen

werden kann. Park et al. postulieren, dass die LDAEP bei einer bipolaren Störung ein pathophysiologisches Merkmal der Ätiologie der Erkrankung abbildet und sich nicht durch das Vorhandensein einer Krankheitsepisode verändert. Ihrer Ansicht nach ist die LDAEP also ein „trait-marker“ der bipolaren Störung, kein „state-marker“. Diese Annahme wird durch Untersuchungen gestützt, die zeigen, dass die LDAEP bei Probanden mit bestimmten Haplotypen von Genen, die mit dem Auftreten von bipolaren Störung assoziiert sind, niedriger ist als bei Probanden ohne dieses Merkmal. Eine solche Assoziation konnte für Polymorphismen des NOS1, NOS3 und COMT-Gens nachgewiesen werden (Juckel et al. 2007, 2008). Wenn die LDAEP also einen solchen Marker der bipolaren Störung darstellt, würde sie sich nicht durch das Vorhandensein von Krankheitsepisoden verändern und wäre deshalb kein geeignetes Instrument, um die Veränderung des Schweregrades einer bipolaren Depression zu messen, wie es in der vorliegenden Arbeit getan wurde.

b. Lokalisationsanalyse bei EEG- Untersuchungen

Wie bereits in der Einleitung der vorliegenden Arbeit ausgeführt, kann die räumliche Auflösung des EEGs mit Hilfe der Dipolquellenanalyse verbessert werden. Dazu stehen die BESA- und LORETA-Methode zu Verfügung.

Viele Untersuchungen der LDAEP am Menschen verwenden eines der beiden Modelle der Dipolquellenanalyse, um die beiden akustischen Kortices separat voneinander zu betrachten, weil die serotonerge Innervation im sekundären akustischen Kortex stärker ist als im primären (Uhl et al. 2006, Mulert et al. 2007, Norra et al. 2008, Gallinat et al. 2000). Es gibt jedoch auch zahlreiche Untersuchungen die, wie in der vorliegenden Arbeit keine Dipolquellenanalyse anwenden (Park et al. 2010, Nathan et al. 2006, Hegerl et al. 1992, Linka et al. 2009, Hensch et al. 2006, O’Neill et al. 2008, Lee et al. 2005, Juckel et al. 2008). Bei einer vergleichenden Untersuchung zur Skalpableitung und Dipolquellenanalyse die zu dem Ergebnis kommt, dass die Skalpableitung gut mit den Ergebnissen der Dipolquellenanalyse korrelieren und deshalb ihre Anwendung nicht zwingend notwendig ist (Augustin, 2006). Veränderungen der Ergebnisse durch die Dipolquellenanalyse sind dann zu erwarten, wenn ein statistischer Trend zur Bestätigung der Arbeitshypothese gefunden wird, der durch Verbesserung der räumlichen Auflösung des EEGs signifikant wird. Da dies im Falle der vorliegenden Arbeit nicht zutrifft, wurde keine Dipolquellenanalyse durchgeführt. Diese Unterlassung

ist dennoch ein methodischer Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit, denn gerade bei nicht signifikanten Ergebnissen oder solchen, die nicht mit den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen vereinbar sind, sollte der Einfluss methodischer Differenzen ausgeschlossen werden.

c. Evidenzgrad der inversen Korrelation der LDAEP mit der Aktivität der zentralen serotonergen Transmission beim Menschen

Die inverse Korrelation der LDAEP mit der Aktivität der zentralen serotonergen Transmission wurde ursprünglich an Tiermodellen untersucht. Die Pionierstudien von Juckel et al. wurden an Katzen durchgeführt. Die Aktivität der serotonergen Transmission wurde in diesen Untersuchungen pharmakologisch mit Serotoninrezeptoragonisten und -antagonisten moduliert (Juckel et al. 1996, 1997). Es folgten viele Untersuchungen dieses Paradigmas an Gesunden, und an Probanden mit verschiedenen psychischen Erkrankungen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind durchaus kontrovers und lassen die Frage aufkommen, ob die inverse Korrelation der LDAEP mit der Aktivität der zentralen serotonergen Transmission beim Menschen, insbesondere bei Patienten mit einer bipolar affektiven Störung ausreichend gesichert ist. Die vorliegende Untersuchung konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen der LDAEP vor, und nach einer antidepressiven Behandlung nachweisen. Dies war in vielen vergleichbaren Untersuchungen auch der Fall. Die vorliegende Arbeit kann also als ein Teil der Evidenz dafür interpretiert werden, dass der Zusammenhang der LDAEP und der zentralen serotonergen Verfügbarkeit beim Menschen nicht ausreichend gesichert ist.

Das serotonerge System kann bei Untersuchungen am Menschen nicht durch Injektionen von Agonisten oder Antagonisten so moduliert werden, wie bei Tierversuchen. Die Veränderungen der zentralen serotonergen Verfügbarkeit werden deshalb durch weitaus weniger spezifische Methoden hergestellt. Eine häufig verwendete Methode ist die akute Tryptophandepletion, bei der, durch Verabreichen eines Aminosäurenmix ohne den Serotoninvorläufer Tryptophan, eine Reduktion der im ZNS verfügbaren Menge des Neurotransmitters induziert wird. In einer ganzen Reihe von Untersuchungen an gesunden Probanden konnte nach Anwendung dieser Methode keine Veränderung der LDAEP nachgewiesen werden (Dierks et al. 1999, Debener et al. 2006, Massey et al. 2001, Norra et al. 2008, O'Neill et al. 2008). Auch die Modulation der serotonergen Transmission durch Gabe von SSRIs führte in einigen

Untersuchungen an gesunden Probanden und psychisch kranken Patienten nicht zur erwarteten Reduktion der LDAEP (Gallinat et al. 2000, Lee et al. 2005, Uhl et al. 2006, Guille et al. 2008). Es ist denkbar, dass die LDAEP sehr spezifisch für Veränderungen ausschließlich im serotonergen Neurotransmittersystem ist und deshalb nur im Tiermodell sicher reproduzierbar, weil hier die Methoden der Manipulation des serotonergen Systems spezifischer, und deren Effekte besser zu kontrollieren sind. Zusammenfassend sind besonders zwei Schlussfolgerungen aus den oben genannten Untersuchungen für den fehlenden Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der Augmentationsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen und Abnahme der LDAEP in der vorliegenden Arbeit relevant: Zum einen ist wenig über den Wirkmechanismus dieser Behandlung bekannt und es kann keine spezifisch serotonerge Wirksamkeit vorausgesetzt werden. Die LDAEP könnte hier also keine geeignete Methode der Detektion einer Wirksamkeit sein weil sie kein breiteres Spektrum von Neurotransmittersystemen abbildet. Zum anderen konnte der Zusammenhang zwischen Veränderungen der zentralen serotonergen Verfügbarkeit beim Menschen in einer großen Anzahl von Untersuchungen, wie auch in der vorliegenden Arbeit, nicht erbracht werden. Dieses, vom Tiermodell abgeleitete Paradigma ist beim Menschen möglicherweise aufgrund einer geringen Reliabilität nicht als wissenschaftliche Methode verfügbar.

d. Spezifität der inversen Korrelation der LDAEP mit der Aktivität der zentralen serotonergen Transmission beim Menschen

Die Hypothesen der vorliegenden Arbeit beruhen auf dem spezifischen Zusammenhang der zentralen serotonergen Verfügbarkeit mit der LDAEP. Ein mögliches Erklärungsmodell für den fehlenden Nachweis einer Veränderung der LDAEP bei Remission der depressiven Episode ist, dass sich die LDAEP nicht ausschließlich aufgrund der Verfügbarkeit der zentralen serotonergen Transmission verändert. Es gibt möglicherweise noch andere Neurotransmitter, welche die LDAEP modulieren.

Die stärkste wissenschaftliche Evidenz für die Modulation der LDAEP durch andere Neurotransmitter als Serotonin existiert für Dopamin. Untersuchungen, die einen Einfluss von Dopamin auf die LDAEP feststellen sind zahlreich und die verwendeten Methoden sind sehr unterschiedlich. Bereits in den Pionierstudien von Juckel et al. konnte nach einer Applikation des D1/D2 spezifischen Dopaminrezeptoragonisten eine

Reduktion der LDAEP nachgewiesen werden (Juckel et al. 1997). Pogarell et al. konnten in einer SPECT-Untersuchung eine inverse Korrelation der zentralen Verfügbarkeit von Dopamin und der LDAEP nachweisen (Pogarell et al. 2004). Dieses Untersuchungsergebnis wurde in einer neueren Untersuchung bestätigt, die eine positive Korrelation zwischen der Verfügbarkeit von Dopamintransportern (welche negativ mit der Verfügbarkeit von Dopamin im ZNS korreliert) und der LDAEP nachweisen konnte (Lee et al. 2011). In einer Prädiktionsstudie konnte anhand der Größe der LDAEP vor Behandlung der Erfolg einer Therapie mit Bupropion, einem Antidepressivum, welches die zentrale Verfügbarkeit von Noradrenalin und Dopamin erhöht, vorhergesagt werden (Paige 1995).

Ähnlich der Studienlage zur Korrelation zwischen Serotonin und der LDAEP gibt es auch bei den Untersuchungen zur Korrelation zwischen Dopamin und der LDAEP widersprüchliche Ergebnisse. So konnte eine Arbeitsgruppe in Zürich in einer neueren Untersuchung keine Veränderung der LDAEP nach Gabe von L-Dopa feststellen (Hitz et al. 2012). Bemerkenswert sind die Parallelen dieser Arbeit zu den Untersuchungen, welche die inverse Korrelation von Serotonin und der LDAEP nicht nachweisen konnten. Auch bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine Studie an gesunden Probanden, bei der untersuchten Fragestellung handelt es sich ebenfalls um eine kurzfristig induzierte Veränderung der LDAEP durch Medikamentengabe.

Weitere Evidenz gibt es für die mögliche Modulation der LDAEP durch glutamaterge und cholinerge Neurotransmission. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des ZNS. Die Amplitude evozierter Potentiale ist abhängig von der allgemeinen Erregbarkeit kortikaler Pyramidenzellen, diese Erregbarkeit wird wesentlich durch die Aktivität des glutamatergen Neurotransmittersystems mitbestimmt (Simpson und Knight 1993, Zemon et al. 1986). O'Neill et al. überprüften, ob die Modulation der Aktivität des glutamatergen Neurotransmittersystems mit einer Veränderung der LDAEP einhergeht. Die Bindung von Glyzin an den glutamatergen NMDA-Rezeptor bewirkt eine höhere Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanalrezeptors und damit eine Zunahme der glutamatergen Transmission. Nach experimenteller Gabe von Glyzin wurde, im Vergleich mit Plazebo, eine geringere LDAEP festgestellt (O'Neill et al. 2008). Die Gabe von Atropin, einem Antagonisten des muskarinergen Acetylcholinrezeptors bewirkt im Tierexperiment eine Zunahme der LDAEP, im Vergleich mit Plazebo (Juckel et al. 1997).

Zusammenfassend ist es wahrscheinlich, dass die LDAEP nicht ausschließlich durch Serotonin moduliert wird. Insbesondere für den Zusammenhang zwischen der LDAEP und Dopamin existiert eine überzeugende Datenlage. Es ist demnach denkbar, dass die vorliegende Arbeit keine Veränderung der LDAEP nach einer Augmentationsbehandlung mit L-Thyroxin nachweisen konnte, weil die Messung der LDAEP keine ausreichende Spezifität für Veränderungen der zentralen serotonergen Verfügbarkeit besitzt, wenn diese von Veränderungen in anderen Transmittersystemen begleitet wird.

e. Wirkungen und Wirkmechanismen von Schilddrüsenhormonen im zentralen Nervensystem

Die in der vorliegenden Arbeit getestete Hypothese, dass Patienten, die an einer bipolaren Depression erkrankt sind, nach einer erfolgreichen Augmentationsbehandlung mit L-Thyroxin eine geringere LDAEP aufweisen als zuvor setzt voraus, dass die zentrale Verfügbarkeit von Serotonin durch die Augmentationsbehandlung zunimmt. Es gibt derzeit keine Untersuchungen, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Gabe von Schilddrüsenhormonen und Veränderungen der zentralen serotonergen Transmission nachweisen.

Schilddrüsenhormone können über intranukleare Rezeptoren die Genexpression von Neuronen im ZNS verändern. Diese, sogenannten genomischen Effekte werden für die bedeutsame Rolle von Schilddrüsenhormonen bei der Reifung des ZNS angesehen. Darüber hinaus haben Schilddrüsenhormone aber auch kurzfristige Effekte im ZNS, die durch direkte Modulation von Neurotransmittersystemen zustande kommen (Bernal et al. 2002 und 2007, Mason et al. 1993). Evidenz für eine solche direkte Einflussnahme von Schilddrüsenhormonen auf die Aktivität eines Neurotransmissionssystems gibt es für das GABAerge System, jedoch nicht für das serotonerge (Martin et al. 1996 und 2004). Schilddrüsenhormone verändern sowohl direkte, phasisch als auch spontane, klonische GABAerge Ströme in kortikalen und hippocampalen Zellen. Die Wirkung der beiden Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 ist dabei sehr unterschiedlich. T_3 moduliert sowohl synaptische, als auch extrasynaptische GABAerge Ströme, T_4 nur synaptische (Puia und Losi 2011, Semyanov et al. 2003). Demnach spielt also nicht nur die Verfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen im ZNS eine bedeutende Rolle für die Wirkungen die sie entfalten, sondern auch das Verhältnis von T_3 zu T_4 . Das Verhältnis

von T_3 und T_4 , welches von der Aktivität der Deiodinasen im ZNS bestimmt wird, ist unter anderem abhängig von der Hirnregion aber auch vom Vorhandensein bestimmter Erkrankungen wie Epilepsien, Schilddrüsenfunktionsstörungen und der bipolaren Störung (Pinna et al. 2002, Everaci et al. 2000, Broedel et al. 2003, McQuillin et al. 2007). Unter der Annahme, dass bei den, in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten, aufgrund der bipolaren Störung eine Dysbalance zwischen T_3 und T_4 besteht, könnte dies zu Interaktionen mit dem GABAergen Neurotransmittersystem führen, welche eine Messung der LDAEP in ihrer Validität als Marker der zentralen serotonergen Funktion einschränken.

f. Die LDAEP als Messinstrument bei bipolaren Störungen

Nach unserem Kenntnisstand ist die vorliegende Arbeit die bislang größte Untersuchung an Patienten mit einer bipolaren Störung und gegenwärtiger depressiver Episode. Ergebnisse von Untersuchungen an Patienten, die an einer unipolaren Depression erkrankt sind zeigen, dass die LDAEP hier mit dem Schweregrad der Depression korreliert und den möglichen Erfolg einer Therapie mit serotonerg wirksamen Antidepressiva vorhersagen kann. Ist es richtig anzunehmen, dass die LDAEP in gleicher Weise als Messinstrument bei der bipolar affektiven Störung eingesetzt werden kann?

Es gibt es nur zwei weitere Untersuchungen der LDAEP an Patienten mit einer bipolaren Störung. In einer Untersuchung wurden ausschließlich Probanden mit einer gegenwärtig remittierten bipolaren Störung eingeschlossen (Juckel et al. 2004), in der zweiten Untersuchung wurden Patienten in manischer und depressiver Episode untersucht (Park et al. 2010). Die Patienten, die sich in einer depressiven Phase befanden waren deutlich in der Unterzahl, es wurden nur 9 depressive im Gegensatz zu 28 manischen Patienten eingeschlossen. In der Arbeit von Park et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der LDAEP bei bipolarer Depression und Manie nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist für die vorliegende Arbeit insofern von Bedeutung, als es die Frage aufwirft, ob die LDAEP als Messinstrument geeignet ist, zwischen einer depressiven Episode und dem euthymen Status bei Patienten mit einer bipolaren Störung zu differenzieren. Diese Eigenschaft ist eine grundlegende Anforderung an eine Methode die eingesetzt werden soll, um zu zeigen, dass Patienten,

die vor Behandlung an einer depressiven Episode bei bipolarer Störung erkrankt waren, erfolgreich behandelt wurden und nun euthym sind, oder nicht.

Park et al. interpretieren die Ergebnisse ihrer Untersuchung der LDAEP an Patienten mit einer bipolaren Störung in folgender Weise: Die LDAEP ist bei Patienten mit einer solchen Erkrankung stabil verändert, diese Veränderung ist unabhängig vom Verlauf der Erkrankung. Die LDAEP ist also ein „trait“, kein „state“-Marker der bipolaren Störung. Die Interpretation gewinnt an zusätzlicher Aussagekraft, wenn man bedenkt, dass es viele andere elektrophysiologische „trait-marker“ bei chronischen psychiatrischen Erkrankungen gibt. Ein Beispiel ist die Attenuierung der Amplitude des P300-Potentials bei Schizophrenie. Auch diese Veränderung eines evozierten Potentials bleibt stabil bestehen, auch bei Remission der Schizophrenie (Gallinat et al. 2001). Sollte die „trait“-Marker Hypothese der LDAEP für die bipolare Störung zutreffen, könnte man sie besser einsetzen, um eine bipolare von einer unipolaren Depression zu unterscheiden, als Aussagen über die erfolgreiche Behandlung einer depressiven Episode zu treffen.

Eine weitere wichtige Frage bei der Evaluation der LDAEP als Messinstrument bei der bipolar affektiven Störung und insbesondere der bipolaren Depression betrifft die Pathophysiologie der bipolaren Depression. Ist Serotonin für die Entstehung der bipolaren Depression gleichermaßen bedeutsam wie für die Entstehung der unipolaren Depression?

Bei der bipolaren Depression scheint mehr die Veränderung des Verhältnisses von Serotonin und Noradrenalin im ZNS ausschlaggebend, als die alleinige Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS (Wiste et al. 2008, Young et al. 1994). Die Rolle dieser beiden Neurotransmitter in der Behandlung der bipolaren Depression kann man aus dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Quetiapin ableiten. Die Behandlung mit Quetiapin führt nicht nur zur vermehrten Ausschüttung von Dopamin und Serotonin im ZNS, aufgrund der Inhibition des Noradrenalintransporters im ZNS nimmt auch die Verfügbarkeit von Noradrenalin zu (Prieto et al. 2010). Quetiapin ist derzeit eines der wenigen, speziell zur Behandlung der bipolaren Depression zugelassenen Psychopharmaka.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die Veränderungen der serotonergen Transmission in allen Erkrankungsphasen der bipolaren Störung zeigen. Diese Ergebnisse zeigen,

dass die Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS, die durch die LDAEP abgebildet wird, nicht die einzige wichtige Veränderung bei der Entstehung einer bipolaren Depression ist. Sie zeigen darüber hinaus, dass Veränderungen der Komponenten des serotonergen Transmittersystems eine grundlegende Rolle bei der Entstehung der bipolaren Störung haben, die unabhängig vom Verlauf der Erkrankung bestehen (Vatwer et al. 2000, Sobczak et al. 2002, Dean 2004).

Für die Eignung der LDAEP als Messinstrument bei bipolarer Depression bedeuten die oben beschriebenen Ergebnisse, dass die LDAEP hier nicht in gleicher Weise eingesetzt werden kann wie bei der unipolaren Depression. Während bei der unipolaren Depression, nach heutigem Wissenstand, die Abnahme der Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS eine unbestrittene Rolle bei der Krankheitsentstehung hat, kann man dies bei der bipolaren Depression nicht mit Sicherheit sagen. Es scheinen grundlegende Veränderungen der Komponenten des serotonergen Transmittersystems bei der bipolaren Erkrankung vorhanden zu sein, die eine Veränderung der LDAEP, unabhängig vom Krankheitsstadium nach sich ziehen könnten.

3. Methodische Limitationen

a. Methodische Limitationen des Studienprotokolls

Das Studienprotokoll der gesamten Untersuchung wurde bereits im Methodenteil aufgeführt. Es sah vor, dass die elektrophysiologischen Messungen zu Beginn und zum Ende der doppelblinden Phase stattfinden. Dies kann als limitierender Faktor der Studie gewertet werden, da unklar ist, ob zum zweiten Messzeitpunkt bereits elektrophysiologisch erfassbare Veränderungen der serotonergen Transmission vorlagen. Vergleichbare Untersuchungen zeigen, dass die Reliabilität der LDAEP als Marker der serotonergen Transmission bei langfristigen Veränderungen aufgrund psychiatrischer Erkrankungen höher ist als bei kurzfristiger pharmakologischer Intervention.

So ist die Datenlage zum Effekt kurzfristiger pharmakologischer Interventionen auf die LDAEP kontrovers. Wenige Untersuchungen mit kurzfristigen pharmakologischen Interventionen wie der Messung der LDAEP vor und nach einer akuten Tryptophan-depletion, oder Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, konnten die inverse Korrelation der LDAEP mit der serotonergen Transmission bestätigen (Norra et al.

2008, Nathan et al. 2006), zum überwiegenden Teil wurde jedoch kein Zusammenhang gefunden (O'Neill et al. 2008, Guille et al. 2008, Uhl et al. 2006, Dierks et al. 1999, Debener et al. 2002, Massey et al. 2004). Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit erläutert, zeigen Untersuchungen der LDAEP bei psychiatrischen Erkrankungen, bei welchen eine langfristig veränderte zentrale serotonerge Transmission vorliegt die inverse Korrelation von LDAEP und zentraler serotonerger Verfügbarkeit eindeutiger, als die oben genannten Studien, die eine kurzfristige Manipulation der serotonergen Transmission an gesunden Probanden untersuchen.

Aus den oben genannten Untersuchungen kann demnach die Überlegung entstehen, dass die Reliabilität der LDAEP bei langfristigen Veränderungen der zentralen serotonergen Transmission höher ist, als bei kurzfristigen. Die Datenlage für die LDAEP als Marker für kurzfristige Veränderungen ist bei Menschen nicht ausreichend und wird hauptsächlich durch die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien unterstützt (Juckel et al. 1996, 1997, 1999, Wutzler et al. 2008). Sollte die Reliabilität der LDAEP zur Erfassung kurzfristiger Veränderung der zentralen serotonergen Transmission nicht ausreichen, könnte dies für die vorliegende Untersuchung bedeuten, dass solche Veränderungen durch die Augmentationstherapie induziert, aber durch die LDAEP nicht erfasst werden. Die fehlende Veränderung der LDAEP könnte darin begründet sei, dass die Reliabilität bei kurzfristiger Veränderung zu gering ist, oder dass der Zeitpunkt der Zunahme der zentralen serotonergen Transmission sich nicht mit dem der zweiten Messung überschneidet. So konnten Stamm et al. in der Untersuchung der Wirksamkeit der Augmentationstherapie die Überlegenheit der Augmentationstherapie während der doppelblinden Phase in Woche 4, nicht jedoch zum Zeitpunkt der zweiten elektrophysiologischen Messung in Woche 6 oder im Längsschnitt der gesamten Studie feststellen (Stamm et al., in Press).

Bei den Patienten dieser Stichprobe handelt es sich um solche, die alle an einer schweren, therapieresistenten depressiven Episode einer, meist schon jahrelang bestehenden, bipolaren Erkrankung leiden. Es ist demnach denkbar, dass die LDAEP gegenüber einer gesunden Population so stark verändert ist, dass die Effekte der Augmentationsbehandlung, auch wenn sie erfolgreich ist, eine mögliche Schwelle der Sensitivität der LDAEP nicht überschreiten. In diesem Falle würde man über den Zeitraum der Untersuchung keine signifikante Veränderung der LDAEP erwarten können. Um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten müssten dann entweder die

Medikationseffekte oder Stichprobe größer sein. Alternativ könnte man sich aber auch einen anderen Messzeitpunkt vorstellen, dass eine Messung der LDAEP bei euthymer Stimmungslage oder zu Beginn der bipolaren Erkrankung als Ausgangswert besser geeignet sein könnte.

Zusammenfassend sind die möglichen methodischen Limitationen die sich durch die gewählten Messzeitpunkte ergeben vielfältig und ihrer Effektstärke nicht ausreichend einzuschätzen. Hier gibt es weiteren Untersuchungsbedarf mit häufigeren Erhebungen der LDAEP, idealerweise auch während den verschiedenen Krankheitsphasen einer bipolaren Störung und möglichst auch im Frühstadium der Erkrankung.

b. Methodische Limitationen der Aufzeichnung evozierter Potentiale

Die elektrische Aktivität des Gehirns ist abhängig von Vigilanz und Aufmerksamkeit. Der Einfluss der Vigilanz zeigt sich bei der Aufzeichnung eines Ruhe-EEGs in den Frequenzen und Amplituden der EEG-Bänder. Es ist allgemein bekannt, dass sich das EEG bei Wachheit durch höhere Frequenzen und Amplituden vom EEG im Schlaf unterscheidet. Der Einfluss der Aufmerksamkeit zeichnet sich ebenfalls im Ruhe-EEG ab, bei geöffneten Augen sind Frequenz und Amplitude der elektrischen Aktivität höher als bei geschlossenen Augen.

Der Einfluss von Vigilanz und Aufmerksamkeit ist für evozierte Potentiale besonders bedeutungsvoll, weil evozierte Potentiale die kortikale Repräsentation einer Aufnahme und Verarbeitung von sensorischen Stimuli darstellen. Die selektive Aufmerksamkeit beeinflusst besonders die frühen Komponenten akustisch evozierter Potentiale. Das P50-Potential, welches 50 ms nach dem auditorischen Stimulus auftritt, ist bei Wiederholung eines auditorischen Stimulus, also wenn die Aufmerksamkeit bezüglich dieses Stimulus habituiert, abgeflacht. Auch die Amplitude der N1-Komponente der LDAEP, die nur 50 ms nach dem P50-Potential folgt, wird durch die Aufmerksamkeit bezüglich des Stimulus moduliert (Carillo-de-la Peña 1999). Deshalb modulieren Substanzen wie Alkohol oder Sedativa, die die Aufmerksamkeit beeinträchtigen die Größe der Amplitude der N1-Komponente (Teo und Ferguson 1986, Tharion et al. 1993). Aufgrund der intermodalen Verarbeitung sensorischer Stimuli können auch Stimuli die nicht mit dem Gehör erfasst werden, einen Einfluss auf die Aufnahme und kortikale Verarbeitung akustischer Stimuli haben. Besonders visuelle Reize sind hier bedeutsam (Baribeau und Laurent 1987). Deshalb kontrollieren einige Arbeitsgruppen die Aufmerksamkeit

ihrer Probanden während der LDAEP-Messung mit Hilfe visueller Stimuli, um die aufmerksamkeitsbedingte Augmentation der Amplitude der N1-Komponente zu verhindern (O'Neill et al. 1987, Nathan et al. 2006). Die LDAEP nimmt mit zunehmender Aufmerksamkeit ab: je höher die Amplitude von N1, umso geringer die Differenz zwischen N1 und P2. Die a-priori aufgestellten Hypothesen dieser Untersuchung lassen uns eine Reduktion der LDAEP im Untersuchungsverlauf erwarten, die nicht bestätigt werden konnte. Die Aufmerksamkeit auf die auditorischen Stimuli müsste während der ersten Untersuchung höher sein da noch keine Habituationseffekte eingesetzt haben. Somit würde man durch die Effekte der Aufmerksamkeit eine geringere Größe der LDAEP vor der Augmentationsbehandlung erhalten, eine Reduktion der LDAEP vom ersten zum zweiten Messpunkt wäre also geringer als bei Kontrolle der Aufmerksamkeit durch visuelle Stimuli. Diese Veränderung wäre natürlich der gesuchten Abnahme der LDAEP durch die Augmentationsbehandlung entgegengesetzt und könnte möglicherweise verhindern, dass Evidenz für diese Reduktion gefunden werden kann.

Der Einfluss von Vigilanz und Aufmerksamkeit auf die EEG-Diagnostik im Allgemeinen und auf die Aufzeichnung evozierter Potentiale im speziellen, ist von großer Bedeutung. Deshalb muss die fehlende Kontrolle von diesen wichtigen Variablen als weitreichende methodische Limitation der vorliegenden Untersuchung gewertet werden. Die oben genannten Untersuchungen, bei denen der Einfluss der Aufmerksamkeit mit Hilfe eines visuellen Stimulus kontrolliert wurde befassen sich jedoch mit kurzfristigen pharmakologischen Interventionen. Die mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbaren Studien zur LDAEP vor und nach einer antidepressiven Behandlung verwenden diese Kontrolle nicht, finden jedoch, im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung und einer Reduktion der LDAEP (Gallinat et al. 2000, Paige et al. 1994). Die fehlende Kontrolle der Aufmerksamkeit ist also mit Sicherheit eine wichtige, jedoch keine absolute methodische Limitation.

Die fehlende Kontrolle von Vigilanz verändernden Substanzen könnte die Effekte der fehlenden Aufmerksamkeitskontrolle verstärken. Im Gegensatz zu vergleichbaren Untersuchungen an depressiven und autistischen, sowie Patienten mit einer gegenwärtig remittierten, bipolaren Störung (Gallinat et al. 2000, Paige et al. 1994, Bruneau et al. 1989), nahmen die Probanden in der vorliegenden Arbeit

vigilanzverändernde Substanzen wie Sedativa und Antiepileptika ein. Diese Medikamente verändern über ihren GABAergen Wirkmechanismus die kortikale Erregbarkeit und haben damit bedeutenden Einfluss auf die elektrischen Potentiale die im EEG gemessen werden.

Benzodiazepine attenuieren die Amplitude der N1 und P2 Komponenten akustisch evozierter Potentiale, gezeigt wurde dies für Diazepam und Lorazepam (Rockstroh et al. 1991, Semlitsch et al. 1995, Abduljawad et al. 2001). Dieser Effekt ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf den GABAergen Wirkmechanismus der Benzodiazepine zurückzuführen, da sedierende Medikation ohne GABAerge Komponente wie Clonidin nicht zur Veränderung der Amplituden von N1 und P2 führen (Abduljawad et al. 2001). Somit kann angenommen werden, dass alle Antikonvulsiva und Sedativa mit GABAerger Wirkung zur Reduktion der Amplitude der N1 und P2 Komponenten akustisch evozierter Potentiale führen. Da in der untersuchten Stichprobe 5 Patienten Medikamente mit GABAerger Wirkmechanismus einnahmen ist ein Einfluss auf die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht auszuschließen. Für Valproat, ein Medikament das von zweien der untersuchten Probanden eingenommen wurde, konnte eine Untersuchung eine bidirektionale Veränderung der N1 und P2 Komponenten nachweisen. Bei Individuen, die einen hohen Ausgangswert hatten führte das Medikament zu einer Reduktion der Amplitude, bei niedrigem Ausgangswert zu einer Amplifikation. Dies bezeichnen die Autoren als „Gesetz des Ausgangswertes“ (Urasaki et al. 1994). Das Gesetz des Ausgangswertes könnte dazu geführt haben, dass die Hypothese bezüglich der zweiten Fragestellung der Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. Diese Hypothese war, dass Patienten mit einem höheren Ausgangswert der LDAEP besser auf die Augmentationsbehandlung ansprechen. Dieser Ausgangswert könnte aber durch Einnahme von Valproat verändert gewesen sein.

Valproat wurde in allen Fällen als Dauermedikation eingenommen, so dass eine Veränderung der LDAEP während der laufenden Untersuchung unwahrscheinlich ist. Die Benzodiazepine wurden als Bedarfsmedikation eingenommen. Es könnte demnach während der Untersuchung eine Reduktion der LDAEP durch Einnahme von Benzodiazepinen aufgetreten sein. Diese Veränderung hätte aber die Hypothese bezüglich der ersten Fragestellung der Untersuchung bestätigt die uns erwarten ließ, dass eine Abnahme der LDAEP nach erfolgreicher Augmentationsbehandlung auftreten

würde. Somit ist die Medikamenteneinnahme während dieser Untersuchung ein bedeutsamer Faktor, welcher die Vergleichbarkeit dieser Untersuchung mit anderen beeinträchtigt aber keiner, der ausreichend erklärt, warum die erste Hypothese der Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. Es besteht hier weiterer Untersuchungsbedarf von Stichproben, die Psychopharmaka mit GABAergem Agonismus einnehmen mit solchen verglichen werden, die keine oder andere Psychopharmaka einnehmen. Auch Einfluss der Dosierung, Einnahmedauer und Kombination mit weiteren Psychopharmaka sollte differentiell untersucht werden, da sonst ein Einsatz der von evozierten Potentialen im klinischen Alltag, in dem die Einnahme verschiedener Psychopharmaka die Regel ist, unvorstellbar erscheint.

c. **Methodische Limitationen der LDAEP- Messung**

Die LDAEP beschreibt die Abhängigkeit der Amplitudendifferenz zwischen den N1 und P2-Komponenten akustisch evozierter Potentiale von der Lautstärke der präsentierten Töne. Die LDAEP ist also die abhängige Variable der Stimulusintensität. Die unabhängige Variable der Stimulusintensität wird von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich definiert. Einige Arbeitsgruppen verwenden höhere Lautstärken als andere. Diese methodische Differenz ist deshalb relevant weil es im Bereich von Lautstärken ab 100 dB zu einer Reduktion der Amplituden von N1 und P2 kommt und die Stimulus-Intensitätsfunktion damit abflacht, ein Phänomen das als Schutz vor möglicher Schädigung durch solch intensive Stimulation des auditorischen Kortex begriffen wird (Adler und Adler 1989, Prescott et al. 1984).

Einige, mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare, Untersuchungen arbeiteten mit unterschiedlichen, durchweg geringeren Stimulusintensitäten (Park et al. 2010, Gallinat et al. 2000, Hegerl et al. 1992) als in der vorliegenden Untersuchung angewandt wurden. Bei geringeren Stimulusintensitäten findet sich ein stärkerer Anstieg der Stimulus-Intensitätsfunktion und somit eine größere LDAEP. Die Untersuchungen mit geringerer Stimulusintensität konnten eine Veränderung der LDAEP nach Behandlung mit einem Serotoninagonisten bestätigen (Gallinat et al. 2000, Hegerl et al. 1992). Untersuchungen der LDAEP vor und nach einer antidepressiven Behandlung mit den höheren Stimulusintensitäten der vorliegenden Untersuchung konnte diese Veränderung teilweise nachweisen (Mulert et al. 2006), teilweise nicht (Linka et al. 2009). Auch Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen genetischen

Polymorphismen der Promoterregion, einem Indikator der zentralen serotonergen Verfügbarkeit, mit der LDAEP, die unterschiedliche Stimulusintensitäten verwendeten kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen (Gallinat et al. 2003, Strobel et al. 2003, Hensch et al. 2006). In den genannten Publikationen wurde von Gallinat et al. eine geringere LDAEP mit geringerer zentraler serotonerger Verfügbarkeit assoziiert, die beiden anderen Autoren kommen zum gegenteiligen Ergebnis. Hensch et al. führen das widersprüchliche Ergebnis von Gallinat et al. auf die verwendeten höheren Stimulusintensitäten zurück.

So könnte die LDAEP vor Beginn der Augmentationstherapie in aufgrund der hohen Stimulusintensitäten falsch niedrig gemessen sein. Dieser Effekt sollte jedoch bei zwei Messungen, bei denen identische Stimulusintensitäten verwendet wurden nicht dazu führen, dass die Differenz zwischen erster und zweiter Messung signifikant verändert wird. Ausgehend von einer Schwelle der Sensitivität für die LDAEP als Messinstrument für die zentrale serotonerge Verfügbarkeit ist es jedoch nicht auszuschließen, dass die gewählten Stimulusintensitäten eine methodische Limitation darstellen. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Spanne von Stimulusintensitäten könnten hier Aufschluss liefern. Im Sinne der besseren Vergleichbarkeit sollte in jedem Fall angestrebt werden, dass bei zukünftigen Untersuchungen der LDAEP ein Standard für die Stimulusintensitäten eingeführt wird.

4. Limitationen der Stichprobe

a. Einfluss des Geschlechts auf LDAEP und Augmentationstherapie

Die untersuchte Stichprobe besteht aus 9 männlichen und 9 weiblichen Probanden. Trotz der ausgeglichenen Verteilung der Geschlechter zwischen Thyroxin- und Plazebogruppe ist diese ein wesentlicher Diskussions- und Kritikpunkt der vorliegenden Untersuchung. Denn die kleine Stichprobe erlaubt keine statistisch relevanten Aussagen über Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Im Folgenden wird ausgeführt, warum gerade diese Aussagen für die Untersuchung von großer Relevanz sein könnten und deshalb die fehlende Möglichkeit, solche Auswertungen zu liefern als methodische Limitation der vorliegenden Untersuchung gewertet werden muss.

Die vorliegende Untersuchung ist die elektrophysiologische Erweiterung einer Untersuchung zur Wirksamkeit der Augmentation mit Schilddrüsenhormonen. Diese Untersuchung konnte in der gesamten Stichprobe keine statistisch signifikante Überlegenheit der Augmentationstherapie gegenüber Placebo nachweisen. Für die weiblichen Probanden konnte jedoch eine solche Wirksamkeit nachgewiesen werden (Stamm et al., in Press). In der vorliegenden Untersuchung stand eine Stichprobe von nur 18 Patienten zur Verfügung die keine (statistisch relevanten) geschlechterspezifischen Aussagen zur zulässt. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass in der vorliegenden Untersuchung keine Wirksamkeit der Schilddrüsenaugmentation nachweisbar war. Eine Hypothese dieser Untersuchung sagt aus, dass eine Veränderung der LDAEP nach einer erfolgreichen Augmentation mit Schilddrüsenhormonen zu erwarten wäre. Da keine signifikant wirksame Augmentationstherapie in dieser Untersuchung nachweisbar ist, kann folglich auch keine signifikante Veränderung der LDAEP nach der Behandlung erwartet werden. Dieser fehlende Nachweis einer wirksamen Augmentationsbehandlung könnte, besonders im Hinblick auf die geschlechtsspezifische Wirksamkeit dieser Therapie, in der methodischen Limitation der kleinen Stichprobe begründet sein.

Die fehlende Verfügbarkeit von geschlechterspezifischen Auswertungen hat weitere Limitationen zur Folge. Verschiedene Untersuchungen konnten geschlechtsspezifische Differenzen im serotonergen Stoffwechsel und bei verschiedenen evozierten Potentialen feststellen. Untersuchungen von Serotoninmetaboliten im Liquor ergaben eine höhere Konzentration bei Frauen (Young et al. 1980, Agren et al. 1986), eine PET-Studie zeigte eine höhere Serotoninsyntheseraten bei Männern und eine höhere Reduktion der Serotoninsynthese nach akuter Tryptophandepletion bei Frauen (Nishizawa et al. 1997). Akustisch evozierte Potentiale scheinen bei Frauen generell eine höhere Amplitude zu haben als bei Männern (Camposano und Lolas 1992), ein Effekt, der auf das Sexualhormon Östrogen zurückgeführt werden kann (Guille et al. 2011). Eine Abhängigkeit der Stimulus-Intensitätsfunktion, also der LDAEP, vom Menstruationszyklus konnte gezeigt werden (Walpurger et al. 2004), so dass eine Kontrolle des Menstruationszyklus von verschiedenen Autoren vorgeschlagen (Uhl 2007), und von einigen durchgeführt wurde (Norra et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung wurde die Menstruationsphase nicht erhoben, es wurde bei weiblichen Probanden nur zwischen prä- und postmenopausal unterschieden. Demnach kann nicht

nur die fehlende geschlechterspezifische Auswertung, sondern auch die fehlende Auswertung des Einflusses von Östrogen, anhand des menopausalen Status der weiblichen Probanden, als methodische Limitation dieser Untersuchung gewertet werden.

b. Rauchen und LDAEP

In einem großen Teil bisheriger Untersuchungen der LDAEP bei pharmakologischer Veränderung der zentralen serotonergen Verfügbarkeit wurden keine Raucher eingeschlossen (O' Neill et al. 2008, Hensch et al. 2008, Norra et al. 2008, Nathan et al. 2006). Die Vorgehensweise beruht darauf, dass die Modulation der zentralen serotonergen Verfügbarkeit durch Nikotin in Tierexperimenten eindeutig gezeigt werden konnte (Shearman et al. 2005, Cheeta et al. 2001, Reuben und Clarke, 2000). Auch bei Menschen wurde eine, bislang noch nicht vollständig geklärte, Interaktion von Nikotin und Serotonin nachgewiesen. Es wird eine allgemeine nikotininduzierte Zunahme der zentralen serotonergen Verfügbarkeit diskutiert, aber auch ein Einfluss von Nikotin, der Serotonin, in Abhängigkeit von der Hirnregion herauf, oder herunter reguliert (Bernwell et al. 1990). Überzeugende Evidenz für die Einflussnahme des Rauchverhaltens von Probanden auf die LDAEP zeigten Gallinat et al., die 2005 nachwiesen, dass Raucher, im Vergleich zu Nicht-Rauchern und Ex-Rauchern eine geringere LDAEP haben.

Untersuchungen der LDAEP die Raucher einschlossen, fanden keinen signifikanten Einfluss des Rauchverhaltens auf die Ergebnisse der Untersuchung, konnten aber interessanterweise auch den Zusammenhang zwischen einer pharmakologischen Intervention mit einem Serotoninagonisten und der Veränderung der LDAEP nicht bestätigen (Uhl et al. 2006, Linka et al. 2009). Im Vergleich zu den genannten Untersuchungen war bei der vorliegenden Arbeit der überwiegende Teil der Probanden Raucher, eine Berechnung von den Ergebnissen unter Ausschluss der Raucher war deshalb nicht möglich. Die konsumierte Zigarettenmenge wurde nur zu Beginn der Untersuchung erhoben, demnach wäre eine Korrelation von Rauchverhalten und LDAEP-Messung nur ungenau und in ihrer Aussagekraft, bezüglich der Einflussnahme auf die Ergebnisse, nur begrenzt verwertbar. Schlussfolgernd ist die große Anzahl an Rauchern, sowie fehlende Kontrolle des Rauchverhaltens im engen zeitlichen Bezug mit der Messung der LDAEP als methodische Limitation der vorliegenden Untersuchung zu werten. Für zukünftige Untersuchungen wäre eine Objektivierung des

Rauchverhaltens per CO-Messung erstrebenswert, so könnte eine Korrelationsanalyse Aufschluss über einen möglichen Einfluss des Rauchverhaltens auf die LDAEP geben.

c. **Schlussfolgerungen und Ausblick**

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war eine komplexe pharmakologische Fragestellung. Die Untersuchung sollte Aufschluss darüber geben, ob eine erfolgreiche Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormon bei therapieresistenter bipolarer Depression auf eine Veränderung der zentralen serotonergen Funktion zurückzuführen ist. Aufgrund der komplexen Fragestellung waren die Erwartungen an die vorliegende Arbeit vielfältig. Zum einen sollte die Untersuchung weitere Evidenz über Veränderung der LDAEP nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung geben. Zum anderen sollte die Arbeit weiteren Aufschluss zum möglichen klinischen Einsatz der LDAEP zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges einer antidepressiven Behandlung geben.

Die Hypothesen, die vor Untersuchungsbeginn aufgestellt wurden, ließen erwarten, dass die LDAEP nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung geringer wäre, als zuvor und dass die Patienten mit einem hohen Ausgangswert mit größerer Wahrscheinlichkeit von der Therapie profitieren würden. Diese Hypothesen ließen sich nicht bestätigen. Im folgenden Abschnitt wird nun der Frage nachgegangen, warum die Ergebnisse von den Erwartungen abweichen.

Eine Möglichkeit die Ergebnisse zu interpretieren, ist sie als weitere Evidenz einzuordnen, dass die inverse Korrelation zwischen LDAEP und zentraler serotonerger Funktion bei Menschen mit psychischen Erkrankungen nicht ausreichend gesichert ist. Wie bereits erläutert, wurde dieser Zusammenhang von Tiermodellen abgeleitet. Ob dieser Zusammenhang bei psychiatrischen Erkrankungen besteht ist weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Besondere Kontroverse besteht bezüglich der Validität der Veränderung der LDAEP bei pharmakologischer Intervention. Zur Pharmakologie der antidepressiven Wirkung von Schilddrüsenhormonen wurden bislang kaum Erkenntnisse gewonnen. Es besteht jedoch begründeter Zweifel daran, dass die Wirkung ausschließlich auf einer Zunahme der zentralen serotonergen Verfügbarkeit beruht. Somit könnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch dahingehend interpretiert werden, dass die erwartete Veränderung der serotonergen Verfügbarkeit nicht eingetreten ist und demnach auch keine Veränderung der LDAEP.

Die Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen zeigte in der Untersuchung der Wirksamkeit gegenüber Plazebo, an der alle Probanden der vorliegenden Untersuchung teilnahmen, nur bei Frauen eine signifikante Wirksamkeit (Stamm et al., in press). Es besteht also die Möglichkeit, dass die Hypothesen dieser Arbeit nicht bestätigt werden konnten weil keine getrennte Auswertung bei Männern und Frauen erfolgen konnte.

Die vorliegende Arbeit ist die bislang größte Untersuchung der LDAEP an Patienten mit einer bipolaren Depression. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in ihrer Aussagekraft limitiert, da es keine vergleichbaren Untersuchungen gibt, die dabei helfen zu verstehen, ob die fehlende Bestätigung der Hypothesen von der Norm abweicht oder nicht. Dies kann nur durch weitere Untersuchungen der LDAEP an bipolaren Patienten geklärt werden. Hier könnten Untersuchungen die Patienten mit Euthymie, Manie und Depression vergleichen, aufschlussreich sein. Auch die Einflussnahme von Anzahl und Art von bisherigen Krankheitsepisoden sollte genauer untersucht werden. Es ist bereits bekannt, dass Variablen wie Rauchverhalten, Aufmerksamkeit, Sexualhormone und die Einnahme von Psychopharmaka, bedeutenden Einfluss auf die LDAEP haben. Diese Variablen und deren Einfluss auf die LDAEP sollten bei Patienten mit bipolarer Erkrankung eingehender untersucht werden.

Bei Wiederholung wären Veränderungen und Verbesserungen der Untersuchung denkbar sind. Eine Veränderung, die in Zukunft erstrebenswert erscheint, ist die häufigere Erhebung der LDAEP während des Untersuchungsverlaufes um kurz- und langfristige Veränderungen der LDAEP besser zu erfassen. Eine größere Stichprobe würde erlauben, die Ergebnisse bei Frauen und Männern zu vergleichen, was möglicherweise entscheidende Erkenntnisse bringen könnte. Eine größere Stichprobe würde zudem auch erlauben, die Einflussnahme von Rauchverhalten, Einnahme von Psychopharmaka und Sexualhormonen besser zu beurteilen. Bei zukünftigen Untersuchungen sollte auch angestrebt werden, diese Faktoren durch laborchemische Messungen von Medikamenten und Hormonen sowie die CO-Messung, zu objektivieren. Eine Kontrolle der Aufmerksamkeit während der Untersuchung, wie bereits durch andere Arbeitsgruppen (O'Neill et al., 2008, Nathan et. al, 2006) angewandt wäre bei zukünftigen Untersuchungen ebenfalls anzustreben.

Literaturanhang

Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E, 2001. Effects of clonidine and diazepam on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man. *Journal of Psychopharmacology*.15 (4), 237-242

Adler G, Adler J,1989. Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range. *Audiology*. 28(6), 316-324.

Adson DE, Kushner MG, Eiben KM, Schulz SC, 2004. Preliminary experience with adjunctive quetiapine in patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression and Anxiety*.19(2), 121-126.

Afflelou S, Auriacombe M, Cazenave M, Chartres JP, Tignol J, 1997. Administration of high dose levothyroxine in treatment of rapid cycling bipolar disorders. Review of the literature and initial therapeutic application apropos of 6 cases. *Encephale*. 23(3), 209-217.

Aghajanian GK, Gallager DW, 1975. Raphe origins of serotonergic nerves terminating in the cerebral ventricles. *Brain Research*.88, 221-231.

Aghajanian GK, VanderMaelen CP,1982. Intracellular recordings from serotonergic dorsal raphe neurons: pacemaker potentials and the effect of LSD. *Brain Research*.238, 463-469.

Agren H, Mefford IN, Rudorfer MV, Linnoila M and Potter WZ, 1986. Interacting neurotransmitter systems. A non-experimental approach to the 5HIAA-HVA correlation in human CSF. *Journal of psychiatric Research* 203, 175-193.

Akiskal H, Benazzi F, 2005. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorder*.84 (2-3), 209-217.

Alkemade A, Friesema EC, Unmehopa UA, Fabriek BO, Kuiper GG, Leonard JL, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E, 2005. Neuroanatomical pathways for thyroid hormone feedback in the human hypothalamus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 90, 4322–4334

Alkemade A, Friesema EC, Kuiper GG, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E, 2006. Novel neuroanatomical pathways for thyroid hormone action in the human anterior pituitary. *European Journal of Endocrinology*. 154, 491–500.

Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M, 2000. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition*. 16(7-8), 544-546.

Alvarez FJ, Pearson JC, Harrington D, Dewey D, Torbeck L, Fyffe REW, 1998. Distribution of 5-Hydroxytryptamine-Immunoreactive Boutons on α -Motoneurons in the Lumbar Spinal Cord of Adult Cats. *The Journal of Comparative Neurology*.393, 69-83.

Asher,1949. Myxedema madness. *British medical Journal*. 22,555-562.

Augustin, Holger (2006): Die Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Prädiktor für die Therapieresponse auf selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei depressiven Patienten: Ein Methodenvergleich. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät

Azmitia EC, Rubinstein VJ, Strafaci JA, Rios JC, Whitaker-Azmitia PM,1995. 5-HT_{1A} agonist and dexamethasone reversal of para-chloroamphetamine induced loss of MAP-2 and synaptophysin immunoreactivity in adult rat brain. *Molecular brain research*.677, 181-192

Azmitia EC, 1999. Serotonin Neurons, Neuroplasticity, and Homeostasis of Neural Tissue. *Neuropsychopharmacology*.21 (2. Suppl.), 33S-45S.

Bacon SJ, Zagon A, Smith AD, 1990. Electronmicroscopic evidence of a monosynaptic pathway between t-cells in the dorsal raphe nuclei and sympathetic preganglionic neurons in the rat spinal cord. *Experimental Brain Research*.79, 589-602

Baillet S 1998: Toward Functional Brain Imaging of Cortical Electrophysiology Markovian Models for Magneto and Electroencephalogram Source Estimation and Experimental Assessments. In Ph.D thesis University of Paris-ParisXI, Orsay, France.

Bauer MS, Whybrow PC,1990. Rapid cycling bipolar affective disorder II. Treatment of refractory rapid cycling with high –dose levothyroxine: a preliminary study. *Archives of General Psychiatry*.47, 435-440.

Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A, 1998. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology*.18, 444-455. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B, 2000. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *American Journal of Psychiatry*. 157(9), 1429-35.

Bauer M, Priebe S, Berghöfer A, Bschor T, Kiesslinger U, Whybrow PC, 2001. Subjective response and tolerability of long-term supraphysiological doses of levothyroxine in refractory mood disorders. *Journal of Affective Disorders*.64, 35-42.

Bauer und Whybrow 2001: Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2, 57-67

Bauer und Whybrow 2002: Thyroid hormone, brain and behavior. *Hormones, Brain and Behavior*. Academic Press, San Diego pp 239-264

Bauer M, Heinz A, Whybrow PC, 2002a. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Molecular Psychiatry*.7, 140-156.

Bauer M, Berghöfer A, Bschor T, Baumgartner A, Kiesslinger U, Hellweg R, et al. 2002b. Supraphysiological doses of l-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology*.27, 620-628.

Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, 2002c. World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 3(1), 5-43.

Bauer M, London ED, Silverman DHS, Rasgon N, Kirchheimer J, Whybrow PC, 2003. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry*.36, Supplement 3, 215-221.

Bauer M, Fairbanks L, Berghöfer A, Hierholzer J, Bschor T, Whybrow PC et al. 2004. Bone mineral density during maintenance treatment with supraphysiological doses of

levothyroxine in affective disorders: a longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*.83, 183-190.

Bauer M, London ED, Bermann SM, Frye MA, Altshuler LL Mandelkern MA et al.2005. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression.*Molecular Psychiatry*.10, 456-496.

Baumann B, Bielau H, Krell D, Agelink MW, Diekmann S, Wurthmann C, Trübner K, Bernstein HG, Danos P, Bogerts B, 2002. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychological Medicine*. 32(1), 93-103.

Baumgartner A, Bauer M, Hellweg R,1994. Treatment of intractable non-rapid cycling bipolar affective disorder with high dose thyroxine: an open clinical trial. *Neuropsychopharmacology*.10, 183-189

Baumgartner A, 2000. Thyroxin and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *International Journal of Neuropsychopharmacology*.3, 149-165.

Baraban JM, Aghajanian GK, 1981. Noradrenergic Innervations of Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe: Demonstration by Electron Micrographic Autoradiography.*Brain Research*.204, 1-11.

Barbosa L, Berk M, Vorster M, 2003. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*. 64(4), 403-407.

Baribeau JC and Laurent JP,1987.The effect of selective attention on augmenting/intensity function of the early negative waves of AEP's.*Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* . Supplement. 40, 68-75.

Behdazi G, Kalén P, Parvopassu F, Wikilund L, 1990. Afferents to the median raphe nucleus of the rat: Retrograde cholera toxin and conjugated wheat germhorseradish peroxidase tracing, and selective d³[H]-aspartate labelling of potential excitatory amino acid inputs. *Neuroscience*.37 (1), 77-100.

Benazzi F,1999a. The prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *European Archives of Psychiatry and clinical neuroscience*.249 (2), 62-65.

Benazzi F,1999b. Atypical depression in private practice in depressed outpatients: a 203-case study. *Comprehensive Psychiatry*.40 (1), 80-83

Benazzi F,2003. Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *Journal of Affective Disorders*.75 (2), 191-195.

Bernal J,2002. Action of thyroid hormone in brain. *Journal of Endocrinological Investigation*.25, 268-288.

Bernal J,2007. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism*.3, 249-259.

Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM,1990. Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain.*Psychopharmacology*. 102(1), 68-72.

Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dwork AJ, John Mann J, Arango V, 2009. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 34(11), 2376-2389.

Boldrini M, Hen R, Underwood MD, Rosoklija GB, Dwork AJ, Mann JJ, Arango V, 2012.Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biological Psychiatry*. 72(7), 562-571.

Broedl O, Everaci M, Fuxius S, Smolarz T, Jeitner A, Grau H, Stoltenburg-Didinger G, Plueckhan H, Meinhold H, Baumgartner A,2003. Effect of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*.185, E470-E480.

Bruneau N, Barthélémy 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 behavior. *Neuropsychobiology*. 21(1), 48-52.

Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Künzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, 2002.Lithium augmentation increases the ACTH and

cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology*. 27(3), 470-8.

Bschor T, Baethge C, Adli M, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, 2003. Lithium augmentation increases post-dexamethasone cortisol in the dexamethasone suppression test in unipolar major depression. *Depression and Anxiety*.17(1), 43-8.

Bschor T, Bauer M, 2006. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Current Pharmaceutical Design*. 12(23), 2985-92.

Buchsbaum M, Gillin JC, Pfefferbaum A, 1975.Effect of sleep stage and stimulus intensity on auditory average evoked responses. *Psychophysiology*. 12(6), 707-712.

Bouckoms A, Mangini L, 1993. Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacology Bulletin*.29(2), 207-211.

Carrillo-de-la-Peña M,1999. Effects of intensity and order of stimuli presentation on AEPs: an analysis of the consistency of EP augmenting/reducing in the auditory modality. *Clinical Neurophysiology*.110(5), 924-32.

Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW, 1990.Brain 5-HT1 binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology*.102(4), 544-548.

Cheng L, Hamaguchi K, Ogawa M, Hamada S, Okada N,1994. PCPA reduces both monoaminergic afferents and monoaminergic synapses in the cerebral cortex. *Neuroscience research*.19, 111-115

Chen T-J, Yu Y, Chen M-C, Wang S-Y, Tsai S-J, Lee T-W, 2005. Serotonin dysfunction and suicide attempts in major depressive disorder: an auditory event-related study. *Neuropsychobiology*.52, 28-36.

Chen HY, Lin Yp, Lee EH, 1992. Cholinergic and GABAergic mediations of the effects of apomorphin on serotonin neurons. *Synapse*.10 (1), 34-43.

Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS, 2007.Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 44(1), 21-28.

Colado MI, Granados R, O'Shea E, Esteban B, Green AR, 1999. The acute effect in rats of 3,4-methylenedioxyethamphetamine (MDEA, "eve") on body temperature and long term degeneration of 5-HT neurones in brain: a comparison with MDMA ("ecstasy"). *Pharmacology and Toxicology*. 84(6), 261-266.

Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, Frank E, 2002. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *American Journal of Psychiatry*. 159(1), 116-121.

Colonna L, Petit M, Lepine JP, 1979. Bromocriptine in affective disorders. A pilot study. *Journal of Affective Disorders*. 1(3), 173-177.

Coppen A, Bailey J, 2000. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 60(2), 121-130.

Cowen PJ, McCance SL, Ware CJ, Cohen PR, Chalmers JS, Julier DL, 1991. Lithium in tricyclic-resistant depression. Correlation of increased brain 5-HT function with clinical outcome. *British Journal of Psychiatry*. 159, 341-346.

Creutzfeldt O, Watanabe S, Lux H, 1966. Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 20, 1-18.

Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T, Gruzeliier JH, 2001. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ("ecstasy") users. *American Journal of Psychiatry*. 158(10), 1687-1692.

Dean B, 2004. The neurobiology of bipolar disorder: findings using human postmortem central nervous system tissue. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 38(3), 135-140.

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*. 59(2), 121-133.

Debener S, Ullsperger M, Siegel M and Engel AK, 2006. Single-trial EEG f-MRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends in Cognitive Science*. 10 (12), 558-563.

Deckersbach T, Perlis RH, Frankle WG, Gray S, Grandin L, Dougherty D, Nierenberg A, Sachs G, 2004. Presence of irritability during depressive episodes in bipolar disorder. *CNS Spectrums*.9 (3), 227-231.

Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS, 1991. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacology Bull.*27(3):321-330.

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(1),101-107.

Demartini B, Masu A, Scarone S, Pontiroli AE, Gambini O, 2010. Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism. *Panminerva Medica*. 52(4), 277-282.

Dietlein M, Kobe C, Schicha H, 2008. Interactions between brain, psyche and thyroid. *Nuklearmedizin*. 47(6), 225-234.

Dong XW und Shen E, 1986. Origin of monoaminergic innervation of the nucleus raphe magnus--a combined monoamine histochemistry and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *Scientia Sinica, Series B*.29 (6), 599-608

Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C, 1999. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*. 46(10), 1375-1387.

Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ, 2007. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 68(7), 1071-1077.

Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A, 2000. Effect of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. *Endocrinology*.141, 1027-1040.

Fava M, Davidson KG,1996. Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *The psychiatric clinics of North America*.19 (2), 179-200.

Feder A, Skipper J, Blair JR, Buchholz K, Mathew SJ, Schwarz M, Doucette JT, Alonso A, Collins KA, Neumeister A, Charney DS, 2011.Tryptophan depletion and emotional processing in healthy volunteers at high risk for depression. *Biological Psychiatry*. 69(8), 804-807.

Ferrier 2006. NICE Clinical Guideline 38: Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, adolescents and children in primary and secondary care. Published by the NHS.

Firk C, Markus CR, 2008. Effects of acute tryptophan depletion on affective processing in first-degree relatives of depressive patients and controls after exposure to uncontrollable stress. *Psychopharmacology*. 199(2), 151-160.

Frankfurt M, Azmitia E,1984. Regeneration of serotonergic fibers in the rat hypothalamus following unilateral 5,7-dihydroxytryptamine injection. *Brain Research*.298 (2), 273-282

Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ, 2003. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *The Journal of biological chemistry*.278, 40128–40135.

Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, Barrett TG, Mancilla EE, Svensson J, Kester MH, Kuiper GG, Balkassmi S, Uitterlinden AG, Koehrle J, Rodien P, Halestrap AP, Visser TJ, 2004. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*. 364, 1435–1437.

Friesema EC, Jansen J, Visser TJ,2005. Thyroid hormone transporters. *Biochemical Society Transactions*.33, 228–232.

Frye MA, Denicoff K, Bryan A, Smith-Jackson E, Ali O, Luckenbaugh MA et al.1999. Association between lower serum free T4 and depression in lithium-maintained bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*.156, 1909-1914.

Furukawa T, Konno W, Morinobu S, Harai H, Kitamura T, Kiyohisa T,2000. Course and outcome of depressive episodes: comparison between bipolar, unipolar and subthreshold depression. *Psychiatry Research*.96, 211-220.

Gallinat J, Bottlender R, Juckel G, Munke-Punchner A, Stotz, Hegerl U 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, 404-411.

Gallinat J, Riedel M, Juckel G, Sokullu S, Frodl T, Moukhetieva R, Mavrogiorgou P, Nisslé S, Müller N, Danker-Hopfe H, Hegerl U,2001. P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology*.158, 55-65.

Gallinat J, Senkowski D, Wernicke C, Juckel G, Becker I, Sander T, Smolka M, Hegerl U, Rommelspacher H, Winterer G, Herrmann WM,2003. Allelic variants of the functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter gene is associated with auditory cortical stimulus processing. *Neuropsychopharmacology*. 28(3), 530-532

Gallinat J, Kunz D, Lang UE, Kalus P, Juckel G, Eggers J, Mahlberg R, Staedtgen M, Wernicke C, Rommelspacher H, Smolka MN,2005. Serotonergic effects of smoking are independent from the human serotonin transporter gene promoter polymorphism: evidence from auditory cortical stimulus processing. *Pharmacopsychiatry*. 38(4), 158-160.

Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, Xanthopoulos P, Sakkalis V, Vanrumste B,2008. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 7, 5-25.

Guille V, Croft RJ, O'Neill BV, Illic S, Phan KL and Nathan PJ,2008. An Examination of Acute Changes in Serotonergic Neurotransmission Using the Loudness Dependence Measure of Auditory Cortex Evoked Activity: Effects of Citalopram, Escitalopram and Sertraline. *Human Psychopharmacology*.23 (4), 301-312.

Guille V, Gogos A, Nathan PJ, Croft RJ, van den Buuse M, 2011. Interaction of estrogen with central serotonergic mechanisms in human sensory processing: loudness dependence of the auditory evoked potential and mismatch negativity. *Journal of Psychopharmacology*. 25(12), 1614-1622

Gyulai L, Bauer M, Garcia-Espana F, Hierholzer J, Baumgartner A, Berghöfer A, Whybrow PC, 2001. Bone mineral density in pre-and postmenopausal women with affective disorder treated with long-term l-thyroxine augmentation. *Journal of Affective Disorders*.66, 185-191.

Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, García-España F, Cnaan A, Whybrow PC, 2003. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biological Psychiatry*. 53(10), 899-905.

Hari R, Aittoniemi K, Järvinen ML, Katila T, Varpula T, 1980. Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *40* (2), 237-240.

Hayward G, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ, 2005. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. *Biological Psychiatry*. 57(5), 517-524.

Hegerl U und Juckel G, 1993. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biological Psychiatry*.33, 173-178.

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

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

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? *Journal of Affective Disorders*.62, 93-100.

Henley W, Koehnle TJ, 1997. Thyroid hormones and the treatment of depression: an examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain. *Synapse*.27, 36-44.

Hensch T, Wargelius HL, Herold U, Lesch KP, Oreland L, Brocke B, 2006. Further evidence for an association of 5-HTTLPR with intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Neuropsychopharmacology*. 31(9), 2047-2054.

Hermann DM, Luppi PH, Hinckel P, Peyron C, Jouvet M, 1997. Afferent projections to the rat nuclei raphe magnus, raphe pallidus and pars gigantocellularis reticularis pars α demonstrated by iontophoretic application of cholera toxin (subunit b). *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 13, 1-21

Heuer H, Maier MK, Iden S, Mittag J, Friesema EC, Visser TJ, Bauer K, 2005. The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations. *Endocrinology*. 146, 1701–1706.

Hitz K, Heekeren K, Obermann C, Huber T, Juckel G, Kawohl W, 2012. Examination of the effect of acute levodopa administration on the loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) in humans. *Psychopharmacology*. 221(3), 389-396

Honda D, Semba K, 1994. Serotonergic synaptic input into cholinergic neurons in the rat mesopontine tegmentum. *Brain research*. 647 (2), 299-306.

Jacobs BL, Lynn O, Wilkinson LO, Fornal CA, 1990. The role of brain serotonin: a neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacology*. 3, 473-479.

Jacobs BL und Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system, 1992. *Physiological reviews*. 71 (1), 165-229

Jacobs BL, Fornal CA, 1991. Activity of brain serotonergic neurons in the behaving animal. *Pharmacological Reviews*. 43, 563-578.

James L, Gordon E, Kraiuhin C, Howson A, Meares R, 1990. Augmentation of auditory evoked potentials in somatization disorder. *Journal of psychiatric Research*. 24(2), 155-163.

Januel D, Poirier MF, D'Alche-Biree F, Dib M, Olié JP, 2003. Multicenter double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination clomipramine (150 mg/day) plus lithium carbonate (750 mg/day) versus clomipramine (150 mg/day) plus

placebo in the treatment of unipolar major depression. *Journal of Affective Disorders*. 76(1-3), 191-200.

Jaspers K. The physician in the technical age. *Klinische Wochenschriften*, 36: 1037-1043, 1958.

Juckel G, Céspe V, Molnár M, Hegerl U, Karmos G, 1996. Intensity dependence of auditory evoked potentials in behaving cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 100 (6), 527-537.

Juckel G, Céspe V, Molnár M, Hegerl U, Karmos G, 1997. Auditory evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity - First evidence in behaving cats. *Biological Psychiatry*. 41, 1181-1195.

Juckel G, Hegerl U, Molnár M, Cséspe V, Karmos G, 1999. Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity – a study in behaving cats administered drugs acting on the 5-HT_{1A} – Autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology*. 21, 710-716.

Juckel G, Gallinat J, Riedel M, Sokullu S, Schulz C, Möller HJ, Müller N, Hegerl U, 2003. Serotonergic dysfunction in schizophrenia assessed by the loudness dependence measure of primary auditory cortex evoked activity. *Schizophrenia Research*. 64 (2-3), 115-124.

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

Juckel G, 2005. Serotonin und akustisch evozierte Potentiale. Habilitationsschrift

Juckel G, Pogarell O, Augustin H, Mulert C, Müller-Siechender F, Frodl T, Mavrogiorgou P, Hegerl U, 2007a. Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 68(8), 1206-1212.

Juckel G, Gudlowski Y, Müller D, Ozgürdal S, Brüne M, Gallinat J, Frodl T, Witthaus H, Uhl I, Wutzler A, Pogarell O, Mulert C, Hegerl U, Meisenzahl EM, 2007b. Loudness dependence of the auditory evoked N1/P2 component as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with schizophrenia—a replication study. *Psychiatry Research*. 158 (1), 79-82.

Juckel G, Kawohl W, Giegling I, Mavrogiorgou P, Winter C, Pogarell O, Mulert C, Hegerl U, Rujescu D, 2008. Association of catechol-O-methyltransferase variants with loudness dependence of auditory evoked potentials. *Human Psychopharmacology*. 23(2), 115-120.

Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Robertson MM, 1995. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *British Journal of Psychiatry*. 166(1), 80-6.

Kepe V, Barrio JR, Huang SC, Ercoli L, Siddarth P, Shoghi-Jadid K, Cole GM, Satyamurthy N, Cummings JL, Small GW, Phelps ME, 2006. Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 103(3), 702-707

Kirkegaard C, Faber J, 1998. The role of thyroid hormones in depression. *European Journal of Endocrinology*. 138, 1-9.

Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM, 1981. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocrinological Reviews*. 2, 87–102.

Lass P, Slawek J, Derejko M, Rubello D, 2008. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging. *Minerva Endocrinol*. 33(2), 75-84.

Lee EH, Wang FB, Tang YP, Geyer MA, 1987. Gabaergic interneurons in the dorsal raphe mediate the effects of apomorphin on serotonergic system. *Brain Research Bulletin*. 28, 345-353.

Lee TW, Yu YW, Chen TJ, Tsai SJ,2005. Loudness dependence of the auditory evoked potential and response to antidepressants in Chinese patients with major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*.30 (3), 202-205.

Lee SY, Namkoong K,Cho HH, Song DH, An SK, 2010. Reduced visual P300 amplitudes in individuals at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Neuroscience Letters*.486 (3) 156-160.

Lee IH, Yang YK, Chen PS, Huang HC, Yeh TL, Lu RB, Chiu NT, Yao WJ, Lin SH,2011. Loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) correlates with the availability of dopamine transporters and serotonin transporters in healthy volunteers-a two isotopes SPECT study. *Psychopharmacology*. 214(3), 617-624

Leibow D,1983. L-Thyroxine for rapid-cycling bipolar illness. *American Journal of Psychiatry*.140, 1255.

Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P,1994. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.92 (3), 204-214.

Lieske V, Bennett-Clarke CA, Rhoades RW,1999. Effects of serotonin on neurite outgrowth from thalamic neurons in vitro. *Neuroscience*. 90(3), 967-974.

Lojko D, Rubakowski JK,2007. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *Journal of Affective Disorders*. 103(1-3), 253-256.

López-Figueroa AL, Norton CS, López-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, López JF, Watson SJ,2004. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 55(3):225-233.

Lorez HP, Richards JG, 1982. Supra-ependymal serotonergic nerves in mammalian brain: morphological, pharmacological and functional studies. *Brain Research Bulletin*.9 (1-6), 727-741.

Lorke DE, Lu G, Cho E, Yew DT, 2006. Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neuroscience*. 7, 36.

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA, 1998. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*. 352(9138), 1433-1437.

McQuillin A, Rizig M, Gurlin HMD, 2007. A microarray gene expression study of the molecular pharmacology of lithium carbonate on mouse brain mRNA to understand the neurobiology of mood stabilization and treatment of bipolar disorder. *Pharmacogenetics and Genomics*. 17 (8), 605-617.

Mammen OK, Pilkonis PA, Chengappa KN, Kupfer DJ, 2004. Anger attacks in bipolar depression: predictors and response to citalopram added to mood stabilizers. *Journal of Clinical Psychiatry*. 65 (5), 627-633.

Mandelbrote BM, Wittkower ED, 1955. Emotional factors in graves' disease. *Psychosomatic Medicine*. 17(2), 109-123.

Markovitz PJ, Wagner S, 2003. An open-label trial of modafinil augmentation in patients with partial response to antidepressant therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 23(2), 207-209

Martin JV, Williams DB, Fitzgerald RM, Im HK, Vonvoigtlander PF, 1996. Thyroid hormonal modulation of the binding and activity of the GABA (A) receptor complex of brain. *Neuroscience*. 73, 705-713.

Martin Jv, Padron JM, Newman MA, Chapell R, Leidenheimer NJ, Burke LA, 2004. Inhibition of the activity of the native GABA (A) receptor by metabolites of thyroid hormones: correlations with molecular studies. *Brain Research*. 1004, 98-107.

Mason GA, Walker CH, Prange AJ, 1993. L-Triiodothyronine: Is this peripheral hormone or central neurotransmitter? *Neuropsychopharmacology*. 8, 253-258.

Massey AE, Marsh VR and 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(2), 137-145.

Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A, 2000. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 61(5), 378-381.

Mitchell P, Parker G, Jamieson K, Wilhelm K, Hickie I, Roy K et al.1997. Are there any differences between bipolar and unipolar melancholia? *Journal of affective disorders*.25, 97-106.

Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Rutgers P, Malhi G,2001. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *Journal of clinical Psychiatry*.62 (3), 212-216.

Mitzdorf U,1994. Properties of cortical generators of event related potentials. *Pharmacopsychiatry*.27, 49-51.

Mitzdorf U,1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Review*.65, 37-100.

Molliver ME, 1987. Serotonergic neural systems: what their anatomic organization tells us about their function. *Journal of Clinical Psychopharmacology*.7 (Suppl.6), 3S-23S

Moreno FA, McGahuey CA, Freeman MP, Delgado PL, 2006. Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *Journal of Clinical Psychiatry*. 67(10), 1618-1623.

Mulert C, Juckel G, Brunmeier M, Karch S, Leicht G, Mergl R, Möller H-J, Hegerl U, Pogarell O, 2007. Prediction of treatment response in major depression: Integration of concepts. *Journal of Affective Disorders*.98 (3), 215-225.

Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M, 2002. Bipolar disorder. *Lancet*. 359(9302), 241-247.

Nathan PJ, Segrave R, Phan KL, O'Neill B, Croft RJ, 2006. Direct evidence that acutely enhancing serotonin with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulates the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) marker of central serotonin function. *Human Psychopharmacology*. 21(1),47-52.

Nelson JC, 2003. Managing treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*.64 Suppl 1, 5-12.

Nemets B, Osher Y, Belmaker RH, 2004. Omega-3 fatty acids and augmentation strategies in treating resistant depression. *Essential Psychopharmacology*.6(1), 59-64.

Neumeister A, Hu XZ, Luckenbaugh DA, Schwarz M, Nugent AC, Bonne O, Herscovitch P, Goldman D, Drevets WC, Charney DS, 2006. Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. *Archives of General Psychiatry*. 63(9),978-986.

Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P and Diksic M,1997. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the national Academy of Sciences of the USA*.94(10), 5308-5313.

Nobin A, Baumgarten HG, Björklund A, Lachenmayer L, Stenevi U, 1973. Axonal degeneration and regeneration of bulbo-spinal indolamine neurons after 5,6-dihydroxytryptamine treatment. *Brain Research*. 56, 1-24

Normann C, Hummel B, Schärer LO, Hörn M, Grunze H, Walden J, 2002. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 63(4), 337-344.

Norra C, Mrazek M, Tuchtenhagen F, Gobbelé R, Buchner H, Sass H, Herpertz SC, 2003. Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 37(1), 23-33.

Norra C, Becker S, Brocheler A, Kawohl W, Kunert HJ and Buchner H,2008. Loudness dependence of evoked dipole source activity during acute serotonin challenge in females. *Hum Psychopharmacol* 23(1), 31-42.

O' Donnell BF, Cohen RA, Hokama H, Cuffin BN, Lippa C, Shenton ME, Drachmann DA,1993. Electrical source analysis of auditory ERPs in medial temporal lobe amnesic syndrome. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.87 (6), 394-402.

O'Neill BV, Guille V, Croft RJ, Leung S, Scholes KE, Phan KL, Nathan PJ,2008. Effects of selective and combined serotonin and dopamine depletion on the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in humans. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 23(4), 301-312

Olejniczak P. Neurophysiologic Basis of EEG, 2006. Journal of Clinical Neurophysiology.23, 186-189.

Orengo CA, Fullerton L, Kunik ME, 2005. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. Journal of Geriatric Psychiatry Neurology. 18(1):20-24.

Ostroff RB, Nelson JC, 1999. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Journal of clinical Psychiatry. 60(4), 256-259.

Paige S, Fitzpatrick D, Kline J, Balogh S, Hendricks S, 1994. Event-related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. Neuropsychobiology.30, 197- 201.

Paige S, Hendricks S, Fitzpatrick D, Balogh S, Burke W, 1995. Amplitude/intensity functions of auditory event-related potentials predict responsiveness to bupropion in major depressive disorder. Psychopharmacology bulletin. 31(2), 243-248.

Pantev C, Hoke M, Lehnertz K, Lütkenhörner B, Fahrenndorf G, Stöber U, 1990. Identification of sources of brain neuronal activity with high spatiotemporal resolution through combination of neuromagnetic source localization and magnetic resonance imaging. Electroencephalography and clinical neurophysiology.75 (3), 173-184.

Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M, 2004. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. Journal of clinical Psychiatry. 65(2), 217-221.

Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA, 2005. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. Journal of clinical Psychiatry. 66(10), 1326-1330.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. International Journal of Psychophysiology.18,49-65.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D,2002. Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*.24, 91-95.

Park Y-M, Lee SH, Kim S, Bae SM,2010. The loudness dependence of auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder and healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*.34, 131-316

Perlis R, Smoller J, Fava M, Rosenbaum J, Nierenberg A, Sachs G,2004. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*.79 (1-3), 291-295.

Perlis R, Brown E, Baker R, Nierenberg A,2006. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *American Journal of Psychiatry*.163, 225-231.

Perugi G, Akiskal H, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, Bemis E,1998. The high prevalence of “soft” bipolar depressive features in atypical depression. *Comprehensive Psychiatry*.39 (2), 63-71.

Pinna G, Broedel O, Visser T, Jeitner A, Grau H, Eravci M, Meinhold H, Baumgartner A.2002. Concentrations of seven iodothyronine metabolites in brain regions and the liver of the adult rat. *Endocrinology*.143, 1789-1800.

Picton TW, Alain C, Woods DL, John MS, Scherg M, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Trujillo NJ,1999. Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. *Audiology and Neurootology*. ;4(2), 64-79.

Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ, 2002. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Molecular Endocrinology*.16, 2283– 2296.

Pogarell M, Tatsch K, Juckel G, Hamann C, Möller HJ, Hegerl U et al.2004. Serotonin and dopamine transporter availabilities correlate with the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with obsessive – compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*.29, 1910-1917.

Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI, 2003. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 160(1), 105-111.

Porter RJ, Lunn BS, Walker LL, Gray JM, Ballard CG, O'Brien JT, 2000. Cognitive deficit induced by acute tryptophan depletion in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 157(4), 638-640.

Porterfield SP, 2000. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals-potential impact on brain development. *Environmental Health Perspectives*. 108 (Suppl. 3), 433-438

Prange AJ, Lipton MA, 1962. Enhancement of imipramine mortality in hyperthyroid mice. *Nature*. 10 (196), 588-589.

Prange AJ, Wilson MB, Rabon AR, Lipton MA, 1969. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *American Journal of Psychiatry*. 126, 457-468.

Prescott J, Connolly JF, Gruzelier JH, 1984. The augmenting/reducing phenomenon in the auditory evoked potential. *Biological Psychology*. 19(1), 1-44.

Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR, 1990. Lithium and serotonin function: implications for the serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology*. 100(1), 3-12.

Prieto E, Micó J, Meana J, Majadas S, 2010. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in bipolar disorder. *Actas españolas de psiquiatría*. 38(1), 22-32.

Puia G, Losi G, 2011. Thyroid hormones modulate GABA_A receptor mediated currents in hippocampal neurons. *Neuropsychopharmacology*. 60, 1254-1261

Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan C, Elman S, Rapkin AJ, 2002. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *Journal of Clinical Psychiatry*. 63 Suppl 7, 45-48.

Rastogi RB und Singhal RL, 1976. Influence of neonatal and adult hyperthyroidism on behavior and biosynthetic capacity for norepinephrine, dopamine and 5-

hydroxytryptamine in rat brain. *Journal of Pharmacological Experiments Therapy*.198, 609-618.

Reite M, Teale P, Rojas D,1994. Magnetencephalography: applications in Psychiatry. *Biological Psychiatry*.45, 1553-1563.

Reuben M, Clarke PB,2000. Nicotine-evoked [3H]5-hydroxytryptamine release from rat striatal synaptosomes. *Neuropsychopharmacology*. 39(2), 290-299.

Robbins LR, Vinson DB, 1960. Objective psychologic assessment of the thyrotoxic patient and the response to treatment: preliminary report. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 20,120-129.

Robbins J, Lakshmanan M. The movement of thyroid hormones in the central nervous system. *Acta Medica Austriaca* 1992; 19(Suppl. 1): 21–25.

Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Altenmüller E ,1991. Effects of the anticonvulsant benzodiazepine clonazepam on event-related brain potentials in humans. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.78, 142–149.

Rogóz Z, Dziejzicka-Wasylewska M, Daniel WA, Wójcikowski J, Dudek D, Wróbel A, Zieba A, 2004.Effects of joint administration of imipramine and amantadine in patients with drug-resistant unipolar depression. *Polish Journal of Pharmacology*. 56(6), 735-742.

Rosén I,1997. Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*.8 (2), 110-116.

Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE, Pollack MH, Cohen LS, Cohen BM, Zubenko GS,1990. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-l-methionine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 81(5), 432-436.

Ruchkin DS,1988. Measurement of event related potentials: signal extraction. In: *Handbook of Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. Volume III: Human event related potentials. Edited by TW Picton. Elsevier Publishing Group.

Rudas S, Schmitz M, Pischler P, Baumgartner A,1999. Treatment of refractory chronic depression and dysthymia with high-dose thyroxin. *Biological Psychiatry*.45, 229-233.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M, 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*.163(11), 1905-17.

Sams M, Kaukoranta E, Hämäläinen M, Näätänen R,1991. Cortical activity elicited by changes in Scherg M und von Cramon D,1986. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*.65 (5), 344-360.

Scherg M, Vajsar J, Picton TW,1989. A source analysis of the late human auditory potentials. *Journal of cognitive neuroscience*.1, 336-355.

Schmidt M, Huff W, auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology*.28 (1), 21-29.

Schäffler A, 2010.Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Deutsches Ärzteblatt international*. 107(47), 827-384.

Scherg M und von Cramon D. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.62 (1), 32-44.

Schneider LS, Small GW, Clary CM, 2001.Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *American Journal of Geriatric Psychiatry*.9(4), 393-399.

Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B ,1995. Acute effects of the anxiolytics suriclone and alprazolam on cognitive information processing utilizing topographic mapping of event-related brain potentials (P300) in healthy subjects. *European Journal of clin Pharmacology*. 49, 183–191.

Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM,2003. uptake regulates cortical excitability via celltype specific tonic inhibition. *Nature Neurosciences*.6, 484-490.

Shearman E, Rossi S, Sershen H, Hashim A, Lajtha A, 2005. Locally administered low nicotine-induced neurotransmitter changes in areas of cognitive function. *Neurochemical research*. 30(8), 1055-1066

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW, 1996. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 93(9), 3908-3913.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC, 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*. 160(8), 1516-1518.

Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY, 2001. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *American Journal of Psychiatry*. 158(1), 131-134.

Silverstone T, 1984. Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depression. *Lancet*. 21;1(8382), 903-904.

Simpson GV und Knight RT, 1993. Multiple brain systems generating the rat auditory evoked potential. I. Characterization of the auditory cortex response. *Brain Research*. 602 (2), 240-250.

Sirviö J, Riekkinen P, Jäkälä P, Riekkinöen PJ, 1994. Experimental studies on the role of serotonin in cognition. *Progress in Neurobiology*. 43, 363-379.

Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. T, 2010. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Canadian Journal of Psychiatry*. 55 (3), 126-135.

Skinner K, Fields HL, Basbaum AI, Mason P, 1997. GABA-immunoreactive boutons contact identified OFF and ON cells in the nucleus raphe magnus. *Journal of Comparative Neurology*. 378 (2), 196-204.

Smith S, 2005. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 76 (Suppl. II), ii8-ii12.

Sobczak S, Honig A, van Duinen M, Riedel W,2002. Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. *Bipolar disorders*.4(6), 347-356

Stampfer HG, 1983. Event-related potentials in psychiatry: approaches to research and clinical applications. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*.17, 307-318

Stancer HC, Persad E,1982. Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Clinical observations. *Archives of General Psychiatry*.39, 311-312.

Strobel A, Debener S, Schmidt D, Hünnerkopf R, Lesch KP, Brocke B,2003. Allelic variation in serotonin transporter function associated with the intensity dependence of the auditory evoked potential. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. 118B(1), 41-47.

Stryker R, Strous RD, Shaked G, Bar F, Feldman B, Kotler M, Polak L, Rosenzwaig S, Weizman A, 2003. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *International Clinical Psychopharmacology*. 18(2), 93-96.

Takagi H, Yamamoto K, Shiosaka S, Senba E, Takatsuki K, Inagaki S, Sakanaka M, Tohyama M, 1981. Morphological study of noradrenaline innervation in the caudal raphe nuclei with special reference to fine structure. *Journal of comparative Neurology*.20 (1), 15-22.

Tarkka IM, Stokic DS, Basile LF, Papanicolaou AC,1995.Electric source localization of the auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.96 (6), 538-545.

Teo R, Ferguson K,1986. The acute effects of ethanol on on auditory event-related potentials. *Psychopharmacology*. 90(2), 179-184.

Tharion WJ, Kobrick JL, Lieberman HR, Fine BJ,1993. Effects of caffeine and diphenhydramine on auditory evoked cortical potentials. *Perceptual and motor skills*. 76(3 Pt 1), 707-715.

Thase ME, Rush JA, 1995. Treatment resistant depression. Aus: Bloom, FE, Kypfer DJ, eds. Psychopharmacology. Raven Press, New York, NY. 1081-1097.

Thase ME, Rush AJ, 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. Journal of Clinical Psychiatry. 58 Suppl 13, 23-29.

Thase Me, Entsuah AR, Rudolph RL, 2001. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. British Journal of Psychiatry. 178, 234-241.

Thomas AJ, Hendriksen M, Piggott M, Ferrier IN, Perry E, Ince P, O'Brien JT, 2006. A study of the serotonin transporter in the prefrontal cortex in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. Neuropathology and Applied Neurobiology. 32(3):296-303

Trivedi MH, Kleiber BA, 2001. Using treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression. Journal of Clinical Psychiatry. 62 Suppl 18, 25-29.

Tuchtenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbelé R, Becker S, Pelz S et al. 2000. High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy users. Neuropsychopharmacology. 22, 608-617.

Uhl I, Gorynia I, Gallinat J, Mulert C, Wutzler A, Heinz A, Juckel G. 2006, Is the loudness dependence of auditory evoked potentials modulated by the serotonin reuptake inhibitor citalopram in healthy subjects? Human Psychopharmacology. 21 (7), 463-471.

Uhl, 2007. Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Indikator der zentralen serotonergen Funktion – eine pharmakologische Interventionsstudie bei gesunden Probanden. Dissertationsschrift.
http://www.diss.fuberlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000007353/Dissertation_Onlineversion.pdf;jsessionid=05C33E324DEC3A00AA5A8284B9122551?hosts=

Uhl I, Illes F, Graßnickel V, Echterhoff S, Norra C, Juckel G, 2012. Loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) in clinical monitoring of suicidal

patients with major depression: a pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 262(6), 487-942.

Urasaki M, Ogura C, Hirano K, Tomori K, 1994. Effects of the GABA mimetic drug, sodium valproate, on event-related potentials and its relation to the law of initial value. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*. 48(1), 111-21

Van der Veen FM, Evers EA, Deutz NE, Schmitt JA, 2007. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology*. 32(1), 216-224.

Van Doorn J, Roelfsema F, van der Heide D, 1985. Concentrations of thyroxine and 3,5,3 ϕ -triiodothyronine at 34 different sites in euthyroid rats as determined by an isotopic equilibrium technique. *Endocrinology*. 117, 1201–1208.

Van Tricht MJ, Nieman DH, Koelman J, van der Meer JN, Bour LJ, de Haan, Linszen DH, 2010 P. Reduced parietal P300 Amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biological Psychiatry*. 68, 642-648.

Vaughan HG und Arezzo JC, 1988. Neural basis of ERPs. In: *Handbook of Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. Volume III: Human event related potentials. Edited by TW Picton. Elsevier Publishing Group.

Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE, 2000. Neuropathology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 48, 486-504.

Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, Visser TJ, 2008. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 19, 50–56.

Wang RY, Aghajanian GK, 1977. Habenular and other midbrain raphe afferents as demonstrated by modified retrograde tracing technique. *Brain Research*. 122, 229-242.

Wang QP, Guan JL, Nakai Y, 1997. Electron microscopic study of GABAergic synaptic innervations of neurotensin-immunoreactive neurons in the dorsal raphe nucleus. *Brain Research*. 730, 118-124.

Whitaker-Azmitia PM, Borella A, Raio N,1995. Serotonin depletion in the adult rat causes loss of the dendritic marker MAP-2. A new animal model of schizophrenia? *Neuropsychopharmacology*.12, 269-272.

Whybrow PC, Prange AJ Jr, Treadway CR, 1969. Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. A reappraisal using objective psychological measurement. *Archives of General Psychiatry*. 20(1), 48-63.

Wiste A, Arango V, Ellis S, Mann J, Underwood M,2008. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. *Bipolar disorder*. 10(3), 349-59.

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E,1999. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *American Journal of Psychiatry*. 156(4),646-649.

Worthington JJ 3rd, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH, 2005. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *International clinical Psychopharmacology*. 20(1), 9-11.

Wutzler, A, Winter C, Kitzrow W, Uhl I, Wolf R, Heinz A, Juckel G,2008.Loudness dependence of auditory evoked potentials as indicator of central serotonergic neurotransmission: Simultaneous electrophysiological recordings and *in vivo* microdialysis in the rat primary auditory cortex.. *Neuropsychopharmacology*.33, 3176-3181.

Yamamoto T, Williamson SJ, Kaufman L, Nicholson C, Llinas R,1988. Magnetic localisation of neuronal activity in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.85 (22), 8732-8736.

Yasmin S, Carpenter LL, Leon Z, Siniscalchi JM, Price LH, 2001. Adjunctive gabapentin in treatment-resistant depression: a retrospective chart review. *Journal of Affective Disorders*. 63(1-3), 243-247.

Young SN, Gauthier S, Anderson GM and Purdy WC,1980. Tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human cerebrospinalfluid: interrelationships and the influence of age, sex, epilepsy and anticonvulsant drugs. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 43(5), 438-445.

Young L, Warsh J, Kish S, Shannak K, Hornykeiwicz O, 1994. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biological Psychiatry*. 35(2), 121-127.

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK, 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 63(8), 856-864.

Zemon V, Kaplan E and Ratliff F, 1986. The role of GABA-mediated intracortical inhibition in the generation of visual evoked potentials. *Evoked Potentials* (Cracco RQ and Bodis-Wollner I eds) pp 287-295, New York

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jennifer Bez, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Untersuchung der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale bei bipolarer Depression selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Widmung und Danksagung

Ich widme diese Arbeit meinem Vater, dem ich meine Ausbildung und meinen Wohlstand verdanke und ohne dessen Rat ich mich oft verloren fühle. Ich widme die Arbeit auch meiner Mutter, die nie an mir zweifelt und mir so viel Zeit und Liebe geschenkt hat.

Ich bedanke mich bei der Arbeitsgruppe „Affektive Erkrankungen“ der Charité, insbesondere bei meinem Doktorvater Prof. M. Bauer und meinem Betreuer Dr. T. Stamm für die Konzeption und Ausführung dieses interessanten Forschungsprojektes. Ich bedanke mich bei Prof. G. Juckel und Dr. I. Uhl die mir wertvolle Hilfestellung bezüglich der neurophysiologischen Aspekte dieser Arbeit geleistet haben und ohne die ich die Messung der LDAEP an unseren Probanden nicht hätte anwenden und auswerten können. Ich bedanke mich bei meinen Kollegen am Zentralinstitut für seelische Gesundheit, insbesondere bei meinen Oberärzten Dr. med. T. Weber und Prof. (apl). D. Hermann die es mir ermöglichten, innerhalb meiner klinischen Tätigkeit Zeit zu finden, diese Arbeit fertig zu stellen und mich unermüdlich dazu motivierten, meine Promotion abzuschliessen. Ich bedanke mich bei meinen Freundinnen, Dr.med. E. Ulshöfer und Dr. med. A. Koopmann, die mir berufliche Vorbilder sind und mich dazu inspirierten, diese Promotion fertig zu stellen.