

Wat kan LDAEP-meting betekenen in de kliniek?

What is the significance of LDAEP-measurement in clinical practice?

Masterproef voorgedragen tot het behalen van de graad van Master in de geneeskunde door

Koen KONIECZNY

Afdeling: Psychiatrie
Departement: Neurowetenschappen

Promotor: Prof. Dr. Decoster Jeroen

December 2017

“Dit proefschrift is een examendocument dat na verdediging niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. In publicaties mag naar dit werk gerefereerd worden, mits schriftelijke toelating van de promotor(en) die met naam vermeld zijn op de titelpagina.”

Wat kan LDAEP-meting betekenen in de kliniek?

What is the significance of LDAEP-measurement in clinical practice?

Masterproef voorgedragen tot het behalen van de graad van Master in de geneeskunde door

Koen KONIECZNY

Afdeling: Psychiatrie
Departement: Neurowetenschappen

Promotor: Prof. Dr. Decoster Jeroen

December 2017

Inhoud

Samenvatting	5
Inleiding.....	6
Methodologie	8
1 Mono-aminehypothese	9
2 EEG en LDAEP	9
3 LDAEP en depressie	10
4 LDAEP en (gegeneraliseerde) angststoornis.....	14
5 LDAEP en bipolaire stoornis.....	16
6 LDAEP en schizofrenie	17
7 Beperkingen van LDAEP	19
8 Conclusie en aanbevelingen	20
Bijlagen.....	22
Referenties	23

Samenvatting

Deze masterpaper werd geschreven om een inzicht te krijgen in de huidige evidence omtrent LDAEP-meting. Deze parameter circuleert al sinds 25 jaar in de literatuur en kreeg voornamelijk aandacht omwille van zijn verondersteld praktisch en klinisch nut als maat voor centrale serotonerge neurotransmissie. Ondanks het feit dat reeds meerdere studies omtrent LDAEP gebeurd zijn, is het tot op heden nog onduidelijk wat de betekenis ervan zou kunnen zijn in de kliniek.

Deze paper bevestigt het mogelijke potentieel van LDAEP-meting, maar opnieuw moeten we hier concluderen dat LDAEP-meting nog niet direct toepasbaar zal zijn in de kliniek en dit ondanks veelbelovende aanwijzingen. Er dienen eerst grote dubbelblinde, gerandomiseerde (replicatie)studies opgezet te worden om de waarde van LDAEP te bevestigen. Tevens bestaan er nog enkele theoretische en methodologische beperkingen die nog niet geheel uitgeklaard zijn.

Het in gebruik nemen van een valabele biomarker zou klinici helpen bij het objectiveren van klinische inschattingen en dus een revolutionaire vooruitgang betekenen voor de psychiatrie.

This masterpaper has been written with the aim to get an idea of the current evidence about LDAEP-measurement. This parameter has been circulating in literature for 25 years and mainly received attention because of its supposed practical clinical usefulness as an indicator of central serotonergic neurotransmission. Despite several studies, there is still uncertainty about the significance of LDAEP-measurement in clinical practice today.

This paper confirms the possible potential of LDEAP-measurement, but again we have to conclude that LDAEP-measurement will not yet be applicable in clinical practice, despite promising indications. Large double-blind, randomized (replication) studies should first be performed to confirm the value of LDAEP. Besides, there are still some theoretical and methodological limitations that have yet not been fully clarified.

The introduction of a valid biomarker would help clinicians to objectify clinical assessments and that would be a revolutionary progress in psychiatry.

Inleiding

Gepersonaliseerde geneeskunde wordt omschreven als een opkomende aanpak voor behandeling en preventie waarbij rekening gehouden wordt met de variabiliteit betreffende genen, omgeving en levensstijl van personen. De ontwikkeling van gepersonaliseerde geneeskunde is de laatste jaren in een stroomversnelling gekomen(1). Psychiatrie is echter een specialisme dat nog niet heeft kunnen meegenieten van geavanceerde diagnostische en therapeutische technologieën, die wel reeds deel uitmaken van andere klinische specialiteiten. Met het oog op 'gepersonaliseerde geneeskunde' beloven dergelijke technologieën in de toekomst een nog meer revolutionaire vooruitgang ten opzichte van andere disciplines binnen de geneeskunde(2).

Wat ooit een onbevattelijke opdracht leek, omdat het onredelijk is te denken dat aandoeningen met zo'n klinische en pathofysiologische diversiteit een simpel definieerbaar pathologisch mechanisme zouden hebben, is tegenwoordig meer toegankelijk. Deze enorme uitdaging op gebied van hersenwetenschappen moet echter worden onderzocht op meerdere terreinen, namelijk data van fysiologische processen, brain imaging, 'omics' biomarkers en omgevingsblootstelling(3).

Zo is de behandeling met antidepressiva anno 2017 nog steeds veeleer gebaseerd op 'trial and error', enigszins gestuurd door richtlijnen, voorkeur van patiënt en voorschrijver of bijwerkingsprofiel van specifieke moleculen. Antidepressiva hebben reeds hun nut bewezen voor verschillende psychiatrische aandoeningen, maar de exacte werkingsmechanismen zijn nog altijd niet gekend noch begrepen. Desondanks er veel verschillende antidepressiva op de markt zijn, moeten patiënten vaak verscheidene antidepressiva gebruiken vooraleer het juiste geneesmiddel te vinden waarmee ze in remissie gaan. Dit leidt tot veel frustratie en teleurstelling bij zowel artsen als patiënten. Selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRIs) zijn de dag van vandaag de meest gebruikte antidepressiva, maar hun therapeutische respons is zeer variabel(4, 5).

Een veelbelovend onderzoeksgebied dat de laatste jaren veel aandacht krijgt, is de ontwikkeling en toepassing van biomarkers die predictief zijn voor therapierespons. Het ontdekken van een biomarker zal niet alleen een grote meerwaarde zijn voor klinici in het kiezen van een antidepressivum vroeg in de behandeling, maar ook voor follow-up van therapierespons. Het zorgt eveneens voor een stap richting medicatieontwikkeling. Op die manier zouden biomarkers kunnen zorgen voor minder mislukte behandelingspogingen en zouden ze dus een grote impact hebben op zowel het lijden van patiënten, alsook op de economische aspecten van gezondheidszorg door reductie of eliminatie van langdurige en ineffectieve therapiepogingen(6).

Centrale serotonerge neurotransmissie is een belangrijke component in de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen zoals unipolaire depressie, bipolaire stoornis, schizofrenie en angststoornissen. Tevens is serotonerge neurotransmissie doelwit van farmacotherapeutische interventies, alhoewel de effecten van farmacotherapie op dit systeem tot op heden niet meetbaar zijn(7, 8).

Sinds einde jaren '80 bestaat de hypothese dat LDAEP-meting (Loudness Dependency of Auditory Evoked Potentials) een maat is voor de centrale serotonerge neurotransmissie. LDAEP is een component van Event-Related Potentials (ERPs). De ERP is een onderdeel van het EEG en is tijdsgebonden. Het zijn veranderingen in voltage (μV) gevolgd op een sensorische stimulus, die wijzen op uitgelokte hersenactiviteit en die geregistreerd worden als golven, waarin verschillende deelcomponenten geïdentificeerd kunnen worden. De stimulusgerelateerde activiteit kan uit het beeld van de continue EEG gefilterd worden door na meerdere stimuli het gemiddelde van de voltagedeflecties te nemen.

LDAEP is volgens verschillende klinische en preklinische studies momenteel de best gevalideerde indicator voor serotonerge neurotransmissie, dusdanig dat een toegenomen LDAEP wijst op een verlaagde serotonerge activiteit en vice versa(9).

De toenemende kennis betreffende anatomische structuren en cellulaire processen onderliggend aan ERPs, alsook methodologische en technische verbeteringen in ERP data-analyse, zorgen dat de lacune tussen ERPs en neurochemische aspecten verkleinen. Betrouwbare indicatoren van het serotoninerg systeem zijn noodzakelijk, omwille van zijn pathofysiologische rol en de daarop gerichte farmacotherapeutische interventies. Wel te beseffen dat serotonerge dysfunctie niet specifiek is voor een van de klassieke nosologische entiteiten. Doch is LDAEP een parameter van potentiële klinische waarde daar subgroepen van patiënten met serotonerge dysfunctie zouden kunnen onderscheiden worden, waardoor een meer specifieke farmacotherapeutische behandeling mogelijk zou kunnen zijn. Deze techniek biedt de mogelijkheid de serotonerge activiteit op een niet-invasieve manier te meten(10-12).

Daarenboven wordt er veel medicatie met serotonerge eigenschappen voorgeschreven binnen verschillende indicaties en met verschillende alternatieven binnen die indicaties. Het effect van deze serotonerge eigenschappen op de centrale serotonerge neurotransmissie en daaropvolgende neuropsychiatrische verschijnselen zijn nog onvoldoende gekend(13).

Ondanks een groot aantal studies over de correlatie tussen klinische stoornissen en serotonerge dysfunctie, is de exacte natuur van de relatie tussen serotonine en de LDAEP nog niet verklaard. Verder speelt de serotonerge neurotransmissie een rol bij meerdere psychiatrische aandoeningen, maar de exacte pathofysiologie van deze aandoeningen is nog niet of alleszins onvoldoende gekend. Het blijft tot nu toe dan ook onduidelijk wat de mogelijkheden van LDAEP zouden kunnen zijn in de klinische praktijk. In wat volgt worden bestaande literatuur en inzichten samengebracht met het oog op eventuele klinische toepassingen van LDAEP.

Methodologie

Deze masterpaper betreft een literatuurstudie waarbij een overzicht wordt gegeven van de huidige kennis rond LDAEP.

Er werd gebruikgemaakt van Pubmed voor het opsporen van relevante artikels gepubliceerd tussen 1993 en 2017. Er werden verschillende combinaties van zoektermen gebruikt, zijnde “precision psychiatry[Title]”, de combinatie “LDAEP AND met “depression”, “anxiety disorder”, “schizophrenia”, “bipolar disorder”, “clinical response”, “clinical monitoring”, “antidepressant medication”, “antidepressives”, “SSRI”, “SSRI response”, “treatment response”.

Om irrelevante literatuur te vermijden, werden in eerste instantie artikels geselecteerd aan de hand van de titel. Hierna werd het abstract gelezen en geselecteerd op relevantie. Enkele mogelijks relevante artikels konden niet geïnccludeerd worden, omdat de volledige tekst niet beschikbaar was. Artikels die LDAEP-meting gebruikten om de serotonerge activiteit te meten, alsof het reeds een gevestigde waarde is, werden niet geïnccludeerd. Deze studies focusten zich niet op de validiteit van LDAEP-meting.

De referentielijsten werden telkens nagekeken, waarbij artikels geselecteerd werden op basis van hun conclusie in het gelezen artikel en naargelang hun relevantie. Hiervoor werden deze artikels individueel opgezocht.

Enkel Engelstalige artikels werden geïnccludeerd.

1 Mono-aminehypothese

Depressie is een multifactoriële aandoening waarbij voorbeschikkende kwetsbaarheden, zoals biologische als psychosociale factoren, een rol spelen in de pathogenese van de aandoening. Biologische factoren omvatten (epi)genetica, neuroanatomische en (neuro)fysiologische afwijkingen met als gevolg een afwijkende hersenfunctie(14).

De eerste vooraanstaande hypothese van depressie werd ongeveer 50 jaar geleden geformuleerd en stelde dat de meest kenmerkende symptomen van majeure depressie te wijten zijn aan een functionele deficiëntie van de monoaminerge neurotransmitters norepinefrine, serotonine en dopamine. Dit tegenover manie dat veroorzaakt zou worden door een functionele overmaat van monoamines ter hoogte van belangrijke synapsen in de hersenen.

Bewijs voor deze hypothese kwam voort uit klinische observaties en dierexperimenten waarbij aangetoond werd dat het oude, langvergeten antihypertensieve en antipsychotische 'reserpine', waarvan gekend was dat het de presynaptische opslag van norepinefrine, serotonine en dopamine ledigde, zorgde voor een syndroom zeer gelijkaardig aan majeure unipolaire depressie. Dit in tegenstelling tot patiënten die behandeld werden met 'iproniazid', een oud antituberculostaticum met antidepressieve werking, waarbij men zag dat patiënten eufor en hyperactief werden omdat het zorgde voor een toename van de concentratie van norepinefrine en serotonine ten gevolge van inhibitie van het enzyme MAO (Mono Amine Oxidase).

Gezien de oorsprong van noradrenerge, serotonerge en dopaminerge neuronen in de hersenen en hun talrijke projecties naar verscheidene gebieden in de hersenen, is het evident dat het monoaminerge systeem verantwoordelijk is voor veel gedragsgerelateerde symptomen zoals gemoedstoestand, vigilantie, motivatie, vermoeidheid, psychomotore agitatie of retardatie(15).

De biologie van majeure depressie is niet te verengen tot slechts een tekort aan een bepaalde neurotransmitter. Het achterhalen van de exacte pathofysiologie is heden nog steeds een uitdagend wetenschappelijk probleem met enorme sociologische en klinische relevantie. De aanvankelijk toevallige ontdekking van medicatie met antidepressieve werking heeft onderzoek naar haar werkingsmechanismen in gang gezet. Op die manier ontstond een revolutie in het begrip van het neuraal functioneren en de mogelijke mechanismen onderliggend aan depressie. Er bestaat geen twijfel meer dat het monoaminerge systeem één van de hoekstenen is bij onderzoek, maar iedere hypothese voor de pathofysiologie van depressie of psychiatrische aandoeningen in het algemeen, moet de vele interacties met andere hersensystemen en de complexiteit van de regulatie van het centrale zenuwstelsel in acht nemen(16, 17).

Serotonine is de best gekende neurotransmitter bij depressie, maar speelt ook een rol bij andere psychiatrische aandoeningen, al is de functie van serotonine bij deze aandoeningen nog niet eenduidig aangetoond. Wetenschappelijk onderzoek omtrent deze onopgehelderde vragen is heden een hot topic binnen de neurowetenschappen(18). De mono-aminehypothese zorgde voor het ontstaan van de idee om centrale serotonerge neurotransmissie te kunnen meten en vormde de basis voor onderzoek naar LDAEP-meting.

2 EEG en LDAEP

Gebruik van EEG-monitoring wordt in België, sinds de opsplitsing van neuropsychiatrie in twee aparte domeinen (neurologie en psychiatrie), voorbehouden voor de neurologen. Voor hen is deze techniek onmisbaar bij diagnose en behandeling van epilepsie. Er zijn om die reden nog maar weinig psychiaters die kennis hebben van EEG. Buiten de epileptologie is er de laatste jaren toch meer

aandacht voor het gebruik van EEG-parameters. EEG-componenten waaronder ERPs, kunnen gezien worden als een additionele vorm van neuro-imagingtechniek die complementair is aan andere methoden zoals functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET).

EEG geeft een directe en momentane weerspiegeling van de neuronale activiteit. Dit in vergelijking met fMRI dat de neuronale activiteit weerspiegelt aan de hand van de gemeten zuurstofconcentratieveranderingen in het bloed gedurende een bepaalde tijd. De temporele resolutie van EEG is dus veel groter dan die van fMRI. Het nadeel van EEG is de beperkte spatiale resolutie, waardoor het geen elektrofysiologische veranderingen diep in de hersenen kan registreren en slechts zeer vaag een indicatie geeft over de locatie van de gevonden meetwaarden. Dit in tegenstelling tot fMRI dat wel een zeer hoge spatiale resolutie kent. Het gebrek aan spatiale resolutie betekent dus dat EEG ons veel kan leren over 'wanneer' en 'in welke volgorde' processen gebeuren, maar dat complementair onderzoek met fMRI noodzakelijk blijft om te bepalen 'waar' een proces plaatsvindt. EEG-monitoring is verder een niet-invasief onderzoek, gemakkelijk uit te voeren, goed getolereerd door patiënten en veel minder duur dan andere beschikbare technieken. Hierdoor zijn herhaaldelijke EEG-opnamen mogelijk.

ERPs zijn veranderingen in het voltage, weergegeven op het EEG-tracé, ten gevolge van neurocognitieve, sensorische of motorische activiteiten. Deze ERPs zijn relatief kleine voltageveranderingen die te onderscheiden zijn van achtergrondactiviteit op een EEG dat niet gerelateerd is aan het te onderzoeken proces. Om de gewenste ERP eruit te filteren, wordt na iedere stimulus gedurende een bepaalde tijd het EEG-tracé opgenomen. Hierna wordt het gemiddelde genomen van deze tracés om op die manier de 'signal-to-noise' ratio te verhogen (zie figuur 1 in bijlage).

De ERP-golven bestaan uit een aantal te onderscheiden pieken en dalen, respectievelijk positieve en negatieve fluctuaties in voltage. Hiernaar wordt verwezen als 'componenten'. Verschillende componenten werden in het verleden geïdentificeerd al naargelang het tijdstip in milliseconden waarop ze verschijnen na de stimulus. Men gebruikt 'N' voor een negatieve deflectie en 'P' voor een positieve deflectie. Een karakteristieke ERP-golf volgend op een auditieve stimulus van een enkele toon wordt N1 (een negatieve deflectie na 100ms poststimulus) en P2 (een positieve deflectie na 200ms poststimulus) genoemd. De 'peak-to-peak' amplitude tussen deze twee deflecties is afhankelijk van de luidheid ('loudness dependence') van de stimulus en geeft de intensiteit van de gemeten corticale processen weer(19).

De LDAEP wordt gevormd door de N1/P2 amplitude te plotten over de intensiteit (of luidheid) van de stimulus. Doorheen deze punten kan een trendlijn getrokken worden (zie figuur 2 in bijlage). De helling oftewel richtingscoëfficiënt van deze lijn is de LDAEP en heeft een omgekeerd evenredig verband met de mate van serotonerge activiteit in de primaire auditieve cortex. Een hoge LDAEP weerspiegelt serotonerge hypoactiviteit en een lage LDAEP wijst op een toegenomen serotonerge activiteit(10, 11).

3 LDAEP en depressie

Depressieve stoornissen worden geassocieerd met veranderingen van de normale neurofysiologie en neurocognitieve processen. Het serotoninerg neurotransmittersysteem speelt hierbij een cruciale rol. In de literatuur wordt de functie van LDAEP in de psychiatrie het meest bestudeerd bij depressie en de behandeling ervan, omwille van de evidente relevantie - zoals bovenstaand beschreven - en daaruitvolgende hoopvolle toekomstvooruitzichten omtrent deze techniek. Toepassing van deze techniek zou betekenen dat zij gebruikt zou kunnen worden analoog aan de wijze waarop men

algemene EEG-tracés gebruikt voor de diagnose en behandeling van epilepsie. Er bestaan momenteel veel verschillende farmacotherapeutische opties voor de behandeling van majeure unipolaire depressie, toch komen de meeste patiënten niet in remissie met enkel de initiële behandeling. Als patiënten baat hebben bij een bepaald antidepressivum dan duurt het vaak verscheidene weken, zoals aangehaald in de inleiding, vooraleer vermindering van de symptomen optreedt(20, 21). Ook al zijn SSRIs heden de meest gebruikte antidepressiva, toch blijft de variabiliteit in therapeutische respons zeer groot. Er zijn aanwijzingen dat toediening van antidepressiva met een ander werkingsmechanisme, bijvoorbeeld bupropion, zorgen voor een toegenomen klinische respons en hoger aantal remissies. Heden bestaan er echter nog geen markers om het effect van een antidepressivum te voorspellen en kan men enkel afgaan op de klinische presentatie van het ziektebeeld(22, 23). LDAEP-veranderingen tijdens het verloop van de behandeling - voornamelijk vroeg in de behandeling - zouden erop kunnen wijzen dat een medicament wijzigingen teweegbrengt in de centrale neurotransmissie en op die manier mogelijk wijzen op therapeutisch respons(21).

Er zijn enkele suggesties in de literatuur dat gebruik van LDAEP-waarden bij depressie nuttig zouden kunnen zijn voor diagnose van de aandoening op een gelijkaardige manier als een algemeen EEG-tracé bij epilepsie. Er worden echter steeds relatief kleine en subtiele verschillen tussen patiënten en de controlegroep gevonden. Deze bevindingen, hoewel heden nog niet van direct klinisch nut, bieden desalniettemin inzichten voor het verder begrijpen van de onderliggende pathofysiologie van depressie(19).

Lee et al onderzochten de relatie tussen de baseline LDAEP (zijnde de LDAEP voorafgaand aan behandeling) en de behandelingsrespons op monotherapie bij patiënten met unipolaire majeure depressie die een onderhoudsantidepressivum (ongeacht het werkingsmechanisme) kregen voor meer dan 12 weken. De resultaten gaven aan dat de baseline LDAEP significant hoger was bij patiënten met majeure depressie mét behandelingsrespons (de 'responders') in tegenstelling tot de patiënten zonder behandelingsrespons (de 'non-responders'). De responders bleken dus eerder een lage centrale serotonerge activiteit te hebben. Ter vergelijking verdeelden de onderzoekers de metingen onder in twee groepen: 50% met de hoogste LDAEP-waarden en 50% met de laagste LDAEP-waarden. Binnen de groep met de hoogste LDAEP-waarden zat, zoals te verwachten, de grootste proportie van responders(24). Ook andere studies die het gebruik van LDAEP bij behandelingsrespons bestudeerden, deelden hun metingen op in 2 groepen en kwamen tot dezelfde conclusie. Juckel et al concludeerden dat een lage baseline LDAEP geassocieerd was met een gunstige respons op een selectieve norepinefrine reuptake inhibitor (SNRI). Op die manier kan LDAEP-meting een differentiële biomarker zijn voor respons op antidepressiva met verschillende werkingsmechanismen, waar bij een hoge baseline LDAEP eerder een gunstige respons te verwachten valt met een SSRI en bij een lage baseline LDAEP eerder met een SNRI. Dit gegeven is niet onlogisch, daar een lage LDAEP geassocieerd wordt met een hoge serotonerge activiteit en behandeling met een SSRI hierbij onnuttig lijkt. Terwijl een hoge LDAEP geassocieerd wordt met een lage serotonerge activiteit, waarbij behandeling met een SSRI vanzelfsprekend is(25, 26).

In bovenstaande studie door Lee et al werd enkel onderzocht of de baseline LDAEP gecorreleerd was met respons, maar zonder rekening te houden met de duur vooraleer respons optrad. Verschillende andere studies deden dit wel en suggereerden dat een hoge baseline LDAEP een gunstige respons op behandeling met een SSRI kan voorspellen op korte termijn (bijvoorbeeld binnen 4 weken)(25, 27, 28). Daarentegen werd recent door Jaworska et al bevonden dat er eerder een associatie bestaat tussen de baseline LDAEP en behandelingsrespons op lange termijn (zijnde minstens 12 weken). Alleszins kan aangenomen worden dat LDAEP-waarden een indicatie geven om de kans op respons of non-respons bij behandeling met een antidepressivum, zowel op korte- als lange termijn, te voorspellen. Studies zullen in de toekomst verder moeten uitklaren of de baseline

LDAEP bruikbaar is als voorspeller van respons voor zowel acute als chronische behandeling met antidepressiva(21).

Anders dan de baseline LDAEP is de opvolging van LDAEP-waarden tijdens het verloop van de behandeling. Hierover zijn de studieresultaten zeer uiteenlopend. Enkele studies vonden geen verandering van de LDAEP gedurende 24 dagen tijdens behandeling met een SSRI(25, 29). Andere studies die het effect van SSRIs op de LDAEP bij gezonde individuen onderzochten, kwamen tot conflictueuze resultaten: sommige vonden geen verandering in de LDAEP na toediening van één enkele dosis(30, 31) of na 24 dagen toediening van SSRIs. Terwijl nog andere studies een vermindering van de LDAEP vonden na toediening van één dosis(32) of na 24 dagen toediening van SSRIs(33). Voorlopig dienen we dus te besluiten dat de LDAEP waarschijnlijk stabiel blijft bij patiënten met unipolaire majeure depressie voor en na behandeling met SSRIs. Dit is evenwel geen contradictorisch gegeven van het concept dat baseline LDAEP een indicator is voor behandelingsrespons, maar suggereert wel dat de LDAEP geen reflectie is van de individuele depressieve status. Dit impliceert dan weer dat behandelingssucces bij unipolaire majeure depressie niet samengaat met een 'normalisatie' van de LDAEP(29).

De LDAEP blijkt eveneens omgekeerd evenredig met de plasmaconcentratie serotonine na toediening van een SSRI bij patiënten met majeure depressie, maar niet bij controlepersonen. In overeenstemming met deze gegevens kunnen we dus stellen dat personen met een hoge LDAEP, die gunstig reageren op behandeling met SSRI, waarschijnlijk een minder efficiënte serotonerge neurotransmissie hebben. En omgekeerd, dat personen met een lage LDAEP, baat hebben bij medicatie die niet rechtstreeks inwerkt op het serotoninerg systeem. Die personen hebben waarschijnlijk een normale of zelfs excessieve serotonerge neurotransmissie(6).

Een gekende nevenwerking van SSRI-gebruik is seksuele dysfunctie die een nadelig effect heeft op de levenskwaliteit, zelfwaarde, gemoed en relatie met de partner. Sommige onderzoekers hypothekeren dat SSRI-geïnduceerde seksuele dysfunctie vaker voorkomt bij patiënten met een hoge centrale serotonerge activiteit. Deze hoge centrale serotonerge activiteit draagt reeds bij tot vermindering van libido, ejacatievermogen en orgasme. Dit vooral ten gevolge van centrale 5-HT₂ en 5-HT₃ receptor agonisme, waarbij projecties van corticale neuronen langsheen het ruggenmerg op die manier zorgen voor inhibitie van mechanismen die een rol spelen bij seksuele functies zoals erectie, vaginale vochtscheiding, ejaculatie en orgasme. Hoe dan ook, de oorzaak van seksuele dysfunctie is multifactorieel. Een verminderd dopamine, blokkade van cholinerge en adrenerge receptoren, inhibitie van NO synthetase en verhoogde prolactinewaarden spelen eveneens een belangrijke rol. Voorts werkt depressie op zich seksuele dysfunctie in de hand. De pathofysiologie van SSRI-geïnduceerd seksueel dysfunctioneren blijft tot op heden nog vrij onduidelijk(34).

Er is slechts één studie, door Park et al, die door middel van LDAEP-meting het verband tussen centrale serotonerge activiteit en SSRI-geïnduceerde seksuele dysfunctie heeft onderzocht. Om het effect van depressie aan sich op de pathogenese van seksuele dysfunctie te vermijden, werden enkel patiënten geïncludeerd die minder dan 16 op de Hamilton Depression Rating Scale scoorden. Verder werden patiënten met andere as I of as II aandoeningen geëxcludeerd, alsook patiënten met gehoorproblemen en neurologische aandoeningen. De onderzoekers vonden dat patiënten met seksuele dysfunctie inderdaad eerder een hogere serotonerge activiteit hadden. Het verschil in frequentie van SSRI-geïnduceerde seksuele dysfunctie tussen patiënten met hoge en lage LDAEP was marginaal significant. In de groep met een hoge LDAEP kwam een lagere frequentie van SSRI-geïnduceerde seksuele dysfunctie voor, terwijl bij de groep met een lage LDAEP een hogere frequentie gevonden werd. Dit suggereert dat SSRI-geïnduceerde seksuele dysfunctie inderdaad gerelateerd is aan een hoge serotonerge activiteit. De resultaten zijn hoogstwaarschijnlijk slechts marginaal significant omdat verschillende mechanismen naast serotonerge neurotransmissie een rol

spelen bij functionele seksuele disfunctie. Desalniettemin is dit een aanwijzing dat LDAEP eveneens een voorspeller zou kunnen zijn voor het optreden van deze bijwerking en een bijkomend argument vormt dat de centrale serotonerge activiteit een hoofdrol speelt bij SSRI-geïnduceerde seksuele disfunctie(35).

Binnen de diagnose van depressie kan een onderscheid gemaakt worden tussen depressie van het melancholische en niet-melancholische type. De verschillen in symptomatologie tussen melancholische en niet-melancholische depressieve patiënten brachten onderzoekers op het idee dat er een verschillende neurobiologische ontregeling aan de basis zou kunnen liggen. Een te weinig actieve serotonerge neurotransmissie wordt verondersteld als typisch kenmerk van alle depressieve subgroepen. Dit wijst op een centrale, gedeelde en niet-specifieke neurobiologische component. Van melancholische depressie wordt aangenomen dat dit gepaard gaat met een ernstiger dysfunctioneren van centrale neurotransmittersystemen, inclusief noradrenerge en dopaminerge systemen. Behandeling van een depressie met melancholische kenmerken is typisch moeilijker dan depressie van het niet-melanchole type. Therapieresistentie is frequenter en patiënten hervallen vaker dan patiënten met niet-melancholische depressie(36, 37).

Fitzgerald et al onderzochten of er verschillen bestaan betreffende LDAEP bij patiënten met melancholische tegenover niet-melancholische depressie. De onderzoeksgroep vond dat er significante verschillen bleken te zijn tussen de twee onderzochte groepen. De melancholische groep had een significant zwakkere LDAEP in vergelijking met de niet-melancholische groep, wat dus suggereert dat er een verschillend serotonerg neurotransmitterprofiel aan de grondslag ligt. Dit kan het verschil in behandelingsrespons verklaren.

Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de bevindingen door Gallinat et al en suggereren dat depressieve patiënten met een gunstige respons op SSRIs een hoge baseline LDAEP hebben, wat kenmerkend is voor de niet-melanchole patiëntenpopulatie. Patiënten die niet gunstig reageren op behandeling met SSRIs hebben een lagere baseline LDAEP en komen overeen met de melanchole patiëntenpopulatie(25, 38). Deze bevinding door Fitzgerald et al is ook in overeenstemming met het significante verschil in ziekte-ernst tussen de twee groepen, zoals die weergegeven wordt door middel van de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). De niet-melanchole groep had minder ernstige symptomen en dus een lagere score op de MADRS dan de melanchole groep. Dit verschil is waarschijnlijk te wijten aan betere respons op hun antidepressieve medicatie(38).

Voorgaande vaststellingen lijken tegenstrijdig met de gekende en aanvaarde modellen van depressie die een serotonerge hypofunctie aangeven. Hoe dan ook beseffen we heden dat bij (melancholische) depressie meer dan één neurotransmittersysteem aan de basis van het ziekteproces ligt(37). Het is ook mogelijk dat sommige patiënten met melanchole depressie een verhoogde serotonineconcentratie hebben, als gevolg van een poging tot compensatie voor afwijkingen in andere neurotransmittersystemen of afwijkingen in systemen waarmee de serotonerge neuronen een synaps maken. Zo kunnen er bijvoorbeeld veranderingen optreden in secundaire messenger systemen of GABA-neuronen bij patiënten met melanchole depressie(39, 40).

Vooraleer LDAEP gebruikt zou kunnen worden, dient nog achterhaald te worden welke klinico-demografische factoren een effect zouden kunnen hebben op de LDAEP. Een studie onderzocht de relatie van verschillende demografische en klinische variabelen bij majeure depressie. Roken bleek geassocieerd te zijn met een hogere LDAEP. Verder bleek het geslacht de meest significante variabele die de LDAEP beïnvloedt, waarbij vrouwen een lagere LDAEP bleken te hebben. Effect van burgerlijke status, leeftijd en ernst van depressie op LDAEP werden ook onderzocht. Leeftijd en ernst bleken op een genderspecifieke manier geassocieerd te zijn met de LDAEP.

De onderzoekers suggereerden bijgevolg dat LDAEP beïnvloed kan worden door geslacht, roken, leeftijd en huidige ziekte-ernst. Wanneer men LDAEP-meting zou gebruiken vooraleer een antidepressivum te kiezen, dient bij het bepalen van de cutoff rekening gehouden te worden met het geslacht, al of niet roken, leeftijd en ziekte-ernst. De toepassing hiervan in de klinische praktijk is nog niet onderzocht, er zijn bijgevolg geen richtlijnen gekend(26, 41).

Tot slot is de pilootstudie door Uhl et al waarbij de serotonerge activiteit gemeten werd tijdens de opvolging van suïcidale patiënten met als onderzoeksvraag of suïcidepogingen of patiënten die suïcidaal zijn veranderingen vertonen in de LDAEP, nog vermeldenswaardig. Dertien patiënten met een majeure unipolaire depressie die een suïcidepoging ondernomen hadden of actieve suïcidale plannen hadden, werden geïnccludeerd. LDAEP-meting en psychometrische testen werden afgenomen op dag 2, 5, 9 en 16 na de suïcidepoging of acute suïcidaliteit. Op dag 9 was de LDAEP significant hoger in vergelijking met dag 2 en dag 16. Een gelijkaardige tendens bleek voor dag 5. Instabiliteit van de centrale serotonerge functie wordt hieruit gesuggereerd, met een gereduceerde serotonerge activiteit ongeveer een week na de suïcidepoging. Deze studie heeft enkele beperkingen. De belangrijkste is de zeer kleine populatie ten gevolge van een rigoureuus inclusiebeleid, waardoor geen subgroepen bepaald konden worden. Het betreft dan ook slechts een pilootstudie. Psychofarmacologie kan de resultaten eveneens beïnvloed hebben. Omwille van ethische redenen werden alle soorten medicatie geaccepteerd bij deze groep van ernstig zieke patiënten. Ondanks de beperkingen, benadrukt deze studie het belang van en de actuele interesse voor neurobiologische parameters voor de evaluatie van suïcidaliteit(42).

Er zijn dus veelbelovende aanwijzingen voor het gebruik van baseline LDAEP-meting om de respons op zowel korte als lange termijn te voorspellen. Op die manier zou de baseline LDAEP een richtinggevend gegeven kunnen zijn voor het al of niet opstarten van een bepaald klasse van antidepressivum. De studies die LDAEP-meting in opvolging onderzochten gaven uiteenlopende resultaten. Voor deze indicatie zijn er enige aanwijzingen die potentieel nut aangeven, maar dit dient nog verder uitgeklaard te worden. Er zijn enige aanwijzingen waarvoor het gebruik van LDAEP van nut zou kunnen zijn als voorspeller van het optreden van SSRI-geïnduceerde seksuele disfunctie. De rol van LDAEP als parameter bij het inschatten van het risico op suïcidaliteit is reeds onderwerp van discussie, maar hierover is nog onvoldoende data beschikbaar.

Een minderheid van studies onderzocht het effect van enkele klinico-demografische factoren op de LDAEP. De mate waarin deze factoren invloed hebben op de LDAEP, zijn eveneens onderwerp voor verder onderzoek. Aan de hand van die gegevens zouden afkapwaarden voor gebruik in de praktijk bepaald kunnen worden. Aan de hand hiervan kan men dan beslissen voor het al of niet opstarten van een bepaald soort antidepressivum.

4 LDAEP en (gegeneraliseerde) angststoornis

Een aanvaarde hypothese in de psychiatrie is het veronderstelde dysfunctioneren van het serotoninerg neurotransmitter systeem, met als gevolg een verstoring van de exteroceptieve sensorische systemen bij gegeneraliseerde angststoornis. Het is duidelijk aangetoond dat verschillende antidepressiva zoals paroxetine, sertraline en escitalopram (SSRIs) een therapeutisch effect hebben bij gegeneraliseerde angststoornis. Wat erop wijst dat het serotonerg neurotransmittersysteem vast en zeker betrokken is bij deze psychopathologie(43). Primair sensorische gebieden, zoals de primaire auditieve cortex, worden zeer dicht geïnnerveerd door serotonerge vezels vertrekkende van de hersenstam. Er wordt verondersteld dat deze regio's hun fysiologie aanpassen naargelang de serotonerge activiteit en dus veranderingen teweegbrengen in de betrokken corticale gebieden. In lijn met dit gegeven zou LDAEP-meting dus een indicatie kunnen

geven van het functioneren van de exteroceptieve sensorische systemen. Helaas zijn er slechts enkele studies die de LDAEP bij gegeneraliseerde angststoornis bestudeerd hebben.

Senkowski et al onderzochten of een verstoorde corticale serotonerge neurotransmissie een rol speelt bij gegeneraliseerde angststoornis. Hiervoor includeerden ze enkel poliklinische patiënten zonder somatische aandoeningen. Exclusiecriteria waren de aanwezigheid van een andere psychiatrische ziekte (andere angststoornis dan gegeneraliseerde angststoornis, depressie, persoonlijkheidsstoornissen), inname van psychotrope medicatie, psychotherapie in de afgelopen 24 maanden en gehoorproblemen. Bij alle patiënten werd een urinetest afgenomen voor toxicologische screening, om zeker te zijn dat patiënten vrij waren van benzodiazepines, barbituraten of illegale drugs. Uiteindelijk werden 31 patiënten geïnccludeerd, alsook 245 gezonde controlepersonen. Ten opzichte van gezonde controlepersonen, vonden de onderzoekers bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis een significant verlaagde LDAEP. Dit is in overeenstemming met de huidige aanvaarde theorieën die aannemen dat het exteroceptief sensorisch systeem een afferente arm is in het angstcircuit(44). Deze afferente pathway wordt verondersteld om sensorische en situationele stimuli te beïnvloeden vanuit de primaire sensorische cortex, naar hogere corticale associatiegebieden en van daaruit naar de amygdala. Aan de hand van deze gegevens lijkt het dus dat de verstoring van het exteroceptieve sensorische systeem bij gegeneraliseerde angststoornis plaatsvindt ter hoogte van het eerste neocorticale gebied van de opstijgende auditieve pathway(45).

De lage LDAEP-waarden bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis is een indicatie voor een overactiviteit van dit regulerend mechanisme. Een toegenomen centrale serotonerge activiteit zou bescherming bieden voor sensorische overprikkeling, terwijl een toegenomen LDAEP wijst op afwezigheid van zulk 'beschermend' mechanisme. Serotonine heeft namelijk een homeostatische functie in het centrale zenuwstelsel en heeft een rol in het moduleren van excitabiliteit van neuronen. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de bevinding dat behandeling met SSRIs initieel de symptomen kan doen verergeren. Aan de hand van deze data kan echter niet besloten worden of de toegenomen serotonerge activiteit nu de oorzaak of het gevolg is van gegeneraliseerde angststoornis(44).

Of LDAEP bruikbaar is om te voorspellen of er respons op SSRIs optreedt, dient nog onderzocht te worden. Een enkele studie door Park et al vond reeds een aanwijzing dat bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis en een hogere baseline LDAEP, een gunstigere respons bleken te hebben op escitalopram in vergelijking met patiënten met een lagere LDAEP. Het nadeel van deze studie was echter de kleine populatie en dat patiënten met een comorbide depressie niet werden geëxcludeerd, tenzij ze boven de 18 scoorden op de Hamilton Depression Rating Scale(46).

Verscheidene antidepressiva met serotonerg effect zoals venlafaxine, duloxetine, paroxetine, sertraline en escitalopram zijn mogelijkheden voor de behandeling van depressie alsook van gegeneraliseerde angststoornis. Depressie en gegeneraliseerde angststoornis zijn op een bepaalde manier vermoedelijk gelijkaardig, waarschijnlijk biologisch maar zeker fenomenologisch. Tot 80% van de patiënten met gegeneraliseerde angststoornis ontwikkelen gedurende hun leven een comorbide stemmingsstoornis. Bovendien hebben patiënten met depressie en met gegeneraliseerde angststoornis als gezamenlijk kenmerk een voorbeschiktheid voor een neurotische persoonlijkheid(47, 48).

Mogelijks zou de baseline LDAEP-meting dus ook gebruikt kunnen worden als voorspeller van therapeutische respons bij een patiënt met gegeneraliseerde angststoornis. De literatuur hierover is echter nog zeer beperkt.

5 LDAEP en bipolaire stoornis

Een gekend en belangrijk aandachtspunt bij patiënten met bipolaire stoornis, is de zogenaamde 'affective switch' die kan optreden wanneer zij behandeld worden met serotonerge medicatie. De affective switch is het fenomeen waarbij patiënten met bipolaire stoornis van een ernstig depressieve gemoedstoestand kunnen omslaan naar een manische of hypomane status en omgekeerd. Symptomen zoals een depressieve gemoedstoestand, insomnie, paranoïde ideaties, angst en wisselende eetlust zijn tevens veelvoorkomende symptomen bij diverse psychiatrische aandoeningen, maar affective switch is een uniek en kenmerkend symptoom van bipolaire stoornis. Serotonerge antidepressiva kunnen een affective switch induceren, daarenboven hebben antidepressiva in verschillende mate invloed op het serotonerg systeem en bijgevolg dus ook een verschillende potentie tot het induceren van een affective switch. Dit impliceert dat het serotonerg systeem in belangrijke mate bijdraagt aan de neurobiologische pathofysiologie van bipolaire stoornis(49).

Interessant is de rapportage door Lee et al van twee patiënten met majeure depressie die in een manisch toestandsbeeld terechtkwamen, kort na behandeling met een SSRI. Deze patiënten hadden een enorm hoge LDAEP. Het is aannemelijk dat persisterende, ernstig verlaagde serotonerge activiteit (weergegeven door een aberrant hoge LDAEP) de serotonine receptoren supersensitief maakt en opreguleert. Toediening van een SSRI (of SNRI) in een dergelijke status kan een explosieve toename van de centrale serotonerge activiteit teweegbrengen met als gevolg een affective switch naar manische toestand(50).

In 2010 werd LDAEP voor het eerst als mogelijke biologische marker genoemd bij bipolaire stoornissen. Park et al gebruikten hiervoor patiëntengroepen met majeure depressie, bipolaire stoornis, schizofrenie, paniekstoornis, post-traumatische stressstoornis en gegeneraliseerde angststoornis. Hierbij kwamen ze tot de conclusie dat de LDAEP significant lager was bij de controlegroep ten opzichte van patiënten met bipolaire stoornis. De onderzoekers vonden geen significant verschil tussen de controlegroep en de patiënten met de andere voornoemde psychopathologie. Het lijkt er dus op dat bipolaire stoornis gepaard gaat met een verhoogde serotonerge activiteit. Deze studie had echter wel meerdere beperkingen. Zo werd de LDAEP gemeten bij reeds behandelde patiënten. Stemningsstabilisatoren en antipsychotica hebben mogelijks een effect op de LDAEP. Verder werd geen onderscheid gemaakt tussen de fases in het ziekteverloop. De gemiddelde LDAEP werd berekend voor alle metingen, zowel bij patiënten in manische fase, depressieve fase als euthyme fase(51).

Lee et al hielden wel rekening met de fase in het ziekteverloop en ontdekten dat de LDAEP verschilde naargelang de gemoedstoestand waarin de patiënt verkeerde. De LDAEP was het hoogst bij euthyme patiënten, daarna volgden patiënten in depressie fase. Ze was het laagst bij patiënten in de manische fase. Patiënten met bipolaire stoornis met psychotische kenmerken vertoonden lagere LDAEP in vergelijking met patiënten met bipolaire stoornis zonder psychotische kenmerken. Het is aannemelijk dat een zwakke LDAEP correleert met de ernst van de symptomen of psychotische neiging bij bipolaire stoornis.

Bovendien bleek dat de scores van de Beck Depression Inventory en Hamilton Depression Rating Scale omgekeerd evenredig gecorreleerd waren aan de grootte van LDAEP in depressieve toestand. Dit impliceert dat de LDAEP afneemt bij toename van depressieve symptomen. Hiermee werd duidelijk dat de verschillende ziektefasen bij bipolaire stoornis gepaard gaan met verschillende LDAEP groottes en dit wijst dus op een verschillende pathofysiologische achtergrond bij deze subgroepen(52). Helaas werd in deze studie ook geen rekening gehouden met het al of niet

gebruiken van psychotrope medicatie, ondanks het gekende gegeven dat chronische toediening (na ongeveer 3 weken) van sertraline leidde tot een significante reductie in de LDAEP. Waarschijnlijk is de LDAEP meer gevoelig voor chronische veranderingen dan voor acute, kortdurende veranderingen in serotonerge neurotransmissie(33).

Toepassen van baseline LDAEP-meting zou een voorspeller kunnen zijn voor succesvolle profylactische behandeling met lithium. Juckel et al integreerden 30 patiënten met unipolaire en bipolaire affectieve stoornis in hun studie. De baseline LDAEP was significant hoger bij patiënten met een gunstige respons op lithiumbehandeling, in vergelijking met de patiënten die geen respons vertoonden. Deze bevindingen geven aan dat een lagere baseline serotonerge activiteit geassocieerd is met een gunstigere behandelingsrespons op lithium en dat LDAEP op die manier gebruikt zou kunnen worden om klinische respons, of te verwachten respons, op te volgen bij patiënten behandeld met lithium. Hier kunnen echter ook geen definitieve conclusies getrokken worden, omdat er slechts een kleine patiëntenpopulatie werd bestudeerd en zowel patiënten met unipolaire depressie als bipolaire stoornis werden geïncludeerd(53, 54).

Een andere onderzoeksgroep heeft de LDAEP gemeten bij 28 patiënten met euthyme affectieve psychose, die allen al minstens 5 jaar lang in behandeling waren met lithium. Deze populatie werden onderverdeeld in twee subgroepen (responders en non-responders), gebaseerd op het feit of ze de afgelopen 5 jaar gehospitaliseerd zijn geweest (zijnde de non-responders) ten gevolge van herval onder lithiumtherapie. De bevindingen toonden aan dat de LDAEP hoger was bij responders ten opzichte van non-responders(55). Nog een andere studie includeerde 34 klinisch stabiele patiënten met affectieve psychose die minstens 3 jaar in behandeling waren met lithium en kwam tot dezelfde bevinding, namelijk dat de LDAEP hoger bleek bij responders ten opzichte van non-responders(56). De auteurs van beide studies veronderstelden dat patiënten met een lage serotonerge activiteit die reageren op lithium gekarakteriseerd worden door een hoge LDAEP. Deze onderzoeksresultaten liggen in de lijn van de bevindingen uit andere studies zoals bovenstaand beschreven.

We kunnen aan de hand van de beschreven literatuur ervan uitgaan dat de toepassing van LDAEP meting bij bipolaire stoornis meerdere voordelen zou kunnen opleveren bij het maken van inschattingen in de klinische praktijk.

Ten eerste, zou die toepassing gebruikt kunnen worden om patiënten te behoeden voor het doormaken van een affective switch, wat een belangrijke en invaliderende bijwerking is van behandeling met serotonerge antidepressiva in depressieve gemoedstoestand bij bipolaire stoornis. De aanwijzingen voor deze toepassing zijn echter slechts gebaseerd op een rapportage van twee gevallen. Verder onderzoek naar deze mogelijke toepassing zou een grote meerwaarde betekenen bij de beslissing voor het al of niet opstarten van een antidepressivum.

Ten tweede, zou de LDAEP een aanvulling kunnen zijn op de klinische inschatting van de ziekte-ernst. Zoals bovenstaand beschreven, is de ziekte-ernst omgekeerd evenredig met de LDAEP. Tot slot zou LDAEP een predictor kunnen zijn voor al of niet gunstige respons op lithiumprofylaxe, daar een hoge LDAEP geassocieerd is met een gunstige respons op lithium. Dit zijn allemaal veelbelovende aanwijzingen, doch ook hier dient verder onderzoek de klinische waarde ervan nog verder te exploreren.

6 LDAEP en schizofrenie

Schizofrenie wordt algemeen aanzien als een aandoening die ernstige verstoringen teweegbrengt op vlak van cognitie, gemoed, realiteitszin en sociaal functioneren. Initieel focuste men bij neurofysiologisch onderzoek op de rol van dopamine. Atypische antipsychotica hebben een

belangrijke invloed op het serotonerg systeem. Naast dopamine, kunnen andere neurotransmitters, zoals serotonine, eveneens bijdragen aan de etiologie van schizofrenie. Hierdoor heeft het serotonerg systeem in kader van schizofrenie meer aandacht gekregen in de neurowetenschappen de laatste jaren(57, 58). Het serotonerg systeem speelt zonder twijfel een belangrijke rol in de pathofysiologie van schizofrenie. Er bestaan reeds meerdere studies die aantonen dat serotonine een inhiberende werking heeft op het dopaminerg systeem in de frontale cortex en op die manier een rol speelt in de mesolimbische-mesocorticale pathway van het dopaminerge systeem(59).

De betrokkenheid van het serotonerge neurotransmittersysteem vloeit daarenboven ook direct voort uit het gegeven dat antidepressiva en atypische antipsychotica, die werken via het serotonerge systeem, een merkbare potentie hebben voor behandeling van de negatieve symptomen gepaard met schizofrenie. Met andere woorden, het is vrij duidelijk dat het serotonerg systeem een sleutelcomponent is in de pathogenese van negatieve symptomen bij schizofrenie(60).

Neuroanatomische correlaten in de vorm van kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen in hersenstructuren werden beschreven bij schizofrenie. Het is echter veel moeilijker om veranderingen in de werking van neurotransmitters, en voornamelijk van serotonine, te meten bij mensen. Bijgevolg blijft het tot op heden onduidelijk of toegenomen serotonerge activiteit bij schizofrenie geïnterpreteerd mag worden als een indicator voor de kwetsbaarheid op de ontwikkeling van schizofrenie of voor ziekteprogressie. Derhalve rees de idee of de LDAEP ook hier gebruikt kan worden als een waardevolle maat voor de centrale serotonerge activiteit.

Gudlowski et al onderzochten de LDAEP bij 60 patiënten met een risicoprofiel voor de ontwikkeling van schizofrenie, namelijk bij personen met karakteristieke prodromale symptomen. Het onderzoek bevatte 34 patiënten die een eerste episode doormaakten, 28 patiënten met een chronisch verloop en 57 gezonde controlepersonen.

Ten opzichte van gezonde individuen werd een significant zwakkere LDAEP gevonden bij de prodromale, eerste episode en chronische groep. Dit geeft aan dat een hoge serotonerge activiteit aanwezig is bij alle fases van schizofrenie. Er werden geen verschillen gevonden tussen de verschillende groepen van prodromale tot chronische schizofrenie. Noch hadden factoren zoals leeftijd, ziekte duur, leeftijd van aanvang, medicatiegebruik of positieve symptomen invloed op de LDAEP. De invloed van geslacht, namelijk hogere waarden voor vrouwen dan voor mannen, is gekend bij LDAEP-meting. Dit werd eerder aangehaald. Binnen de groep met schizofrenie vond men hier echter geen effect van geslacht op de LDAEP(61). Deze bevindingen liggen de in lijn van de studieresultaten van Juckel et al. De gevonden resultaten wijzen erop dat een hoge serotonerge activiteit reeds aanwezig is vóór het begin van het ziekteproces en dat ze niet toeneemt gedurende het ziekteverloop. Een zwakke LDAEP is dus eerder een indicator voor een aanwezige kwetsbaarheid voor schizofrenie, dan een indicator voor het volgen van ziekteprogressie(62, 63).

Bij deze studies werd echter geen rekening gehouden met de invloed van neuroleptica. Hun invloed kan dus niet uitgesloten worden. Ongeveer de helft van de patiënten kregen een behandeling met neuroleptica. Er werden wel indicaties gevonden dat gebruik van clozapine en olanzapine een verhoging gaf van de LDAEP. Desondanks was er geen significant verschil tussen behandelde en niet-behandelde patiënten. Prodromale patiënten en patiënten met een eerste episode kregen slechts kortdurend een lage dosis atypisch antipsychoticum, zodat het effect van antipsychotica op de LDAEP alleszins eerder verwaarloosbaar was(61).

Wyss et al onderzochten aan de hand van LDAEP de rol van serotonerge neurotransmissie voor de psychopathogenese van negatieve symptomen bij schizofrenie. De onderzoekers gingen ervan uit dat de LDAEP bij patiënten met predominante negatieve symptomen zou afwijken van die van patiënten met predominante positieve symptomen en die van gezonde controlepersonen. De resultaten van deze vrij recente studie brachten nieuwe kennis voor onderzoek in kader van schizofrenie voort. De onderzoekers kwamen namelijk tot twee opmerkenswaardige bevindingen.

Ten eerste, vertoonden patiënten met schizofrenie een significant hogere LDAEP in vergelijking met de controlegroep. Voorts zag men dat hoe hoger de LDAEP bij patiënten met schizofrenie, hoe meer uitgesproken de aanwezigheid van negatieve symptomen was.

Ten tweede, was enkel de verhoogde LDAEP in de rechter hemisfeer geassocieerd met meer uitgesproken negatieve symptomen, wat de lateralisatie van hersenfuncties en -activiteit benadrukt bij schizofrenie(60).

In tegenstelling tot voorgaande onderzoeken constateerden Wyss et al dat patiënten met schizofrenie een lagere LDAEP hadden in vergelijking met de controlegroep. Die voorgaande studies waren echter niet opgesteld om LDAEP-verschillen te bepalen tussen positieve en negatieve symptomen. Deze tegenstrijdige resultaten kunnen ook te wijten zijn aan verschillen in methodologie, zoals invloed van geslacht, intensiteit van de auditieve stimuli en andere technische aspecten betreffende LDAEP-meting(51, 61-63).

We kunnen concluderen dat er reeds aanwijzingen zijn dat LDAEP mogelijk een bijdrage zou kunnen leveren voor het inschatten van de ziekte-ernst bij patiënten met negatieve symptomen. De resultaten zijn echter tegenstrijdig en er zijn onvoldoende andere beschikbare data om te kunnen stellen dat LDAEP mogelijk een rol zou kunnen spelen in de kliniek van schizofrenie.

7 Beperkingen van LDAEP

Verschillende methoden werden in het verleden gebruikt om de auditory evoked potentials te bepalen, hoofdzakelijk 'dipole source analysis' (DSA) en een 'single-electrode' methode (oftewel Cz electrode). Deze methoden zijn niet gelijkwaardig om de LDAEP te kunnen bepalen. Bij de single-electrode methode worden de N1 en P2 piek bepaald ter hoogte van de Cz-electrode met een gemiddelde referentie aan de mastoïd. Deze techniek kent enkele nadelen.

Ten eerste kan door middel van deze techniek niet exact bepaald worden waar de bron van activiteit zich in het onderliggende hersengebied bevindt, ten gevolge van het superpositie-effect en de slechte conductantie van de schedel.

Ten tweede kan met deze methode geen onderscheid gemaakt worden tussen de primaire en secundaire auditieve cortex. Dit onderscheid is wel van belang daar de serotonineconcentratie het hoogst is in de primair sensorische gebieden(12). Het voordeel van DSA, waarbij meerdere meetpunten nodig zijn, is dat hierbij wel een onderscheid gemaakt kan worden door middel van wiskundige algoritmes waardoor bij benadering onafhankelijke analyse van de primaire auditieve cortex mogelijk is. Het meest toegepaste dipoolmodel voor de N1/P2 component gebruikt twee dipolen in elke hemisfeer. De ene dipool weerspiegelt de primaire auditieve cortex en de andere dipool de secundaire auditieve cortex(27).

In een studie door Hagenmüller et al werd voor het eerst nagegaan of deze twee methoden wel degelijk gelijkwaardig waren voor LDAEP-meting. De onderzoeksgroep vond dat DSA en de 'single-electrode' methode tot duidelijk verschillende resultaten leiden. Het is dus twijfelachtig of LDAEP-studies, die verschillende methoden toepassen, met elkaar vergeleken kunnen worden. Tot op heden is dit wel altijd gebeurd. De methode waarmee de LDAEP bepaald wordt, moet dus altijd in rekening worden gebracht bij het interpreteren van de resultaten. Bijgevolg is het dus moeilijk om studies die een verschillende methode gebruikten te vergelijken, omdat hieruit volgende conclusies mogelijk zijn dubieus zijn(64).

De waarde van een nieuwe biomarker hangt af van zijn specificiteit. Dit is een theoretisch nadeel bij LDAEP-meting. We moeten ervan uitgaan dat de fasische vrijzetting van verschillende corticale neurotransmitters, zoals gamma-aminoboterzuur (GABA) of glutamaat, een intracorticale stroom

veroorzaakt na een auditieve stimulus. Deze stromen liggen aan de basis van de elektrische responsen die ter hoogte van de scalp gemeten worden. Het is dus vanzelfsprekend dat de corticale 'evoked potentials' gerelateerd zijn aan de fasische vrijzetting van corticale neurotransmitters. Echter, hoe meer globale activiteit van corticale neuronen, hoe meer invloed door neuromodulators zoals serotonine, dopamine, norepinefrine of acetylcholine er plaats vindt. Toch lijkt de invloed van deze drie laatste neurotransmitters geen reden tot twijfel voor de specificiteit van de LDAEP als een indicator van serotonerge neurotransmissie.

8 Conclusie en aanbevelingen

LDAEP zou een grote bijdrage kunnen leveren aan de klinische praktijk en aan verder wetenschappelijk onderzoek naar de neurofysiologie van diverse psychiatrische aandoeningen. Het is echter van vitaal belang dat iedere nieuwe toepassing eerst onderworpen wordt aan de gebruikelijke standaarden van kritisch en nauwkeuring wetenschappelijk onderzoek vooraleer het aanzien wordt als een geschikte klinische toepassing. Meer bepaald dienen eerst systematische reviews, langdurige follow-up studies en onafhankelijke replicatiestudies in een dubbelblinde en gerandomiseerde setting uitgevoerd te worden om dan het nut al of niet aan te tonen.

Bij dergelijke studies moet duidelijk aangegeven worden welke patiëntengroepen gebruikt werden, zodat de gevonden resultaten veralgemeend kunnen worden. Behandelingsresistente patiënten, patiënten met subtypes van unipolaire majeure depressie (vb. met melanchole kenmerken, met psychotische kenmerken) of patiënten met comorbiditeiten zijn niet representatief voor alle individuen met unipolaire majeure depressie. Dit om het belang aan te geven dat de karakteristieken van iedere patiënt, ongeacht hun psychiatrische aandoening, moeten in kaart gebracht worden en opgenomen in statistische modellen om hun effect uit te sluiten. Tot op heden is tevens nog niet onderzocht op welke manier de LDAEP verandert gedurende het ziekteverloop. De beschreven studies in dit literatuuronderzoek concludeerden bijna allemaal dat studies met grote patiëntenpopulaties dienen te gebeuren om de gevonden aanwijzingen te kunnen bevestigen.

Een moeilijkheid bij onderzoek naar de betrouwbaarheid van LDAEP-meting als indicator voor centrale serotonerge activiteit, is het gebrek aan een andere betrouwbare indicator voor serotonerge activiteit bij mensen en er dus geen vergelijkende studie kan gebeuren.

Nieuwe klinische biomarkers die niet bevattelijk zijn of niet geïntegreerd kunnen worden in de klinische praktijk zullen waarschijnlijk geen gewaardeerde functie krijgen in de toekomst, zelfs als empirisch onderzoek aantoont dat ze mogelijks nuttig zouden kunnen zijn.

Het enorme maatschappelijke belang betreffende volksgezondheid inzake teleurstellende respons op behandeling bij depressie en andere psychiatrische aandoeningen, schenken een enorm potentieel voor dergelijke - mogelijks succesvolle - methoden. Maar datzelfde belang brengt ook met zich mee dat men geneigd is dergelijke methoden reeds toe te passen in de klinische praktijk vooraleer ze valabel zijn.

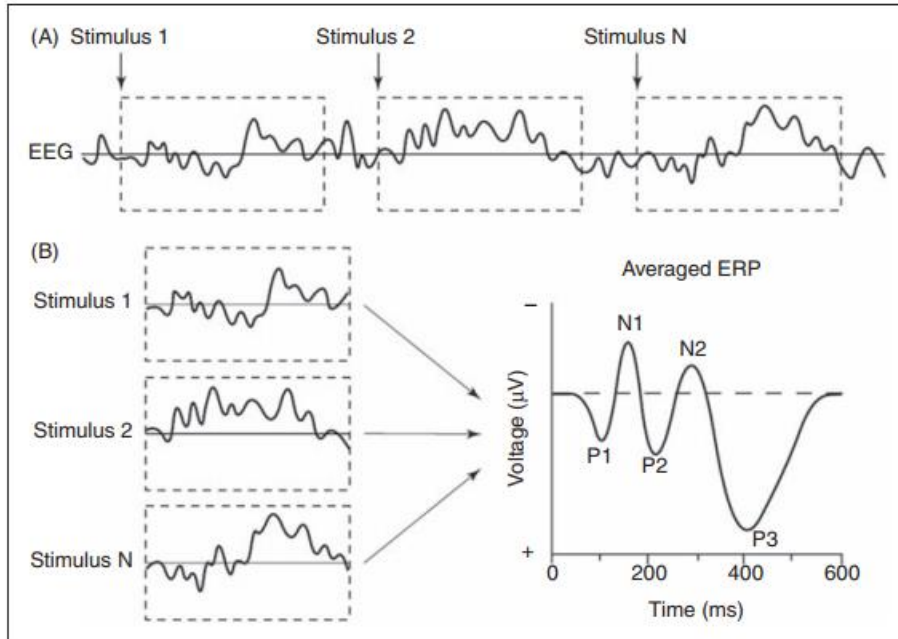
Het belang van verder en meer doorgedreven onderzoek naar de klinische toepassing van LDAEP komt voort uit de voordelen die het te bieden heeft, indien het een valabele biomarker zou blijken te zijn. Het zou een objectieve maat bieden en op die manier een waardevolle aanvulling zijn bij de cruciale en niet te vervangen klinische inschatting die clinici maken betreffende de farmacotherapeutische aanpak. Verder is LDAEP-meting een niet-invasief onderzoek, goedkoop, vrij eenvoudig en snel uit te voeren. Bijgevolg zou het gemakkelijk te implementeren zijn in de dagelijkse routine van de psychiatrische ziekenhuisafdeling of voor de ambulante psychiater.

De techniek zou vooral nuttig zijn voor patiënten die voor het eerst in aanraking komen met psychofarmaca. Patiënten met reeds een lange psychiatrische voorgeschiedenis hebben dikwijls een combinatie van meerdere psychofarmaca of hebben al dan niet geassocieerde comorbiditeiten. Een simpele LDAEP-meting lijkt voorlopig voor deze populatie nog ongeschikt.

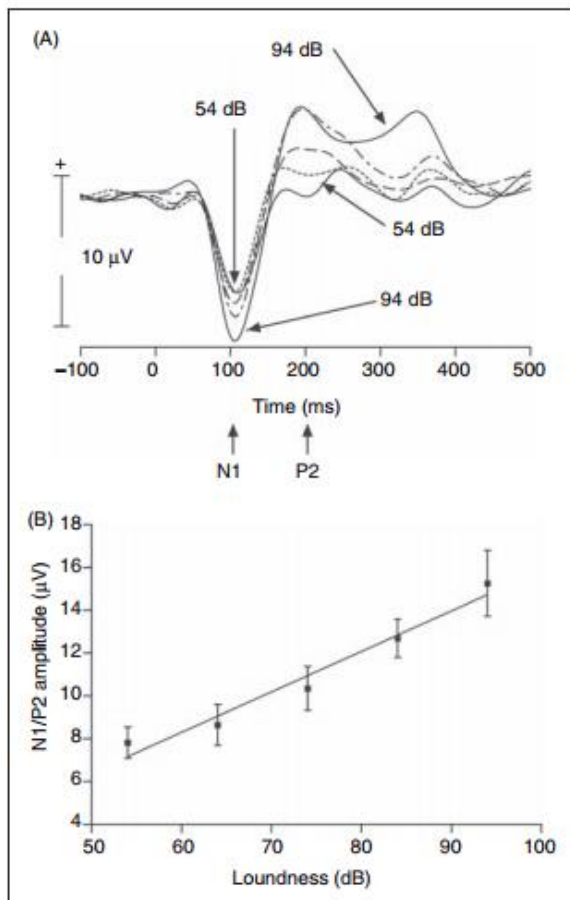
We kunnen dus aannemen dat er een relatie bestaat tussen de LDAEP en de centrale serotonerge activiteit. We moeten ons echter ervan vergewissen dat deze relatie niet zeer specifiek is. Het serotonerge neurotransmittersysteem is zeer complex en heterogeen. Vele neurotransmitters spelen interactief met andere neurochemische systemen een rol. Toch is de LDAEP-meting, in vergelijking met andere parameters - die niet besproken werden in deze literatuurstudie - heden de best gevalideerde en niet-invasieve methode voor centrale serotonerge neurotransmissie. Desalniettemin dient de waarde en validiteit ervan in de praktijk nog uitgebreid onderzocht te worden.

Het is daarom sterk aanbevolen om een doorgedreven onderzoeksprotocol rond LDAEP uit te werken, zodat de betekenis van LDAEP in de kliniek bepaald kan worden na 25 jaar speculaties. De meest beloftevolle praktische toepassing is de veronderstelde mogelijkheid tot differentiatie in de keuze van klasse antidepressivum bij depressie en mogelijk ook bij gegeneraliseerde angststoornis. LDAEP-meting geeft voor patiënten met bipolaire stoornis een indicatie van het risico op 'affective switch' tijdens een depressieve episode, respons op lithiumprofylaxis en inschatting van de ziekte-ernst. Gebruik van een betrouwbare parameter zou de psychiatrische kliniek vereenvoudigen, onnodige behandelingen vermijden en het lijden van de patiënt verminderen.

Bijlagen



Figuur 1: Illustratie van het principe achter ERP analyse(19)



Figuur 2: (A) Het plotten van de N1/P2 amplitude over de 'luidheid'. (B) De richtingscoëfficiënt van de gevormde trendlijn is de LDAEP.(19)

Referenties

1. National Research Council. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington: The National Academies Press; 2011
2. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015;8(3):117-8.
3. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of 'precision psychiatry'. *BMC Med* 2017;15(1):80.
4. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;379(9820):1045-55.
5. Jia Y, Zhu H, Leung SW. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in treating major depressive disorder: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2016;6:e010142.
6. Baskaran A, Milev R, McIntyre RS. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology* 2012;63(4):507-13.
7. O'Neill BV, Croft RJ, Nathan PJ. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as an in vivo biomarker of central serotonergic function in humans: rationale, evaluation and review of findings. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(5):355-70.
8. Hagenmuller F, Heekeren K, Meier M, Theodoridou A, Walitza S, Haker H, et al. The Loudness Dependence of Auditory Evoked Potentials (LDAEP) in individuals at risk for developing bipolar disorders and schizophrenia. *J Clin Neurophysiol* 2016;127(2):1342-50.
9. Key, Alexandra. *Human Auditory Processing: Insights from Cortical Event-related Potentials*. *AIMS Neuroscience* 2016;3:141-162.
10. Hegerl U, Gallinat J, Juckel G. Event-related potentials: Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J Affect Disord* 2001;62(1-2):93-100.
11. Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993;33(3):173-87.
12. Juckel G, Molnár M, Hegerl U, Csépe V, Karmos G. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity--first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry* 1997;41(12):1181-95.
13. Marken PA, Munro JS. Selecting a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: Clinically Important Distinguishing Features. *J Clin Psychiatry* 2000;2(6):205-10.
14. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997;58(15):12-8.
15. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):5-14.

16. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4(1):7-20.
17. Cowen P, Browning M. What had serotonin to do with depression? *World Psychiatry* 2015;14(2):158-60.
18. Lin SH, Lee LT, Yang YK. Serotonin and Mental Disorders: A Concise Review on Molecular Neuroimaging Evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2014;12(3):196-202.
19. Alhaj H, Wisniewski G, McAllister-Williams RH. The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: focus on depression and antidepressants. *J Psychopharmacol* 2011;25(9):1175-91.
20. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(12):1265-73.
21. Jaworska N, Blondeau C, Tessier P, Norris S, Fusee W, Blier P, et al. Response prediction to antidepressants using scalp and source-localized loudness dependence of auditory evoked potential (LDAEP) slopes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;44:100-7.
22. Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):337-40.
23. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological effects of the co-administration of escitalopram and bupropion on rat serotonin and norepinephrine neurons. *J Psychopharmacol* 2010;24(1):39-50.
24. Lee BH, Park YM, Lee SH, Shim M. Prediction of long-term treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) using scalp and source loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) analysis in patients with major depressive disorder. *Int J Mol Sci* 2015;16(3):6251-65.
25. Gallinat J, Bottlender R, Juckel G, Munke-Puchner A, Stotz G, Kuss HJ, et al. The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148(4):404-11.
26. Juckel G, Pogarell O, Augustin H, Mulert C, Muller-Siecheneder F, Frodl T, et al. 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. *J Clin Psychiatry* 2007;68(8):1206-12.
27. Mulert C, Juckel G, Augustin H, Hegerl U. Comparison between the analysis of the loudness dependency of the auditory N1/P2 component with LORETA and dipole source analysis in the prediction of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in major depression. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1566-72.
28. Lee TW, Yu Y, Chen TJ, Tsai SJ. Loudness dependence of the auditory evoked potential and response to antidepressants in Chinese patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(3):202-5.
29. Linka T, Sartory G, Wiltfang J, Müller B. Treatment effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on the intensity dependence of auditory ERP components in major depression. *Neuroscience Letters* 2009;463(1):26-30.

30. Guille V, Croft R, O'Neill B, Illic S, Phan K. An examination of acute changes in serotonergic neurotransmission using the loudness dependence measure of auditory cortex evoked activity: effects of citalopram, escitalopram and sertraline. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:231-41.
31. Oliva J, Leung S, Croft S, O'Neill B. The loudness dependence auditory evoked potential is insensitive to acute changes in serotonergic and noradrenergic neurotransmission. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:423-7.
32. Nathan PJ, Segrave R, Phan KL, O'Neill B, Croft RJ. 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. *Hum Psychopharmacol* 2006;21(1):47-52.
33. Simmons JG, Nathan PJ, Berger G, Allen NB. Chronic modulation of serotonergic neurotransmission with sertraline attenuates the loudness dependence of the auditory evoked potential in healthy participants. *Psychopharmacology* 2011;217(1):101-10.
34. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38(3):111-6.
35. Park YM. Relationship between SSRI-induced sexual dysfunction and central serotonergic activity based on the loudness dependence of auditory evoked potentials. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(3):551-5.
36. Pier MP, Hulstein W, Sabbe BG. Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *J Psychiatr Res* 2004;38(4):425-35.
37. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(2):94-105.
38. Fitzgerald PB, Mellow TB, Hoy KE, Segrave R, Cooper NR, Upton DJ, et al. A study of intensity dependence of the auditory evoked potential (IDAEP) in medicated melancholic and non-melancholic depression. *J Affect Disord* 2009;117(3):212-6.
39. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry* 2002;7(1):71-80.
40. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch General Psychiatry* 2004;61(7):705-13.
41. Min JA, Lee SH, Lee SY, Chae JH, Lee CU, Park YM, et al. Clinical characteristics associated with different strengths of loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2012;200(2-3):374-81.
42. Uhl I, Illes F, Grassnickel V, Echterhoff S, Norra C, Juckel G. 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* 2012;262:487-92.
43. Davidson JR. First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;2:25-31.

44. Senkowski D, Linden M, Zubragel D, Bar T, Gallinat J. Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53(4):304-14.
45. Charney DS, Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1996;10(3-4):419-46.
46. Park YM, Kim DW, Kim S, Im CH, Lee SH. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as a predictor of the response to escitalopram in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 2011;213(2-3):625-32.
47. Hettema JM. What is the genetic relationship between anxiety and depression? *American Journal of Medical Genetics* 2008;15(2):140-6.
48. Gorwood P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: an example of genetic pleiotropy? *Eur Psychiatry* 2004;19(1):27-33.
49. Salvatore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(11):1488-501.
50. Lee SH, Kim JH, Lee JH, Kim S, Park YM, Bae SM, et al. Aberrant Response of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in Two Patients with High N100 Amplitude Slope. *Korean J Psychopharmacol* 2008;19(6):341-7.
51. Park YM, Lee SH, Kim S, Bae SM. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder, and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(2):313-6.
52. Kyung-Sang L, Young-Min P, Seung-Hwan L. Serotonergic Dysfunction in Patients with Bipolar Disorder Assessed by the Loudness Dependence of the Auditory Evoked Potential. *Psychiatry Investigation* 2012;9(3):298-306.
53. Juckel G, Mavrogiorgou P, Bredemeier S, Gallinat J, Frodl T, Schulz C, et al. Loudness dependence of primary auditory-cortex-evoked activity as predictor of therapeutic outcome to prophylactic lithium treatment in affective disorders-a retrospective study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(2):46-51.
54. Sarah T, Pamela M, James P. Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2011;2(3):209-26.
55. Ulrich H, Hilde W, Bruno M-O. Intensity Dependence of Auditory Evoked Potentials and Clinical Response to Prophylactic Lithium Medication: A Replication Study. *Psychiatry Research* 1992;44:181-91.
56. Hegerl U, Ulrich G, Muller-Oerlinghausen B. Auditory evoked potentials and response to lithium prophylaxis. *Pharmacopsychiatry* 1987;20(5):213-6.
57. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999;46(10):1388-95.
58. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(2 Suppl):106S-155S.

59. Seo D, Patrick C, Kennealy P. Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggression and Violent Behavior* 2008;13(5):383-95.
60. Wyss C, Hitz K, Hengartner MP, Theodoridou A, Obermann C, Uhl I, et al. The loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with predominant schizophrenic negative symptoms. *PLOS ONE* 2013;8(7).
61. Gudlowski Y, Ozgurdal S, Witthaus H, Gallinat J, Hauser M, Winter C, et al. Serotonergic dysfunction in the prodromal, first-episode and chronic course of schizophrenia as assessed by the loudness dependence of auditory evoked activity. *Schizophr Res* 2009;109(1-3):141-7.
62. Juckel G, Gallinat J, Riedel M, Sokullu S, Schulz C, Moller HJ, et al. Serotonergic dysfunction in schizophrenia assessed by the loudness dependence measure of primary auditory cortex evoked activity. *Schizophr Res* 2003;64(2-3):115-24.
63. Juckel G, Gudlowski Y, Muller D, Ozgurdal S, Brune M, Gallinat J, et al. Loudness dependence of the auditory evoked N1/P2 component as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with schizophrenia-a replication study. *Psychiatry Res* 2008;158(1):79-82.
64. Hagenmuller F, Hitz K, Darvas F, Kawohl W. Determination of the loudness dependence of auditory evoked potentials: single-electrode estimation versus dipole source analysis. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(2):147-54.