

Fachbereich Psychologie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen  
Sektion der Universität Konstanz

---

# **Lokalisation fokaler langsamer neuromagnetischer Gehirnaktivität bei depressiven Patienten**

**Wissenschaftliche Arbeit  
zur Erlangung des akademischen Grades  
„Diplom Psychologe“**

vorgelegt von  
**Stephan Moratti**

---

Erstgutachterin: Frau Prof. Dr. Rockstroh

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Elbert

Konstanz, August 2001

## **DANK**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, ohne die das Zustandekommen der vorliegenden Arbeit unmöglich gewesen wäre:

Mein Dank gilt natürlich allen Patienten von Station 60 des Zentrums für Psychiatrie Reichenau, die sich bereit erklärt hatten, an der Untersuchung teilzunehmen. Ohne diese freiwillige Teilnahme wäre die vorliegende Arbeit nie zustande gekommen. Natürlich möchte ich auch allen Kontrollprobanden danken.

Frau Prof. Dr. Brigitte Rockstroh möchte ich für die Übernahme des Erstgutachtens, die Unterstützung und für die Betreuung dieser Arbeit danken. Herrn Prof. Dr. Thomas Elbert gilt ebenfalls mein Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Meinem Dank gilt zudem Herrn Dr. Schlie von Station 60 des Zentrums für Psychiatrie Reichenau, der sich trotz viel Arbeit auf Station die Zeit nahm, bei der Rekrutierung der Patienten zu helfen.

Herrn Dr. Christian Wienbruch möchte ich für die vielen Hilfestellungen und Anregungen auf technischer Seite und für die kritische Durchsicht dieser Arbeit danken. An dieser Stelle möchte ich ihm auch für die geduldige Ausbildung der letzten Jahre während meiner Arbeit in diesem Labor danken, die mir auf meinem weiteren Lebensweg sicherlich weiterhelfen wird.

In diesem Sinne möchte ich Herrn Dipl. Psych. Thorsten Fehr meinem Dank ausdrücken, der mir stets zur Seite stand und immer zu spannenden und anregenden Diskussionen bereit war. Ich möchte ihm auch für die Durchsicht dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

Hierbei möchte ich auch Dipl. Psych. Frau Johanna Kissler danken, die trotz eigenem Zeitdruck ihre Promotion fertig zu stellen, meine Arbeit kritisch sichtete, immer stets hilfsbereit war und besonders bei der Dokumentation der Patientendaten half.

In diesem Zuge muß ich natürlich auch allen Mitarbeitern des Labors danken, die immer hilfsbereit waren und auch für eine Menge Spaß sorgten.

Meiner Freundin Sandra möchte ich an dieser Stelle ebenfalls meinen Dank ausdrücken. Danke, daß du da bist.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mir das Studium ermöglichten, mich unentwegt unterstützten und mich immer wieder daran erinnerten, was wirklich wichtig ist.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	1
<b>1. EINFÜHRUNG</b> .....	2
1. 1. <b>Neurophysiologische Basis neuromagnetischer und neuro- elektrischer Felder sowie des spontanen MEG und EEG</b> .....	4
1. 2. <b>Kortiko-thalamo-kortikale Netzwerke bei der Modulation kortikaler Aktivitätsrhythmen</b> .....	7
1. 2. 1. Intrinsiche Eigenschaften thalamo-kortikaler Neurone.....	7
1. 2. 2. Reziproke Verschaltung thalamo-kortikaler und retikulär thalamischer Neurone und die Entstehung von „sleep spindles“.....	8
1. 2. 3. Langsame oszillatorische Aktivität des Kortex und Synchronisation der Aktivität in thalamischen Netzwerken.....	9
1. 2. 4. Mögliche Entstehungsmechanismen von K-Komplexen und poly- morpher langsamer Deltaaktivität im Schlaf-EEG.....	11
1. 2. 5. Zusammenfassung.....	13
1. 3. <b>Funktionale und strukturelle Deafferenzierung: vom Schlaf zur Neuropathologie</b> .....	13
1. 3. 1. Funktionale Deafferenzierung.....	14
1. 3. 2. Strukturelle Deafferenzierung.....	15
1. 3. 3. Zusammenfassung.....	16
1. 4. <b>Langsame neuroelektrische bzw. neuromagnetische Aktivität bei kognitiver Beanspruchung: eine funktionale Deafferenzierung ?</b> .....	17
1. 4. 1. Langsame Aktivität bei internen Aufmerksamkeitsprozessen.....	17
1. 4. 2. Langsame Aktivität bei Gedächtnisprozessen.....	19
1. 4. 3. Zusammenfassung.....	20

1. 5.	<b>Langsame neuroelektrische und neuromagnetische Aktivität bei psychiatrischen Erkrankungen</b> .....	20
1. 5. 1.	Schizophrenie und langsame neuroelektrische bzw. neuromagnetische Gehirnaktivität.....	21
1. 5. 2.	Depression und langsame neuroelektrische bzw. neuromagnetische Gehirnaktivität.....	23
1. 5. 3.	Veränderung des Spontan-EEG und MEG nach Elektrokrampftherapie (EKT).....	25
1. 5. 4.	Zusammenfassung.....	26
1. 6.	<b>Kortexareale und Depression: Herleitung der Hypothesen</b> .....	27
1. 6. 1.	Depressive Symptomatik und assoziierte Hirnareale.....	28
1. 6. 2.	Zusammenfassung.....	32
1. 6. 3.	Hypothesen der vorliegenden Studie.....	32
<b>2.</b>	<b>METHODEN</b> .....	33
2. 1.	<b>Probanden</b> .....	33
2. 1. 1.	Depressive Patienten.....	33
2. 1. 2.	Kontrollprobanden.....	35
2. 2.	<b>Durchführung der Untersuchung</b> .....	36
2. 3.	<b>Apparatur und Analyse der Daten</b> .....	37
2. 3. 1.	Datenaufzeichnung und Datenvorbereitung.....	37
2. 3. 2.	Quellenmodellierung.....	38
2. 3. 3.	Abhängige Variable Dipoldichte (DD).....	41
2. 3. 4.	Statistische Analyse.....	42
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	44
3. 1.	<b>Ausreißer in den Dipoldichten bei der Patientengruppe</b> .....	44
3. 2.	<b>Gruppenvergleich</b> .....	48
3. 2. 1.	Unterschiede der Gruppen im Deltaband.....	48
3. 2. 2.	Unterschiede der Gruppen im Thetaband.....	49

3. 3.	<b>Zusammenhang zwischen Dipoldichte und BDI-Werten</b> .....	51
3. 3. 1.	Zusammenhang zwischen präfrontaler Dipoldichte und BDI-Werten im Deltaband.....	51
3. 3. 2.	Zusammenhang zwischen präfrontalen und occipitalen Dipoldichten und BDI- Werten im Thetaband.....	52
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>53</b>
4. 1.	<b>Gruppenunterschiede in den Dipoldichten und neuro- pathologische Bedeutung</b> .....	<b>53</b>
4. 2.	<b>Regionale Unterschiede und deren mögliche Bedeutung</b> .....	<b>57</b>
4. 2. 1.	Mit Depression assoziierte Gehirnregionen und die Lokalisations- muster langsamer neuromagnetischer Aktivität bei depressiven Patienten der vorliegenden Studie.....	57
4. 2. 2.	„Class II“ Inhibition und ein möglicher Zusammenhang mit depressiver Symptomatik und neuropsychologischen Defiziten.....	58
4. 2. 3.	Anhebung von langsamer neuromagnetischer und neuroelektrischer Aktivität und depressive Symptomatik.....	61
4. 3.	<b>Fazit und Ausblick</b> .....	<b>65</b>
<b>5.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>67</b>
	<b>ANHANG</b> .....	<b>79</b>

## ZUSAMMENFASSUNG

Langsame fokale neuromagnetische bzw. neuroelektrische Aktivität wurde bisher mit neuropathologischen Erscheinungen in Zusammenhang gebracht. Bei schizophrenen Patienten wurde ebenfalls von einer Verlangsamung des Magnetencephalogramms (MEG)- bzw. Elektroencephalogramms (EEG) berichtet. Diese Frequenzcharakteristiken bei schizophrenen Patienten wurden ähnlich wie die langsame Aktivität bei neuropathologischen Erscheinungen mit strukturellen Veränderungen des Gehirns bzw. mit dysfunktionalem Gehirngewebe assoziiert.

Ziel dieser Studie war die Lokalisation fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität bei depressiven Patienten. Hierbei sollte die depressive Patientengruppe als psychiatrische Kontrollgruppe einer Schizophreniestudie dienen. Zu diesem Zweck wurde von 13 depressiven Patienten und neun gesunden Kontrollprobanden ein fünfminütiges Spontan-MEG abgeleitet. Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde mit einer Selbstbeurteilungsskala (Beck Depression Inventory BDI) eingeschätzt. Die Daten wurden anschließend jeweils im Delta- und Thetaband (1-4Hz und 4-8Hz) einer Dipoldichte-Analyse unterworfen, um den Entstehungsort langsamer neuromagnetischer Aktivität zu schätzen. Hierbei wiesen die depressiven Patient im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden in präfrontalen Regionen weniger Generatoren von Delta- und Thetaaktivität auf (verminderte Dipoldichten). Im Thetaband zeigte sich ein Trend einer erhöhten Dipoldichte in occipitalen Regionen bei den depressiven Patienten. Im parameterfreien Vergleich jedoch konnte dieser Trend nicht mehr bestätigt werden. Die Dipoldichten in präfrontalen Regionen im Delta- und Thetaband sowie in occipitalen Regionen korrelierten nicht mit den BDI-Werten. Im Delta- und Thetaband zeigten die depressiven Patienten und die Kontrollprobanden keine Asymmetrien bezüglich der Dipoldichten.

Die Ergebnisse werden auf dem Hintergrund langsamer Aktivität bei schizophrenen Patienten und hirnphysiologischen Korrelaten depressiver Symptomatik diskutiert. Ferner wird aus Befunden zu Delta- und Thetaaktivität bei kognitiven Prozessen, neuropsychologischen Defiziten depressiver Patienten und langsamer Aktivität bei Elektrokrampftherapie ein Modell zur Erklärung verminderte Dipoldichten im langsamen Aktivitätsbereich bei depressiven Patienten vorgeschlagen. Möglicherweise repräsentiert das Ergebnis vorliegender Studie eine verminderte regionale Inhibitionsfähigkeit im präfrontalen Kortex bzw. in frontostriatalen neuronalen Schaltkreisen bei depressiven Patienten. Zur Überprüfung dieser Hypothese bedarf es jedoch weiterer Studien.

## 1. EINFÜHRUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Lokalisation fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität bei depressiven Patienten. Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Schizophreniestudie und sollte einen Beitrag zur Klärung der Spezifität der bei Schizophrenen gefundenen Ergebnisse liefern. Mit der in vorliegender Untersuchung verwendeten Lokalisationsmethode konnten bei schizophrenen Patienten Generatoren fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität in frontalen, temporalen und parietalen Kortexgebieten lokalisiert werden (Fehr et al., in press).

Schon in den 30'er Jahren war bekannt, daß ein verlangsamtes Elektroencephalogramm (EEG) mit Wellenmustern von einer Frequenz bis vier Hertz (Deltaband) seinen Ursprung in pathologischem Kortexgewebe hat (Walter, 1936). Langsame neuroelektrische Aktivität im EEG wurde bei einer Reihe von neuropathologischen Erkrankungen wie zerebralen Infarkten, Schädelhirntraumen, Tumoren, subduralen Hämatomen und degenerativen Erkrankungen beobachtet (siehe Überblick bei Lewine & Orisson, 1995b). Mit der Magnetencephalographie (MEG), welche durch die elektrische Aktivität des Gehirns induzierte Magnetfelder mißt, konnten die Ergebnisse aus den EEG-Studien repliziert werden. Zudem konnte mit geeigneten Modellen der Entstehungsort dieser langsamen Aktivität geschätzt und auf pathologisches Gewebe im Kortex zurückgeführt werden (siehe Überblick bei Lewine & Orisson, 1995a). Ein Vorteil dieser „Magnetic Source Imaging“ (MSI) ist, daß sie im Gegensatz zum EEG keinen elektrisch neutralen Referenzpunkt benötigt. Verschiedene Referenzmethoden beim EEG können unterschiedliche Ergebnisse liefern. Zudem wird das MEG nicht von verschiedenen elektrischen Leitfähigkeiten der unterschiedlichen Körpergewebe beeinflusst.

Die bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden beobachtete erhöhte Aktivität im Delta- und Thetaband (Frequenzbereich 0-4Hz und 4-8Hz) im EEG und MEG, führte zu der Annahme, daß diese Patienten ebenfalls dysfunktionales pathologisches Kortexgewebe aufweisen (Itil, Saletu & Davis, 1972; Clemetz, Sponheim, Iacono & Beiser, 1994; Winterer & Herrmann, 1995; Canive et al., 1996). Fehr et al. (in press) konnten den Entstehungsort dieser langsamen MEG-Aktivität bei Schizophrenen in frontalen, temporalen und parietalen Kortexgebieten lokalisieren.

Die vorliegende Arbeit soll mit der gleichen Lokalisationsmethode wie bei Fehr et al. (in press) den Entstehungsort fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität bei depressiven Patienten schätzen.

Im nun folgendem Einführungsteil soll die neurophysiologische Basis neuromagnetischer und neuroelektrischer Felder umrissen werden. Danach wird ein Einblick in die neurophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung langsamer Wellenmuster (z. B. polymorphe Deltaaktivität) gegeben. Da dieses Phänomen beim Nicht-REM-Schlaf am besten untersucht ist, wird ausführlich auf die Entstehung von Aktivitätsrhythmen in dieser Schlafphase eingegangen.

Hiernach soll eine Verbindung zwischen der im Nicht-REM Schlaf beobachteten Verlangsamung des EEG bzw. MEG und der langsamen Aktivität bei neuropathologischen Veränderungen hergestellt und ein möglicher gemeinsamer Mechanismus diskutiert werden.

Im darauffolgenden Kapitel werden Ergebnisse zu langsamer neuroelektrischer Aktivität bei kognitiven Prozessen dargestellt und ein neurophysiologischer Mechanismus vorgestellt, welcher möglicherweise dem der Modulation der Aktivitätsrhythmen beim Schlaf ähnelt.

Nachdem die Ergebnisse von Studien zu langsamer Aktivität bei psychiatrischen Patienten vorgestellt wurden, sollen die mit depressiver Symptomatik assoziierten Kortexareale diskutiert werden, um letztendlich die Hypothesen zu Lokalisationsmuster langsamer neuromagnetischer Aktivität bei depressiven Patienten herleiten zu können.

## **1. 1. Neurophysiologische Basis neuromagnetischer und neuroelektrischer Felder sowie des spontanen MEG und EEG.**

Das Magnetencephalogramm (MEG) wie auch das Elektroencephalogramm (EEG) sind Signale, welche die elektromagnetische Aktivität des cerebralen Kortex repräsentieren. Beim EEG werden durch Applikation von Elektroden direkt auf der Kopfoberfläche elektrische Potentialdifferenzen gemessen. Beim MEG messen Spulen feinste Magnetfelder auf der Schädeloberfläche. Es stellt sich die Frage, wie diese Potentialdifferenzen bzw. diese schwachen Magnetfelder zustande kommen.

Bei der Signalübertragung im Gehirn entstehen sogenannte postsynaptische Potentiale, welche von der Synapse entlang der Dendriten zum Soma eines Neurons propagieren und den Extrazellularraum negativieren (exzitatorisches postsynaptisches Potential) oder positivieren (inhibitorisches postsynaptisches Potential); je nachdem, ob eine synaptische Verbindung exzitatorisch oder inhibitorisch ist. Bei einer exzitatorischen Synapse zum Beispiel verändert sich die Durchlässigkeit der Membran im Dendrit dahingehend, daß  $\text{Na}^+$  Ionen durch die Membran wandern und somit eine extrazelluläre Negativierung bewirken. Die positiven  $\text{Na}^+$  Ladungen stoßen sich von anderen positiven Ionen im intrazellulären Raum ab (hauptsächlich  $\text{K}^+$  Ionen) und verursachen eine Wanderung positiver Ionen in Richtung Soma. Dieser intrazelluläre Stromfluß verursacht eine Akkumulation positiver Ladungen am Soma, welche bewirkt, daß positive Ladungen die Membran in die extrazelluläre Umgebung verlassen. Somit entsteht extrazellulär ein Ladungsungleichgewicht aus positiven Ladungen am Soma und negativen Ladungen an der postsynaptischen Membran. Dieses Ladungsungleichgewicht bewirkt den extrazellulären Stromfluß in Gegenrichtung des intrazellulären Stromflusses (Williamson & Kaufman, 1990). Der extrazelluläre und intrazelluläre Stromfluß erzeugen ein elektromagnetisches Feld, welches über Potentialdifferenzen auf der Kopfoberfläche mit dem EEG bzw. über magnetische Felder mit dem MEG abgeleitet werden kann (Speckmann & Elger, 1981; Lewine & Orrison, 1995a).

Natürlich wären die Signale eines einzelnen Neurons viel zu klein, um an der Schädeloberfläche gemessen werden zu können. Um nun ein meßbares neuromagnetisches bzw. neuroelektrisches Feld zu erhalten, muß eine relativ große kortikale Fläche simultan aktiv sein. Lopes da Silva (1996) schließt aus einer Reihe von Studien, daß die Art der Interkonnektivität (Rückkoppelungs- und Vorwärtskoppelungs-Schleifen, welche inhibitorische und exzitatorische Neurone enthalten; siehe hierzu Überblicksartikel von Lopes da Silva, 1996) der Neurone des Kortex eine simultane Aktivität vieler Nervenzellen zuläßt.

Dem Thalamus wird hierbei eine wichtige Rolle zugeschrieben (siehe unten). Eine makroskopische Messung neuromagnetischer und neuroelektrischer Felder ist demnach physiologisch möglich.

Wenn man das Spontan-MEG oder -EEG einer gesunden, wachen Person ableitet, dann wird diese Aktivität von rhythmischer Oszillation in einer Frequenz zwischen 8 und 13Hz dominiert (sog. Alpha-Rhythmus). Diese vorherrschende Frequenz kann sich aber je nach behavioralem Zustand ändern (z.B. Schlaf). Große Abweichungen im Wachzustand vom Alpha-Rhythmus, besonders eine Verschiebung der Hauptaktivität in niedrigere Frequenzen, werden als pathologisch eingestuft (Lewine & Orrison, 1995b). Hierauf wird weiter unten noch ausführlich eingegangen.

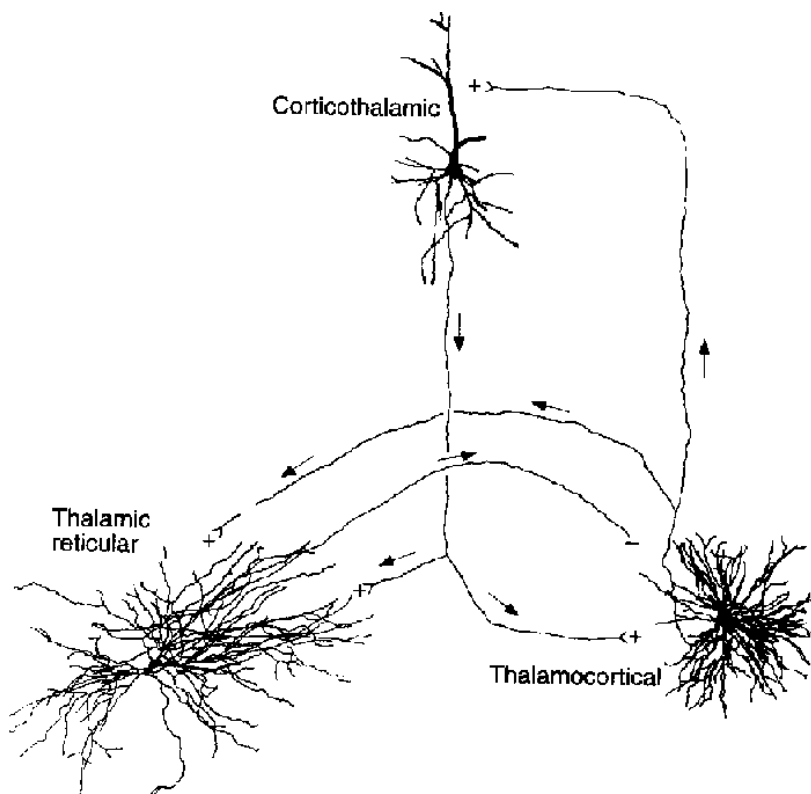
Somit müssen also relativ große Neuronenpopulationen simultan aktiv sein, um deren elektromagnetische Aktivität erfassen zu können. Wie oben schon kurz umrissen, ist eine kohärente, synchronisierte Aktivität durch die Interkonnektivität der Neurone im Kortex gewährleistet. Wie kommt es jedoch dazu, daß diese Aktivität durch synchrone Oszillationen charakterisiert ist?

Eine der am häufigsten diskutierten Theorien ist die sogenannte „facultative pacemaker theory“. Diese Theorie nimmt an, daß der Thalamus eine große Rolle bei der Modulation bestimmter kortikaler Aktivitätsrhythmen spielt. Thalamo-kortikale Relaykerne sollen zum einen Afferenzen zum Kortex und zum anderen Kollaterale zu inhibitorischen, thalamischen Interneuronen senden. Diese hemmen dann wiederum die Relaykerne. Auf Grund der Hemmung der Relaykerne erhalten aber auch die hemmenden Interneurone keinen Input mehr und es kommt wiederum zu einer Disinhibition der Relaykerne. Das Wechseln zwischen Inhibition und Disinhibition führt dann zu einem oszillatorischen Output des Thalamus zum Kortex (Andersen & Adersson, 1968; Lewine & Orrison, 1995b).

Neuere Studien über Aktivitätsrhythmen im Gehirn bei verschiedenen Schlafphasen ergeben ein etwas komplexeres Bild der Synchronisation kortikaler Aktivität, welche auch über weite Bereiche des Kortex geschehen kann (Steriade, 1999). Während die „facultative pacemaker“ Theorie den Einfluß des Thalamus über thalamo-kortikale Relayneurone betont, gehen neuere Modelle davon aus, daß vor allem nicht nur der Kortex synchronisiert wird, sondern daß er auch selbst über kortiko-thalamische Neurone thalamische Aktivität beeinflusst (Steriade, 1999). Zudem scheint es bestimmte langsame Rhythmen im 1-4Hz und <1Hz Bereich zu geben, welche nicht nur vom Thalamus, sondern auch vom Neokortex selbst generiert und durch intrakortikale Verbindungen synchronisiert werden (Amzica & Steriade, 1998).

Im Wesentlichen gehen diese neueren Modelle kortiko-thalamischer Netzwerke davon aus, daß ein kortikales Neuron, welches exzitatorische Afferenzen von einem thalamo-kortikalen Neuron erhält, selbst wieder exzitatorisch auf sein Erregungsneuron im Thalamus und auch auf andere thalamo-kortikale Neurone zurückprojiziert. Durch die Rückprojektion auf andere thalamo-kortikale Neurone als auf das Erregungsneuron selbst ist eine Ausbreitung oszillatorischer Aktivität auch über weite Bereiche des Kortex möglich (Steriade, 1999). Thalamo-kortikale und kortiko-thalamische Neurone gehen exzitatorische Verbindungen mit thalamisch-retikulären Neuronen ein, welche thalamo-kortikale Relayneuronen wiederum inhibieren (siehe Abb. 1.1). Dieses kortiko-thalamische Netzwerk wird durch Hirnstamm-, Zwischenhirn- und basalen Vorderhirnstrukturen moduliert (Steriade, 1999; siehe unten). Weiter unten wird dieses Zusammenspiel kortiko-thalamo-kortikaler Netzwerke bei der Entstehung von langsamen Wellen und „sleep spindles“ beim Nicht-REM-Schlaf genauer dargestellt.

In diesem Abschnitt wurde kurz erläutert, wie es aufgrund der elektrophysiologischen Vorgänge bei der synaptischen Übertragung zur Entstehung eines neuromagnetischen bzw. neuroelektrischen Feldes kommt und daß die Struktur des Neokortex und seine Verschaltung mit dem Thalamus es zulassen, daß viele Neurone auch über weite Bereiche des Kortex simultan aktiv sein können. Außerdem wurde die Rolle des Thalamus und seine Verschaltung mit dem Neokortex bei der Entstehung von synchroner, oszillierender Aktivität und dessen Modulierung durch Hirnstamm-, Zwischenhirn- und basalen Vorderhirnstrukturen umrissen.



**Abb. 1.1: Kortiko-thalamo-kortikale Netzwerke (aus Steriade, 1999).**

## **1. 2. Kortiko-thalamo-kortikale Netzwerke bei der Modulation kortikaler Aktivitätsrhythmen**

Im folgenden Abschnitt soll dargestellt werden, wie kortiko-thalamo-kortikale Netzwerke zur Entstehung bestimmter langsamer Rhythmen im Nicht-REM-Schlaf im MEG bzw. im EEG beitragen. Dabei spielen zum einen (a) bestimmte intrinsische Eigenschaften thalamo-kortikaler Neurone, (b) die reziproke Verschaltung dieser Neurone mit retikulären thalamischen Neuronen und (c) Verschaltungen dieser beiden thalamischen Zelltypen mit dem Kortex eine wichtige Rolle. Der Eigenschaft des Kortex, langsame oszillatorische Aktivität zu generieren und über weite Bereiche des Kortex zu synchronisieren, wird hierbei große Bedeutung zugeschrieben (Amzica & Steriade, 1998).

### *1. 2. 1. Intrinsische Eigenschaften thalamo-kortikaler Neurone*

Während des Nicht-REM-Schlafs erzeugen thalamo-kortikale Neurone rhythmische Entladungen von Aktionspotentialen in einer Frequenz von 0,5-4Hz (McCarley, Benoit & Barrionuevo, 1983). Die Erzeugung dieser oszillatorischen Aktivität basiert auf der Fähigkeit thalamo-kortikaler Neurone in einem hyperpolarisiertem Zustand von ca. -65 bis -70mV sogenannte „low threshold  $\text{Ca}^{2+}$  spikes“ zu generieren. Diese rhythmische Entladung von 0,5-4Hz (clock-like delta oscillation, (Amzica & Steriade, 1998)) geschieht im Wesentlichen auf der Grundlage von zwei Ionenströmen; dem „low threshold“  $\text{Ca}^{2+}$  Strom  $I_t$  und einem Kationenstrom  $I_h$ , der durch Hyperpolarisation des Neurons ausgelöst wird. Ist das Neuron in einem hyperpolarisiertem Zustand von mehr als -65mV, dann wird  $I_h$  aktiv, welches das Neuron auf ca. -65mV depolarisiert. Damit wird nun der „low threshold“  $\text{Ca}^{2+}$  Strom  $I_t$  aktiviert, welches das Neuron weiter auf ca. -55mV depolarisiert und zur Generierung von Aktionspotentialen führt ( $\text{K}^+$  und  $\text{Na}^+$  assoziiert). Im depolarisiertem Zustand wird nun  $I_h$  ausgeschaltet und der depolarisierende Teil dieses Stroms fällt weg. Zudem kommt es durch die Inaktivierung des  $\text{Ca}^{2+}$  Stroms  $I_t$  sogar zu einer weiteren Hyperpolarisation weit unter -65mV, welches wiederum  $I_h$  aktiviert. Es kommt wegen  $I_h$  zur erneuten Depolarisation auf ca. -65mV, welches wiederum den „low threshold“  $\text{Ca}^{2+}$  Strom  $I_t$  aktiviert, welcher das Membranpotential auf ca. -55mV anhebt. Wieder wird eine Folge von Aktionspotentialen ausgelöst und wieder fällt  $I_h$  weg und der  $\text{Ca}^{2+}$  Strom  $I_t$  wird inaktiviert. Eine erneute Hyperpolarisation auf weit unter -65mV geschieht. Der Zyklus beginnt erneut (McCormick & Bal, 1997). Ist also das thalamo-kortikale Neuron in einem hyperpolarisiertem Zustand, dann

feuert es rhythmisch auf Grund des gerade beschriebene Mechanismus in einem Frequenzbereich von 0,5-4Hz. Wird dieses Neuron nun tonisch auf ca. -55 mV depolarisiert, dann verläßt es den oben beschriebenen Aktivitätsmodus und wechselt in einen tonischen „single spike“ Modus (McCormick & Bal, 1997).

Die Fähigkeit thalamo-kortikaler Neurone je nach dauerhafter Inhibition (Hyperpolarisation) oder Erregung (Depolarisation) in den einen oder anderen Aktivitätsmodus zu wechseln ist für den Übergang vom Schlaf zum Wachzustand von großer Bedeutung; dazu aber weiter unten mehr. Zunächst soll die reziproke Verschaltung thalamo-kortikaler und retikulär thalamischer Zellen dargestellt werden.

### *1. 2. 2. Reziproke Verschaltung thalamo-kortikaler und retikulär thalamischer Neurone und die Entstehung von „sleep spindles“*

Retikulär thalamische Neurone gehen intensive Verbindungen mit thalamo-kortikalen Neuronen ein (Pinault, Bourassa & Deschenes, 1995). Wie weiter oben schon erwähnt, sind die Verbindungen reziprok. Das thalamo-kortikale Neuron erhält eine inhibitorische Afferenz von retikulär thalamischen Neuronen (Steriade, 1999). Wie im obigen Abschnitt gerade dargestellt, ist dieser inhibitorische Input wichtig für die Generierung von oszillatorischer Aktivität des thalamo-kortikalen Neuron, wie sie im Nicht-REM-Schlaf beobachtbar ist (clock-like delta oscillation, (Amzica & Steriade, 1998)). Das thalamo-kortikale Neuron hingegen sendet exzitatorische Afferenzen zu dem retikulär thalamischen Neuron zurück und erzeugt hier ein postsynaptisches exzitatorisches Potential. Diese Erregung des retikulär thalamischen Neuron führt wiederum zu einer Inhibition des thalamo-kortikalen Neurons.

Die in Nicht-REM-Schlafphasen beobachteten „spindle waves“ von einer Frequenz zwischen 7 und 14Hz sind sehr wahrscheinlich das Produkt dieser retikulär thalamischen - thalamo-kortikalen Interaktion. Dieser Schluß wurde aus folgenden Beobachtungen gezogen: (a) Trennt man retikulär-thalamische von thalamo-kortikalen Neuronen, so generieren die thalamo-kortikalen Neurone keine „spindle waves“ mehr (Steriade, Deschenes, Domich & Mulle, 1985). (b) Die exzitatorischen Afferenzen auf retikulär thalamischen Neuronen bilden exzitatorische postsynaptische Potentiale aus, die sich auf den Entladungsmodus von thalamo-kortikalen Neuronen im Zustand der Hyperpolarisation (vgl. oben) zurückführen lassen; somit also thalamo-kortikalen Ursprungs sind (Mulle, Madariage & Deschenes, 1986). Entlädt sich nun ein retikulär thalamisches Neuron, so führt dies zu einem inhibitorischen postsynaptischen Potential im thalamo-kortikalen Neuron. Dies führt dort zu einem „low

threshold  $\text{Ca}^{2+}$  spike“ und einer Entladung von Aktionspotentialen (vgl. oben). Diese erregen nun wiederum das retikulär thalamische Neuron. Die Laufzeit in dieser reziproken Verschaltung soll den Frequenzbereich von rhythmischer Aktivität der „spindle waves“ begründen (McCormick & Bal, 1997). Somit sind zum einen die intrinsischen Merkmale thalamo-kortikaler Neurone (auch der retikulär thalamischen Neurone, hier aber vereinfachend nicht ausgeführt) und zum anderen die reziproke Verschaltung mit retikulär thalamischen Neuronen für die Generierung von sogenannten „spindle waves“ während Nicht-REM-Schlafphasen verantwortlich.

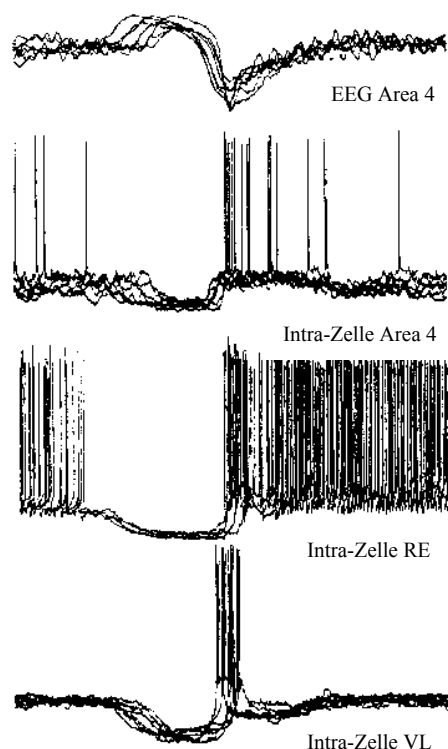
### *1. 2. 3. Langsame oszillatorische Aktivität des Kortex und Synchronisation der Aktivität in thalamischen Netzwerken*

In Nicht-REM-Schlafphasen wurde eine langsame, oszillatorische Aktivität ( $< 1\text{Hz}$ ) des Kortex beobachtet, die im Kortex selbst entsteht. Diese langsame Aktivität bleibt selbst bei massiven thalamischen Läsionen erhalten und seine Synchronisation über weite Kortexbereiche wird erst durch Blockierung intrakortikaler Verbindungen aufgehoben (Steriade, Nunez & Amzica, 1993a; Steriade, Nunez & Amzica, 1993b; Amzica & Steriade, 1998). Diese langsame Oszillation setzt sich aus zwei Phasen zusammen. Die Anfangsphase zeigt sich in einer Hyperpolarisation der kortikalen Neurone, welche sich im Tiefen-EEG als Positivierung und im Oberflächen-EEG als Negativierung des Feldpotentials äußert. In der darauffolgenden Phase geschieht eine Negativierung des Tiefen-EEG bzw. eine Positivierung des Oberflächen-EEG, was mit einer Depolarisation der kortikalen Neurone assoziiert ist (Steriade, 1997).

Gleichzeitige intrazelluläre Ableitungen thalamo-kortikaler, retikulär thalamischer und kortikaler Neurone sowie des Oberflächen-EEG geben einen Einblick in die Funktion der gerade beschriebenen langsamen, kortikalen Oszillation ( $< 1\text{Hz}$ ). Da thalamo-kortikale Neurone nur sehr wenig untereinander verschaltet sind (Jones, 1985), können die intrinsisch erzeugten Deltarhythmen (vgl. oben clock-like delta oscillation) sich im Thalamus selbst nicht synchronisieren und so nicht durch Projektion zum Kortex zur kohärenter Deltaaktivität (0,5-4Hz) beitragen, welche im EEG bzw. MEG sichtbar wäre. Dies gilt auch für die Synchronisierung der „spindle waves“ (7-14Hz), die durch die Interaktion retikulär thalamischer und thalamo-kortikaler Neurone zustande kommen. Somit müßte es noch einen „Synchronisator“ außerhalb des Thalamus geben (Amzica & Steriade, 1998).

Diese extrathalamische „Synchronisatorfunktion“ wird der oben beschriebenen langsamen kortikalen Oszillation ( $< 1\text{Hz}$ ) zugeschrieben. Sie wird nicht nur mit der Synchronisation der thalamo-kortikalen Deltaaktivität (clock-like delta oscillation) und der „spindle waves“ in Verbindung gebracht, sondern kann diese thalamischen Rhythmen auch auslösen (Triggerfunktion) (Contreras & Steriade, 1995; Contreras & Steriade, 1996).

Contreras und Steriade (1995) konnten in einer Untersuchung der Dynamik thalamo-kortikaler, retikulär thalamischer und kortikaler Neurone zeigen, daß eine Hyperpolarisation der kortikalen Neurone (im Tiefen-EEG als Positivierung sichtbar), welche relativ lange andauert (0,4 – 0,8s), ebenfalls eine Hyperpolarisation retikulär thalamischer und thalamo-kortikaler Neurone induziert (siehe Abb. 1.2). Da die langsame kortikale Oszillation ( $< 1\text{Hz}$ ) in tiefen Schlafphasen in weiten Bereichen des Kortex über intrakortikale Verbindungen synchronisiert ist, geschieht die Induktion einer lange anhaltenden Hyperpolarisation synchron in weiten Bereichen des Thalamus (Contreras & Steriade, 1996; Amzica & Steriade, 1998). Somit befindet sich während der langen Hyperpolarisation thalamischer und kortikaler Neurone das Gehirn in einer Art deafferenziertem Zustand, indem äußere Reize den Aktivitätsmodus des Gehirns nicht verändern können. Reizverarbeitung oder kognitive Prozesse werden somit unterdrückt (Steriade, 1997).



**Abb. 1.2: Langsame oszillatorische Aktivität des Kortex im Tiefen-EEG, intrazelluläre Ableitung aus dem selben Gebiet des Tiefen-EEG, intrazelluläre Ableitung aus einem retikulär thalamischen Neuron (RE) und intrazelluläre Ableitung aus einem thalamo-kortikalen Neuron (VL = Nucleus ventro lateralis). Man beachte die zeitgleiche Hyperpolarisation der drei intrazellulär abgeleiteten Neurone sowie die Positivierung des Tiefen-EEG (aus Steriade, 1997).**

Dieser „Stillhaltephase“ des kortiko-thalamo-kortikalen Netzwerkes folgt eine Depolarisationsphase der langsamen kortikalen Oszillation, welche retikulär thalamische Neurone synchron erregt. Diese üben einen inhibitorischen Einfluß auf thalamo-kortikale Neurone und erzeugen dort postsynaptische inhibitorische Potentiale, welche das thalamo-kortikale Neuron in einen „low threshold  $\text{Ca}^{2+}$  spikes“ assoziierten Oszillationsmodus bringt (vgl. oben). Somit kann diese Depolarisationsphase kortikaler Neurone thalamo-kortikale Deltaoszillationen (0,5-4Hz) oder sogenannte „spindle waves“ (7-14Hz) auslösen, welche im Thalamus nun synchronisiert auftreten, da die kortikale langsame Aktivität über weite Bereiche des Kortex kohärent oszilliert. Die langsame kortikale Aktivität bringt also das kortiko-thalamo-kortikale System während ihrer Hyperpolarisationsphase für eine gewisse Zeit (0,4-0,8s) zum „Schweigen“, löst aber dann in ihrer Depolarisationsphase thalamische Deltaaktivität und „spindle waves“ synchron aus und sorgt damit dafür, daß diese thalamischen Oszillationen kohärent über thalamo-kortikale Neurone zum Kortex gelangen und somit auch im Oberflächen-EEG sichtbar werden können (Steriade, Nunez & Amzica, 1993a; Steriade, Nunez & Amzica, 1993b; Contreras & Steriade, 1996; Steriade, 1997). Die kortikale langsame Oszillation synchronisiert, gruppiert und „triggert“ also thalamische Aktivität während Nicht-REM-Schlafphasen (Steriade, Nunez & Amzica, 1993a; Steriade, Nunez & Amzica, 1993b, Steriade, 1997).

#### *1. 2 .4. Mögliche Entstehungsmechanismen von K-Komplexen und polymorpher langsamer Deltaaktivität im Schlaf-EEG*

In den bisherigen Abschnitten wurde dargestellt, daß der Thalamus in Nicht-REM-Schlafphasen Deltaaktivität von 0,5-4Hz ausbilden und sogenannte „spindle waves“ erzeugen kann. Dem Kortex wird die Fähigkeit zugeschrieben zum einen Deltaaktivität von 1-4Hz (Amzica & Steriade, 1998) und zum anderen eine langsame Oszillation unter einem Hertz zu generieren und selbst durch intrakortikale Verbindungen zu synchronisieren. Die langsame kortikale Oszillation soll zudem die beiden thalamischen Aktivitätsrhythmen „triggern“ und synchronisieren (siehe oben).

Amzica und Steriade (1997, 1998) führen die Entstehung von K-Komplexen und polymorpher Deltaaktivität im Schlaf-EEG auf diese oben beschriebenen Mechanismen zurück.

K-Komplexe treten vor allem in der zweiten Schlafphase, welche mit leichtem Schlaf assoziiert ist, aber auch in tieferen Schlafphasen (Stufe 3) auf (Niedermeyer, 1981). Die Wellenform des K-Komplexes im Schlaf-EEG setzt sich aus einer „steilen“ Deflektion und

einer langsamen Komponente, welche schnelle Rhythmen trägt, zusammen (Niedermeyer, 1981). Führt man eine Frequenzzzerlegung eines K-Komplexes durch, so zeigt sich, daß sich dieser aus einer langsamen Komponente  $<1\text{Hz}$ , einer Deltakomponente zwischen einem und vier Hertz und einer schnellen Komponente zwischen 12 und 15Hz zusammensetzt (Amzica & Steriade, 1997). Amzica und Steriade (1997) gehen nun davon aus, daß die K-Komplexe in der langsamen Komponente eingebettet sind und so rhythmisch in einer Frequenz  $<1\text{Hz}$  auftreten. Diese langsame Komponente soll die kortikale langsame Oszillation widerspiegeln. Diese „triggert“ und synchronisiert nun thalamische „spindle waves“, die durch die Synchronisation kohärent zum Kortex projiziert und so im EEG sichtbar werden. Die „spindle waves“ spiegeln den schnellen Frequenzanteil im K-Komplex wider. Die Deltakomponente (1-4Hz) wird durch die Wellenform der K-Komplexe, die häufiger als einmal pro Sekunde auftreten, erklärt. Somit sollen die K-Komplexe das Produkt einer über den Kortex kohärenten langsamen kortikalen Oszillation sein, welche „spindle waves“ im Thalamus auslöst und dort synchronisiert. So können die „spindle waves“ im EEG und somit auch im MEG sichtbar werden (Amzica & Steriade, 1998).

In tieferen Schlafphasen (Stufe 3 und 4) wird das EEG von zunehmend langsamer Aktivität dominiert. Wenn K-Komplexe auftreten, dann nur noch sporadisch (Niedermeyer, 1981). Die langsame Aktivität äußert sich in polymorphen, langsamen Deltamustern (0,5-4Hz) im Schlaf-EEG (Amzica & Steriade, 1998). Auch hier stellen Amzica und Steriade (1998) ein Modell für deren Entstehung vor. Ein Teil dieser polymorphen Deltaaktivität repräsentieren demnach im Kortex generierte langsame Oszillationen ( $<1\text{Hz}$ ) und Deltarhythmen (1-4Hz). Zudem synchronisiert und gruppiert die langsame kortikale Oszillation Deltaaktivität in thalamo-kortikalen Neuronen (clock-like delta oscillation, vgl. oben), welche so synchron zum Kortex gelangt. Nach diesem Modell setzt sich also die polymorphe Deltaaktivität in Nicht-REM-Schlafphasen aus (a) langsamer kortikaler Oszillation, (b) kortikaler Deltaaktivität und (c) thalamo-kortikaler synchronisierter Deltaaktivität zusammen.

Die Entstehung der langsamen kortikalen Oszillation ist selbst wiederum von Hyperpolarisation abhängig. Diese wird aber nicht durch aktive Inhibierung erzeugt, sondern resultiert aus der Wegnahme von exzitatorischen Signalen aus kortikalen Netzwerken (Amzica & Steriade, 1998).

### 1. 2. 5. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man also sagen, daß intrinsische Eigenschaften thalamo-kortikaler Neurone dazu führen, daß sie in einem relativ hyperpolarisiertem Zustand ein bestimmtes oszillatorisches Aktivitätsmuster zeigen (clock-like delta oscillation). Dieser Aktivitätsrhythmus in einer Frequenz von 0,5-4Hz wird durch eine langsame kortikale Oszillation (<1Hz) ausgelöst, gruppiert und synchronisiert. Dies wiederum trägt dazu bei, daß die thalamo-kortikale Deltaaktivität auf kortikaler Ebene mittels EEG sichtbar wird und sich nicht als biologisches Hintergrundrauschen im EEG ausdrückt. Der Kortex selbst generiert ebenfalls Deltaaktivität (1-4Hz). Durch das Zusammenspiel dieser drei Oszillatoren (langsame kortikale Oszillation, kortikale Deltaaktivität und synchronisierte thalamo-kortikale Deltaaktivität) ist auf EEG-Ebene polymorphe Deltaaktivität im Schlaf sichtbar (siehe oben). Auch das Zusammenspiel retikulär thalamischer mit thalamo-kortikalen Neuronen zur Entstehung der sogenannten „spindle waves“ und dessen Synchronisation durch die langsame kortikale Oszillation ist vom Zustand der Hyperpolarisation abhängig. Zum einen sorgt diese langsame kortikale Aktivität dafür, daß im ersten Moment kortikale, retikulär thalamische und thalamo-kortikale Neurone für eine relativ lange Zeit „stumm“ sind. Nach dieser Zeit kann die Depolarisationsphase die retikulär thalamischen Neurone erregen, welche wiederum thalamo-kortikale Neurone inhibieren und diese „low threshold  $Ca^{2+}$  spikes“ generieren läßt. Diese erregen das retikulär thalamische Neuron wiederum (vgl. oben). Dieses „Interplay“ sorgt für die Entstehung der „spindle waves“. Der Kortex gruppiert, „triggert“ und synchronisiert auch die „spindle waves“. Die langsame kortikale Oszillation entsteht nicht durch aktive Inhibition, sondern bildet sich nach Wegnahme exzitatorischen „Inputs“ aus kortikalen Netzwerken.

### 1. 3. Funktionale und strukturelle Deafferenzierung: Vom Schlaf zur Neuropathologie

Im vorherigen Abschnitt wurde die Rolle des Kortex als Auslöser und „Synchronisator“ thalamischer „clock like delta oscillation“ (0,5-4Hz) sowie der „spindle waves“ dargestellt. Es zeigt sich, daß diese Aktivität synchron zum Kortex projiziert und makroskopisch im MEG bzw. EEG sichtbar werden kann. Polymorphe langsame Deltaaktivität, wie sie in tieferen

Schlafphasen auftritt (Niedermeyer, 1981), setzt sich nach Amzica und Steriade (1998) aus der langsamen kortikalen Oszillation ( $<1\text{Hz}$ ), kortikal generierter Deltaaktivität (1-4Hz) und synchronisierter, thalamischer „clock like delta oscillation“ (0,5-4Hz) zusammen.

Im folgendem Abschnitt soll nun veranschaulicht werden, wie durch Wegnahme tonischer Aktivierung sowie sensorischen Inputs eine Deafferenzierung des Kortex geschieht und somit die oben beschriebenen Mechanismen der Entstehung langsamer Aktivität einsetzen. Darauf folgend wird dargestellt, wie neuropathologische Veränderungen zu einer möglichen Deafferenzierung des Kortex beitragen und so ein möglicher Erklärungsansatz für die Entstehung langsamer neuromagnetischer bzw. neuroelektrischer Aktivität abgeleitet werden könnte.

### *1. 3. 1. Funktionale Deafferenzierung*

Für die folgende Darstellung der funktionalen Deafferenzierung wird die oben beschriebene Eigenschaft thalamo-kortikaler Neurone, je nach Zustand der Hyperpolarisierung oder Depolarisierung in zwei verschiedene Aktivitätsmodi zu wechseln, wichtig. Bei Hyperpolarisation erzeugt das thalamo-kortikale Neuron eine rhythmische Entladung von 0,5-4 Hz (clock like delta oscillation). Wird es hingegen depolarisiert, verläßt es diesen Entladungsmodus und generiert eine tonische Entladungsrate, wie es für einen aktivierten behavioralen Zustand charakteristisch ist (Steriade, Curro Dossi & Nunez, 1991).

Bei Einsetzen des Schlafs reduzieren Neurone der *Formatio Reticularis* sowie mesopontine cholinerge Nuclei ihre Entladungsrate und so auch ihren tonischen exzitatorischen Einfluß auf kortikale und thalamo-kortikale Zellen. Kortikale und thalamo-kortikale Neurone gelangen somit in einen hyperpolarisierten Zustand. (Steriade, Oakson & Robert, 1982; Steriade, Datta, Oakson & Curro Dossi, 1990; Steriade, Curro Dossi & Nunez, 1991). Sensorische Information wird nicht mehr weitergeleitet und gelangt also nicht über den Thalamus zum Kortex (Amzica & Steriade, 1998). Es kommt also zu einem Ausbleiben exzitatorischer Signale im Kortex aufgrund der Reduktion des Einflusses der *Formatio Reticularis*, der mesopontinen cholinergen Nuclei und der daraus resultierenden zunehmenden Deprivation sensorischer Information.

Ist die funktionale Deafferenzierung des Kortex durch Wegnahme exzitatorischer Afferenzen weit fortgeschritten, dann kann der Kortex seine Aufgabe als „Synchronisator“ der intrinsischen „clock like delta oscillation“ (0,5-4Hz) übernehmen. Die langsame kortikale Oszillation, die aufgrund der ständigen Hyperpolarisation entsteht, kann sich über

intrakortikale Verschaltungen synchronisieren und somit auch die thalamische Deltaaktivität im Thalamus gleichschalten. Diese kann dann synchron zum Kortex projiziert werden (siehe oben).

### *1. 3. 2. Strukturelle Deafferenzierung*

Polymorphe Deltaaktivität ist jedoch nicht nur in behavioralen Zuständen wie dem Nicht-REM-Schlaf zu beobachten, sondern zeigt sich im Wachzustand bei Patienten mit pathologischen Gehirngewebe. Fokale langsamwellige Aktivität, die sich nicht nur in Delta- sondern auch in Thetaaktivität ausdrückt, ist bei einer Reihe von neuropathologischen Erkrankungen wie zerebralen Infarkten, Schädelhirntraumen, Tumoren, subduralen Hämatomen oder degenerativen Phänomenen im EEG zu beobachten (Walter, 1936; Lewine & Orisson, 1995a; Lewine & Orisson, 1995b).

Da kortiko-kortikale Verbindungen den Hauptbestandteil der Afferenzen des Kortex ausmachen (DeFelipe & Farinas, 1992), könnten neuropathologische Erscheinungen, wie sie oben genannt wurden, einem umgrenzten Kortexgebiet exzitatorische Erregungen nehmen und die Neurone in diesem Gebiet in einen hyperpolarisierten Zustand versetzen und so eine fokale strukturelle Deafferenzierung verursachen. Eine solche Deafferenzierung soll für die Entstehung von Deltawellen im EEG verantwortlich sein (Gloor, Ball & Schaul, 1977; Ball, Gloor & Schaul, 1977).

Gloor, Ball und Schaul (1977) zeigten in einem Tierexperiment, daß fokale Deltaaktivität mit einer Schädigung der weißen Substanz assoziiert war, nicht aber mit einer direkten Schädigung grauer Substanz. Ebenso demonstrierten sie, daß Läsionen im Thalamus zu polymorpher Deltaaktivität im EEG führen konnte. Bilaterale Schädigungen der *Formatio Reticularis* ergaben ein dynamischeres Bild. Zuerst bildeten sich im EEG „spindle waves“, welche nach ca. zwei Stunden von polymorphen Deltamustern abgelöst wurden. Diese Dynamik ähnelte der EEG-Veränderung beim Übergang von einem schläfrigen Zustand in tiefere Schlafphasen. Diese Studie von Gloor, Ball und Schaul (1977) zeigte die Verbindung von funktionaler und struktureller Deafferenzierung. So wie es aufgrund vom Ausbleiben cholinergen exzitatorischen Einflusses und der daraus resultierenden sensorischen Deprivation (siehe oben) zur Deafferenzierung des Kortex kommt, können auch pathologische Vorgänge die im Schlaf vorkommende Deafferenzierung auf unterschiedliche Weise nachahmen. Langsame neuromagnetische bzw. neuroelektrische Aktivität nach

pathologischen Veränderungen könnten somit den gleichen Mechanismen unterliegen wie die Verlangsamung des EEG im Schlaf.

Nicht nur im EEG ist nach pathologischen Veränderungen (siehe oben) fokale Deltaaktivität zu beobachten. Auch eine Reihe von MEG-Studien verwiesen auf vermehrte Delta-, aber auch Thetaaktivität bei neuropathologischen Phänomenen. Bei diesen Studien wurde allgemein von einer „abnormal low frequency magnetic activity (ALFMA)“ gesprochen (z.B. 2-6Hz) (Lewine & Orrison, 1995a).

Durch entsprechende Quellenmodellierung wurde diese langsame Aktivität nicht nur im Signalraum (z.B. Aktivitätsbeschreibung an einer bestimmten Elektrode beim EEG) beschrieben, sondern eine Lokalisation der langsamen fokalen Aktivität im cerebralen Kortex versucht. Gallen et al. (1992) konnten den Entstehungsort fokaler Deltaaktivität im angrenzenden Gewebe ischämischer Läsionen lokalisieren. Diese Quellenlokalisierung wurde durch MRI-Aufnahmen bestätigt. Lewine et al. (1994) konnten exzessive langsame Aktivität bei Schädelhirntrauma-Patienten Coup und Contrecoup lokalisieren. Bei 70% der Patienten mit Neoplasmen konnten Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität auf angrenzendes Gewebe zurückgeführt werden (Gallen et al., 1993, Lewine et al., 1994). Diese Befunde decken sich mit den experimentellen Befunden von Gloor, Ball und Schaul (1977).

### *1. 3. 3. Zusammenfassung*

In diesem Abschnitt wurde versucht, eine Verbindung zwischen funktionaler und struktureller Deafferenzierung herzustellen. Während es bei der funktionalen Deafferenzierung durch eine Reduktion der Aktivität der Formatio Reticularis, der mesopontinen Nuclei und der daraus resultierenden sensorischen Deprivation zu einer zunehmenden Deafferenzierung des Kortex kommt, geschieht die Wegnahme exzitatorischer Afferenz bei der strukturellen Deafferenzierung durch Schädigung der weißen Substanz aber auch der thalamischen Strukturen. Läsionen der Formatio Reticularis führen ebenfalls zur Entstehung polymorpher Deltaaktivität.

## **1. 4. Langsame neuroelektrische bzw. neuromagnetische Aktivität bei kognitiver Beanspruchung: eine funktionale Deafferenzierung ?**

In den letzten Abschnitten wurde versucht, mögliche Entstehungsmechanismen langsamer oszillatorischer Aktivität im MEG bzw. EEG darzustellen. Dabei wurde insbesondere auf den Nicht-REM-Schlaf und auf eine mögliche strukturelle Deafferenzierung bei neuropathologischen Veränderungen im Gehirn eingegangen.

### *1. 4. 1. Langsame Aktivität bei internen Aufmerksamkeitsprozessen*

Eine Erhöhung langsamer neuroelektrischer bzw. neuromagnetischer Aktivität im Delta- sowie im Thetaband wurde allerdings auch bei kognitiver Beanspruchung beobachtet. Valentino, Arruda und Gold (1993) beobachteten einen relativen Anstieg von Deltaaktivität während einer „continuous performance“ Aufgabe im Vergleich zu einer Ruhebedingung. Diese Aufgabe sollte Daueraufmerksamkeit („sustained attention“) erfassen. In einer Studie von Tucker, Dawson, Roth und Penland (1985) wurde eine Erhöhung der Deltapower im EEG-Spektrum bei einer Wortflüssigkeitsaufgabe registriert.

Die Arbeitsgruppe um Fernandez und Harmony untersuchten in einer Reihe von Studien das Spektrum des EEG während einer Rechenaufgabe. Sie fanden einen signifikanten Anstieg von Deltaaktivität während mentaler Beanspruchung bei Ausführung von Rechenaufgaben (Fernandez et al., 1995).

In einer neueren Studie versuchten Harmony et al. (1999), die Änderungen im EEG-Spektrum während einer Rechenaufgabe verschiedenen Prozessen zuzuordnen. Dabei führten sie eine sehr enge Frequenzbandanalyse mit einer Auflösung von 0,78Hz durch und berechneten verteilte Quellen für jede Frequenz. Diese Lokalisationsmuster überlagerten sie einer standardisierten Magnetresonanztomographie-Aufnahme (Montreal Brain). Hierbei beobachteten sie einen Anstieg des Stromflusses bei 3,90Hz im Broca-Areal sowie im linken parieto-temporalen Kortex. Ersteres Areal soll für das „Rehearsal“ im Arbeitsgedächtnisprozeß, letzteres Areal für die Speicherung verbaler Information zuständig sein (Jonides & Smith, 1997). Somit schrieben Harmony et al. (1999) einem Anstieg des Stromflusses bei 3,90Hz eine Rolle bei Prozessen wie der Produktion innerer Sprache, Speicherung und „Rehearsal“ verbalen Materials zu. Die Autoren unterstellten damit, daß bei der Lösung von Rechenaufgaben verbale Strategien eingesetzt werden. Der beobachtete Anstieg des elektrischen Stromflusses bei 5,46Hz im Thetabandbereich soll den Prozess der

„sustained attention“ widerspiegeln. Dieser Anstieg wurde in präfrontalen Arealen der rechten Hemisphäre lokalisiert.

Fernandez et al. (1993) äußerten die Vermutung, daß eine vermehrte Deltaaktivität vor allem mit einer erhöhten Aufmerksamkeit der Person auf interne Verarbeitungsprozesse assoziiert ist. Die oben erwähnten Prozesse des Arbeitsgedächtnis (z.B. Rehearsal) könnten solche interne Verarbeitungsprozesse darstellen, bei denen ein „Ausblenden“ externer sensorischer Stimuli wichtig sein könnte (siehe weiter unten).

In einer weiteren Studie von Harmony et al. (1996) wurde zum einen eine schwere Rechenaufgabe und zum anderen eine Aufgabe zum Kurzzeitgedächtnis durchgeführt. Auch hier zeigte sich wieder eine Zunahme der Aktivität im Frequenzband zwischen 1,56 bis 5,46 Hz bei der Rechenaufgabe im Vergleich mit der Ruhebedingung. Die Kurzzeitgedächtnisaufgabe bestand aus einem nach Schwierigkeit gestuften Sternberg-Paradigma. Hierbei wurde eine Reihe von fünf oder drei Zahlen für 500ms auf dem Bildschirm präsentiert. Nach zwei Sekunden wurde eine Zahl für 300ms dargeboten und die Versuchsperson mußte entscheiden, ob diese Zahl in der vorher gezeigten Reihe enthalten gewesen war. Je schwieriger sich die Aufgabe gestaltete (fünf vs. drei Zahlen), je größer war die Zunahme im Deltaband im Vergleich zur Ruhebedingung. Die Autoren sehen durch dieses Ergebnis die Annahme gestützt, daß langsame oszillierende Aktivität mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert ist, welche auf interne Verarbeitungsprozesse gerichtet sind.

Eine mögliche Erklärung für den Anstieg langsamer neuroelektrischer bzw. neuromagnetischer Aktivität bei kognitiver Beanspruchung von Aufmerksamkeitsressourcen, welche sich auf interne Verarbeitungsprozesse (z. B. Arbeitsgedächtnis) richten, könnte vielleicht eine regionale funktionale Deafferenzierung der für den Verarbeitungsprozeß relevanten Kortexgebiete sein (Fernandez et al., 1995). Auch hier könnten weiter oben beschriebene Mechanismen zur „Abtrennung“ dieser Kortexgebiete von externen Reizen aktiv sein. Ray und Cole (1985) unterschieden in ihren EEG Studien zwischen Aufmerksamkeitsprozessen, welche bei der Beobachtung äußerer Reize relevant sind, und Aufmerksamkeitsprozessen, welche bei innerer Konzentration nötig sind (wie z.B. Arbeitsgedächtnisaufgaben). Bei letzteren könnte eine Deafferenzierung relevanter neuronaler Netzwerke von sensorischen Stimuli durchaus funktional (im Gegensatz zu dysfunktional) sein (Fernandez et al., 1995).

Schon Vogel, Broverman und Klaiber (1968) beschrieben eine Erhöhung von Deltaaktivität bei mentalen Aufgaben und postulierte zwei Arten der behavioralen Inhibition. „Class I“

Inhibition soll eine allgemeine Reduzierung exzitatorischer Einflüsse darstellen und zu einem inaktiven, behavioralen Zustand bis hin zum Schlaf führen (vgl. oben). Die „Class II“ Inhibition soll dagegen irrelevante, neuronale Aktivität bei der Ausführung kognitiver Aufgaben unterdrücken.

Ob sich bei mentalen Aufgaben, die Aufmerksamkeitsfokussierung auf interne Verarbeitung abverlangen, die gleichen Mechanismen der Hyperpolarisation kortiko-thalamo-kortikaler Netzwerke wie weiter oben beschrieben anwenden lassen, kann hier nicht beantwortet werden. Die Annahme einer durch eine Hyperpolarisation thalamo-kortikaler Neurone beginnende „Abschottung“ des Kortex von externen Reizen bei diesen Aufmerksamkeitsprozessen wäre eine mögliche Erklärung für einen Anstieg an Deltaaktivität.

#### *1. 4. 2. Langsame Aktivität bei Gedächtnisprozessen*

Eine weitere funktionale Bedeutung langsamer neuroelektrischer Aktivität im Thetabandbereich wurde von Klimesch (1996) vorgeschlagen. Er beobachtete sowohl bei der Enkodierung als auch beim Abruf von episodischer Information (Wortlisten) einen Anstieg von Thetaaktivität (Klimesch, Doppelmayer, Schimke & Ripper, 1997). Dieser Anstieg bei der Enkodierung und beim Abruf war jedoch nur bei korrekt wiedererkannten Wörtern signifikant. Dem Anstieg der Leistung im Thetaband schreiben Klimesch, Schimke und Schwaiger (1994) ausschließlich episodischen Gedächtnisprozessen zu nicht jedoch Langzeitgedächtnisprozessen mit ihrer semantischen Komponente. Somit wird auch dieser langamen Oszillation eine funktionale Bedeutung bei Arbeitsgedächtnisprozessen zugeschrieben (Klimesch, 1996).

Schon seit Scoville und Milner (1957) ihren Fall H. M. veröffentlicht hatten, war der Hippocampus als die Struktur, welche für das Abspeichern und den Abruf neuer Information zuständig sein sollte, im Gespräch. H. M. litt aufgrund einer medialen Temporallappenektomie an einer anterograden Amnesie.

Auf der Ebene der neuronalen Verarbeitung scheint der Hippocampus eine Struktur zu sein, welche es ermöglicht, zeitlich als auch räumlich diskontigente Stimuli mit Hilfe von Kontextinformationen zu lernen. Kontext kann hierbei als eine Umwelt bestehend aus Reizen, welche sich im Vergleich zum tatsächlich gelernten Reiz nur langsam verändern, verstanden werden (Wallenstein, Eichenbaum & Hasselmo, 1998). 1954 leiteten Green und Arduini rhythmische, elektrische Aktivität im Hippocampus ab, welche sich hauptsächlich im Frequenzbereich des Thetabands fand (Green & Arduini, 1954). Thetaaktivität scheint zudem

„long term potentiation“ (LTP) im Hippocampus zu induzieren (Greenstein, Pavildes & Winson, 1988). Dieser Mechanismus auf zellulärer Ebene (siehe dazu Birbaumer & Schmidt, 1995) stellt ein wichtiges Modell für die Gedächtniskonsolidierung dar. Diese Beobachtungen zusammengenommen nimmt Klimesch (1996) zum Anlaß, den Ursprung der ansteigenden Thetaaktivität bei Enkodierung und Abruf episodischer Gedächtnisinhalte dem Hippocampus zuzuschreiben. Dabei soll die Thetaaktivität über kortiko-hippocampale Schleifen dem Kortex induziert werden und somit im EEG meßbar sein.

#### *1. 4. 3. Zusammenfassung*

In diesem Abschnitt wurde versucht, eine weitere mögliche Bedingung langsamer neuromagnetischer bzw. neuroelektrischer Aktivität im MEG bzw. EEG zu beschreiben. Bei mentaler Beanspruchung insbesondere solcher, bei der Aufmerksamkeit auf interne Verarbeitungsprozesse wie z.B. „Rehearsal“ oder Speicherung verbalen Materials gerichtet ist, scheint es zu einem Anstieg von Deltaaktivität zu kommen. Die bei dieser Beanspruchung nötigen Daueraufmerksamkeit („sustained attention“) scheint sich in einem Anstieg von Thetaaktivität widerzuspiegeln (5,46Hz). Eine mögliche Erklärung für den Anstieg langsamer oszillatorischer Aktivität bei diesen Prozessen könnte eine sogenannte „Class II“ Inhibition sein, welche dafür sorgt, daß irrelevante neuronale Aktivität in für die Ausführung einer kognitiven Aufgabe zuständigen neuronalen Netzwerken unterdrückt wird (z.B. sensorische Stimuli bei Arbeitsgedächtnisbeanspruchung). Hierbei könnten die gleichen Mechanismen wie bei der Hyperpolarisation kortiko-thalamo-kortikaler Netzwerke beim Nicht-REM Schlaf aktiv sein („Class I“ Inhibition), sich jedoch auf regionale Kortexgebiete beschränken.

Eine weitere funktionale Bedeutung von oszillatorischer Thetaaktivität im EEG könnte sich auf die Enkodierung sowie dem Abruf episodischer Gedächtnisinhalte beziehen. Hierbei wird angenommen, daß diese langsame oszillatorische Aktivität über kortiko-hippocampale Schleifen vom Hippocampus zum Kortex gelangt und so im EEG sichtbar wird.

### **1. 5. Langsame neuroelektrische und neuromagnetische Aktivität bei psychiatrischen Erkrankungen**

Im folgenden Abschnitt wird ein kurzer Überblick bezüglich langsamer neuroelektromagnetischer Aktivität bei psychiatrischen Patienten gegeben. Die Befundlage

bei neuropathologischen Veränderungen wurde schon weiter oben dargestellt und wird hier nicht mehr ausgeführt. Zunächst soll eine kurze Darstellung langsamer Aktivität im EEG und MEG bei schizophrenen Patienten erfolgen. Hierbei scheinen die Ergebnisse in der Literatur bezüglich langsamer Aktivität relativ konsistent zu sein und können als relativ gesichert angesehen werden. Danach werden die Ergebnisse bezüglich langsamer Aktivität bei depressiven Patienten im Wach-EEG beschrieben. Hierbei scheinen die Untersuchungen zu weniger konsistenten Ergebnissen zu kommen. Zudem werden Veränderungen im EEG und MEG bezüglich des Delta- und Thetafrequenzbandes nach elektrokonvulsiver Therapie (EKT) berichtet.

#### *1. 5. 1. Schizophrenie und langsame neuroelektrische bzw. neuromagnetische Gehirnaktivität*

Bei neuropsychiatrischen Fragestellungen, welche die hirnelektrische Aktivität betreffen, wird häufig das Spontan-EEG aufgezeichnet. Von diesem Elektroencephalogramm wird dann das Powerspektrum berechnet, welches die Signalleistung in einem bestimmten Frequenzband wie z.B. dem Deltaband (1-4Hz) quantifiziert. Bei gesunden Personen im Wachzustand herrscht normalerweise die sogenannte Alphaaktivität vor (siehe oben). Weicht das Powerspektrum von diesem Muster ab, oder sieht man durch visuelle Inspektion des Spontan-EEG eine Verlangsamung des Signals, spricht man von einem auffälligen Muster. Eine Verlangsamung der EEG- wie auch der MEG Aktivität wurde bei neuropathologischen Veränderungen beobachtet (siehe oben).

Bei schizophrenen Patienten wurde konsistent eine Verlangsamung und somit eine Zunahme von Delta- und Thetaaktivität und eine Abnahme von Alphaaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im EEG berichtet (Itil, Saletu & Davis, 1972; Clementz, Sponheim, Iacono & Beiser, 1994; Winterer & Herrmann, 1995). Dabei konnten Sponheim, Clementz, Iacono und Beiser (1994) zeigen, daß sich schizophrene Patienten, die ihre erste Episode erfahren hatten, und chronisch schizophrene Patienten in ihren Powerspektren nicht unterschieden. Beide Gruppen zeigten im Vergleich zu gesunden Personen vermehrte Delta- und Thetaaktivität und reduzierte Alphaaktivität. Dies könnte auf ein „Trait“ bezogenes Merkmal schizophrener Erkrankungen hinweisen. In einem Test-Retest Design mit einem Intervall von neun Monaten konnten Clementz, Sponheim, Iacono und Beiser (1994) mäßige bis mittlere Retest-Stabilität für die Frequenzcharakteristiken bei schizophrenen, bipolar erkrankten und gesunden Personen bescheinigen ( für Delta-, Theta- und Alphaband ca.  $r(\text{delta}) = .548$ ;  $r(\text{theta}) = .605$ ;  $r(\text{alpha}) = .619$  [mean square Korrelationen]). Die

schizophrenen und die bipolar affektiv gestörten Patienten wiesen mehr Delta- und Thetaaktivität dafür aber weniger Alphaaktivität im Vergleich zu den Kontrollen auf. Die bipolaren Patienten schienen erhöhte Thetaaktivität in Kombination mit verminderter Alphaaktivität besonders in der rechten Hemisphäre zu zeigen, was sie von den beiden anderen Gruppen deutlich unterschied. Die weiblichen Verwandten ersten Grades von Schizophrenen, sowie solche Verwandte, die unter einer affektiven Störungen litten, zeigten eine reduzierte „alpha peak frequency“, jedoch keine vermehrte Delta- und Thetaaktivität. Itil (1977) hingegen berichtete, daß Nachkommen von schizophrenen Eltern mehr langsame Aktivität und weniger Alphaaktivität als Nachkommen von nicht erkrankten Eltern zeigten.

In einer neueren Studie von Sponheim, Clementz, Iacono und Beiser (2000) versuchten die Autoren, den relativ stabilen EEG Befund der vermehrten langsamen Aktivität und reduzierten Alphanbandaktivität mit biologischen und klinischen Variablen zu korrelieren. Dabei zeigten diejenigen schizophrenen Patienten, deren EEG durch vermehrte Aktivität im Delta- und Thetaband und verminderte Alphanbandaktivität gekennzeichnet war, vergrößerte Ventrikel, größere frontale Hörner der lateralen Ventrikel und breitere kortikale Sulci sowie größere Beeinträchtigungen bei okulomotorischen Aufgaben als die Schizophrenen, welche keine EEG-Anomalien aufwiesen. Zudem zeigten diejenigen Patienten mit den beschriebenen EEG-Abnormitäten mehr negative Symptome. Bei psychotischen Patienten, welche nicht als schizophren diagnostiziert waren, wurde keine entsprechende Korrelation gefunden. Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis als Hinweis darauf, daß vermehrte langsame Aktivität und verminderte Alphanbandaktivität speziell bei schizophrenen Patienten möglicherweise eine thalamische und frontale Dysfunktion widerspiegeln.

Canive et al. (1996, 1998) maßen die Spontan-MEG-Aktivität bei schizophrenen Patienten. Auch hier konnten sie langsame MEG-Aktivität im Delta- und Thetabandbereich bei einigen Patienten beobachten. Um hier den Bedeutungsgehalt dieser Aktivität zu ergründen, wurde versucht, diese langsame neuromagnetische Aktivität nicht nur durch das Wellenmuster im Sensorraum zu beschreiben, sondern diese Aktivität im Gehirn zu lokalisieren. Ist die Magnetfeldverteilung an der Schädeloberfläche dipolar, d.h. die Feldverteilung ist durch zwei Maxima und einer Nulllinie charakterisiert, dann kann mittels geeigneter iterativer Verfahren über ein Dipolmodell der räumliche Ursprung dieser Feldverteilung geschätzt werden (Williamson & Kaufman, 1990). Canive et al. (1996, 1998) konnten nun bei denjenigen schizophrenen Patienten, welche erhöhte langsamwellige Aktivität aufwiesen, fokale langsamwellige Aktivität in temporalen und parietalen Arealen lokalisieren. Hierbei sei auf die Ergebnisse der Lokalisation fokaler langsamwelliger neuromagnetischer Aktivität bei

neuropathologischen Veränderungen verwiesen (siehe oben). Canive et al. (1996, 1998) argumentieren, daß die lokalisierten Generatoren dieser „slow wave activity“ neuropathologische Veränderungen, welche eventuell im MRI nicht zu sehen sind, widerspiegeln könnten. Somit sprechen die Autoren der fokalen langsamwelligen neuromagnetischen Aktivität eine Indikatorfunktion für dysfunktionales Hirngewebe zu.

In einer neuen Studie von Fehr et al. (in press) wurde versucht, die neuromagnetische Aktivität von einer größeren Stichprobe schizophrener Patienten mittels „dipole density“ (DD) und „Minimum Norm“ (MMN) Verfahren zu evaluieren. Auf das MMN Verfahren soll hier nicht eingegangen werden. Die DD Methode versucht zu jedem Meßzeitpunkt der neuromagnetischen Aktivität eine Quellenlokalisierung. Da sie durch entsprechende Modellannahmen nur dipolare Magnetfelder sinnvoll modellieren kann, stellt sie gewissermaßen einen Filter für fokale neuromagnetische Aktivität dar. Diese Methode wird weiter unten im Methodenteil dieser Arbeit ausführlich dargestellt. Fehr et al. (in press) fanden, daß die schizophrenen Patienten vor allem in frontalen Arealen der linken Hemisphere sowie in temporalen und parietalen Arealen gruppenstatistisch deutlich mehr Quellen langsamer Aktivität aufwiesen. Der größte Anteil der Patienten (24 von 28) zeigte Dipoldichten (Anzahl solcher Generatoren langsamwelliger Aktivität), welche mindestens eine Standardabweichung in mindestens einer Hirnregion über den Werten der Kontrollen lagen. Auch hier folgen die Autoren der Hypothese, daß Generatoren fokaler langsamwelliger neuromagnetischer Aktivität möglicherweise dysfunktionales Hirngewebe darstellen.

#### *1. 5. 2. Depression und langsame neuroelektrische bzw. neuromagnetische Gehirnaktivität*

Die Ergebnisse von Wach-EEG Studien bei depressiven Patienten bezüglich „slow wave activity“ im Delta- und Thetaband sind weniger konstant als dies bei schizophrenen Patienten der Fall ist. So fanden z.B. Visser et al. (1985) keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Probanden. Allerdings leiteten die Autoren nur von parietalen und occipitalen Elektrodenplatzierungen ab. Die Patienten waren im Schnitt 65 Jahre alt aber ohne neurologischen Befund. Das Alter spielt bei dieser Patientenpopulation deshalb eine Rolle, da mit zunehmenden Alter die Wahrscheinlichkeit einer demenziellen Erkrankung steigt und Demenzen von depressiver Symptomatik begleitet werden können. Brenner et al. (1986) hingegen fanden Gruppenunterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen im Deltaband (in dieser Studie: 1.0-3.99 Hz) nicht jedoch im Thetaband. Hierbei zeigten die depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine Reduktion der Deltabandaktivität. Alzheimer Patienten in dieser Studie, die als nicht depressiv eingeschätzt

wurden (Hamilton Depression Rating Scale Summenscore  $< 10$  (Hamilton, 1967)), zeigten eine erhöhte Thetabandaktivität. Auch die Gruppen dieser Studie (Depressive, nicht-depressive Alzheimer Patienten und Kontrollen) waren im Schnitt zwischen 60 und 77 Jahre alt. Brenner et al. (1986) hatten allerdings 16 Elektroden zur Verfügung. Knott und Lapierre (1987) fanden im Gegensatz zu Brenner et al. (1986) eine erhöhte Deltaaktivität bei Depressiven Patienten. Diese waren aber im Vergleich zu den anderen Studien wesentlich jünger (durschnittlich 34,3 Jahre).

Auch in neueren Studien waren die Ergebnisse uneindeutig. Pollock und Schneider (1990) konnten anhand des Delta- und Thetabandes Depressive nicht von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden. Eine *post hoc* Schätzung der statistischen „Power“ in diesen Frequenzbändern ergab einen Schätzwert von 0,45 für diese Studie. Die Autoren räumten ein, daß ihr Nullergebnis im Delta- und Thetaband aufgrund der geringen statistischen Power zustande gekommen sein könnte. Die Probanden der Kontroll- und Patientengruppe waren auch hier relativ alt (Kontrollen durchschnittlich 62,9 und die Patienten 64,1 Jahre).

Pozzi et al. (1995) untersuchten Patienten, welche den DSM-III-R Kriterien für Major Depression oder Dysthymie erfüllten, aber keinen Verdacht auf eine demenzielle Erkrankung aufwiesen. Diesen depressiven Patienten stellten sie zum einen eine Gruppe von Alzheimer Patienten, die die gleichen DSM-III-R Kriterien für Major Depression oder Dythymie erfüllten wie die Depressiven, und zum anderen eine Gruppe von Alzheimer Patienten, welche nicht als depressiv eingestuft werden konnten, gegenüber. Zudem rekrutierten sie eine Kontrollgruppe. Alle Probanden waren im Mittel zwischen 66 und 73 Jahre alt. Die Autoren fanden einen Demenzeffekt, welcher sich in einer erhöhten Delta- und Thetabandaktivität bei Patienten mit Demenz im Vergleich zu Patienten ohne Demenz an posterioren Elektrodenplazierungen ausdrückte. Zudem berichteten sie eine Depression x Demenz Interaktion, welche aufgrund einer verminderten Deltaaktivität bei den depressiven Patienten ohne Demenz im Vergleich zu den anderen drei Gruppen zustande kam (Alzheimer-Patienten mit Depression, Alzheimer-Patienten ohne Depression und Kontrollpersonen). Außerdem zeigten depressive Alzheimer-Patienten eine signifikant erhöhte Delta- und Thetabandaktivität in posterioren Arealen im Vergleich mit den nicht depressiven Alzheimer Patienten. Somit schien in dieser Stichprobe eine Alzheimer-Erkrankung mit einer verstärkten „slow wave activity“ einherzugehen, welche durch das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik noch akzentuierter auftrat. Bei den rein depressiven Patienten hingegen zeigte sich eine generelle Reduktion der langsamen neuroelektrischen Aktivität, welche aber nicht arealspezifisch war.

Dahabra et al. (1998) untersuchten ältere depressive Patienten (mittleres Alter 66,5 Jahre) und Kontrollprobanden mittels EEG, MRI und neuropsychologischen Tests. Dabei unterteilten sie die Patienten in eine Gruppe mit frühem (erste depressive Episode vor dem 50. Lebensjahr) und späten Krankheitsbeginn (erste depressive Episode nach dem 55. Lebensjahr). Alle Patienten waren zur Zeit der Untersuchung klinisch remittiert. Patienten mit spätem Krankheitsbeginn wiesen vergrößerte Ventrikel, ein Erhöhtes Ventrikular-graue-Substanz-Verhältnis und häufiger größere und schwerwiegendere Läsionen subkortikaler weißer Substanz auf. Beide Patienten-Gruppen waren aber kognitiv gleichermaßen beeinträchtigt, zeigten langsamere Reaktionszeiten und im Vergleich zu Kontrollen eine erhöhte „slow wave activity“. Kognitive Beeinträchtigungen und erhöhte „slow wave activity“ bei den depressiven Patienten waren trotz klinischer Remission vorhanden und traten unabhängig vom Erkrankungsbeginn und neuropathologischen strukturellen Veränderungen auf.

In diesem Zusammenhang sei nochmals die Studie von Sponheim, Clementz, Iacono & Beiser (2000) erwähnt, welche einen Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen im Gehirn und erhöhter langsamer neuroelektrischer Aktivität bei schizophrenen Patienten zeigte. Bei nicht schizophrenen psychotischen Patienten bestand dieser direkte Zusammenhang nicht. Die nicht schizophrene Patientengruppe setzte sich aus 33 bipolaren, 29 unipolaren Depressiven und 16 nicht näher bezeichneten psychotischen Patienten zusammen. Der fehlende Zusammenhang zwischen verstärkter „slow wave activity“ und strukturellen Veränderungen wurde somit bei Dahabra et al. (1998) bei unipolar Depressiven und bei Sponheim, Clementz, Iacono & Beiser (2000) bei einer gemischten Gruppe mit hauptsächlich bi- und unipolar Depressiven gefunden. „Slow wave activity“ bei schizophrenen Patienten scheint hingegen direkter mit neuropathologischen Veränderungen zusammenzuhängen (Sponheim, Clementz, Iacono & Beiser, 2000).

### *1. 5. 3. Veränderungen des Spontan-EEG und MEG nach Elektrokrampftherapie (EKT)*

Weitere Befunde zum Wach-EEG bzw. MEG bei depressiven Patienten bezüglich langsamer neuroelektrischer bzw. neuromagnetischer Aktivität wurde im Rahmen der quantitativen Charakterisierung des postiktalen EEG nach einer Elektrokrampftherapie (EKT) berichtet. Hier soll nur ein kurzer Abriss der Ergebnisse neuerer Studien erfolgen.

So berichteten Rosen und Silfverskiöld (1987) von einer graduellen Zunahme von Deltabandaktivität während einer Reihe von EKT Behandlungen bei depressiven Patienten. Dabei korrelierte die Zunahme der Deltaaktivität mit der über die Zeit der EKT'en

aufsummierten induzierten Krampfdauer und der vergangenen Zeit zwischen induziertem Krampfanfall und EEG-Ableitung. Die Autoren folgern, daß es eine gewisse Zeit braucht, bis sich die Deltabandaktivitätssteigerung einstellt.

Sackeim et al. (1996) berichteten, daß die Induktion von postiktaler langsamwelliger Aktivität im präfrontalen Kortex durch eine EKT mit der Effektivität der EKT bezüglich der Symptomatik assoziiert war. Die Autoren nahmen an, daß eine EKT eine reduzierte exzitatorische Afferenz oder eine verstärkte Inhibition als Kompensationsmechanismus auf den induzierten Krampfanfall hin bewirkt. Somit folgerten sie, daß für eine effektive EKT-Behandlung ein solcher Kompensationsmechanismus besonders in präfrontalen Kortexgebieten induziert werden muß.

In einer neuen Studie von Sperling, Martus und Alschbach (2000) wurde das Spontan-MEG über einen Zeitraum von fünf Wochen während einer EKT-Behandlungsreihe interiktal abgeleitet. Während dieser fünf Wochen wurden fünf Patienten drei mal wöchentlich mit EKT behandelt. Dabei wurden die Elektroden unilateral auf der rechten Hemisphäre plaziert. Das Spontan-MEG wurde mit der oben angesprochenen DD Methode analysiert, um eine Dipolkonzentration im dreidimensionalen Raum, welche die Anzahl der Generatoren der „slow wave activity“ (in dieser Studie: 0-7Hz) schätzen soll, zu erhalten. Zusätzlich wurden ebenfalls fünf Patienten über den gleichen Zeitraum gemessen, welche nur mit Antidepressiva behandelt wurden. Bei der EKT-Gruppe wurde nach der ersten und durchgängig nach den folgenden EKT-Behandlungen eine Zunahme der Dipolkonzentration vor allem in frontalen und temporalen Regionen beider Hemisphären gefunden. Eine solche Zunahme konnte bei der Antidepressiva-Gruppe nicht gefunden werden. Somit konnten Sperling et al. (2000) durch eine referenzfreie Lokalisationsmethode die von Sackeim, Martus und Alschbach (1996) vermutete frontale Beteiligung bestätigen.

#### *1. 5. 4. Zusammenfassung*

Es wurde versucht, die Ergebnislage bezüglich langsamwelliger neuroelektrischer bzw. neuromagnetischer Aktivität bei schizophrenen als auch bei depressiven Patienten darzustellen. Bei den schizophrenen Patienten zeigt die Literatur relativ konsistent eine erhöhte Delta- und Thetabandaktivität in Verbindung mit einer reduzierten Aktivität im Alphanband. Diese Frequenzcharakteristik scheint mit strukturellen Veränderungen des Gehirns zusammenzuhängen (Sponheim et al., 2000). Zudem konnte fokale langsame neuromagnetische Aktivität in frontalen, temporalen und parietalen Kortexregionen lokalisiert

werden. Diese Befunde in Verbindung mit den Ergebnissen bei neuropathologischen Veränderungen sprechen für eine mögliche Indikatorfunktion der Quellen für dysfunktionales Gehirngewebe.

Bei den depressiven Erkrankungen ist das Bild bezüglich der „slow wave activity“ nicht übereinstimmend. Zum einen wurde eine erhöhte wie auch reduzierte Aktivität in den unteren Frequenzbändern des EEG-Spektrums beobachtet. Andererseits wurde auch berichtet, daß in diesen Frequenzbereichen keine Diskriminierung zwischen depressiven Patienten und Kontrollen möglich war. Wurde nun ein Übermaß an langsamer Aktivität beobachtet, konnte allerdings hierfür kein Zusammenhang zwischen dieser Aktivität und strukturellen Veränderungen festgestellt werden.

Bei EKT Behandlungen scheint sich postiktal eine Erhöhung der Deltaaktivität einzustellen. Dies wurde als Hinweis auf einen Kompensationsmechanismus interpretiert, welcher dem durch die EKT ausgelösten Krampfanfall folgt. Induzierte Inhibitionsprozesse oder verringerte exzitatorische Afferenz im präfrontalen Kortex könnte mit einer deutlicheren Symptomverbesserung assoziiert sein.

## **1. 6. Kortexareale und Depression: Herleitung der Hypothesen**

Im folgendem Abschnitt soll dargestellt werden, welche Kortexareale mit depressiver Symptomatik in Verbindung gebracht werden. Dies ist für die Herleitung der Hypothesen besonders wichtig, da diese Arbeit im Rahmen einer Schizophreniestudie entstand, welche zum Ziel hatte, dysfunktionale Hirngebiete bei schizophrenen Patienten zu identifizieren (Fehr et al., in press). Wie schon weiter oben berichtet, konnten Fehr et. al. ein Übermaß an Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität bei schizophrenen Patienten in frontalen, temporalen und parietalen Hirnregionen finden. Die Dipoldichte Methode soll fokale neuromagnetische Aktivität filtern (siehe oben, ausführlichere Darstellung siehe Methodenteil). Durch die Lokalisation solcher fokaler, langsamer Aktivität in angrenzendem Gewebe von neuropathologischen Veränderungen (z.B. Gallen et al., 1992; Gallen et al., 1993; Lewine et al., 1994), nehmen Fehr et al. (in press) wie auch Canive et al. (1996, 1998) an, daß fokale langsame neuromagnetische Aktivität bei schizophrenen Patienten ebenfalls seinen Ursprung in dysfunktionalem Hirngewebe hat. Problematisch hierbei ist, daß bei Fehr et al. (in press) auch bei Kontrollprobanden solche Aktivität modelliert werden konnte. Die schizophrenen Patienten zeigten aber eine deutlich größere Anzahl solcher Quellen

(Dipolkonzentration), indem die meisten Patienten (24 von 28) in mindestens einem Hirnareal eine Standardabweichung über dem Mittelwert der Dipolkonzentration der Kontrollen lagen. Die vorliegende Studie soll untersuchen, ob die Ergebnisse von Fehr et al. (in press) schizophreniespezifisch sind, d. h. ob z. B. auch depressive Patienten ein solches Quellenmuster wie die Schizophrenen zeigen. Sollten die depressiven Patienten ein Übermaß an Dipolkonzentrationen im unteren Frequenzbereich zeigen und diese eine Indikatorfunktion für dysfunktionales Hirngewebe sein, müßten sich diese Quellenkonzentrationen in Hirnareale lokalisieren lassen, welche mit depressiver Symptomatik in Zusammenhang gebracht wurden. Deshalb soll zuerst ein kurzer Abriß über Depression und assoziierte Hirnareale geleistet werden. Danach sollen dann die Hypothesen der vorliegenden Studie explizit formuliert werden.

### *1. 6. 1. Depressive Symptomatik und assoziierte Hirnareale*

Schon 1939 berichtete Goldstein (1939), daß sich bei Patienten mit Schädigung der linken Hemisphäre eher eine Art „Katastrophenreaktion“ einstellte, welche durch Furcht und Depression gekennzeichnet ist. Patienten mit Schädigung der rechten Hemisphäre zeigten sich eher gleichgültig gegenüber ihren Beeinträchtigungen und reagierten sogar manchmal euphorisch. Gainotti (1972) untersuchte Patienten mit Schlaganfallinduzierten Läsionen. Dabei beobachtete er, daß Läsionen in der linken Hemisphäre oft mit Reaktionen des Weinen und der Angst assoziiert waren. Patienten mit Läsionen der rechten Hemisphäre hingegen zeigten sich eher gleichgültig oder scherzten und schäkerten unangemessen. Sackeim et al. (1982) sichtetten Fälle von pathologischem Lachen und Weinen und stellten fest, daß pathologisches Weinen häufiger bei linkshemisphärischen Läsionen und pathologisches Lachen öfter bei rechtshemisphärischen Schädigungen aufgetreten war. Robinson et al. (1984) benutzten die Computer-Tomographie, um den Zusammenhang zwischen Läsionsort und Stimmungsveränderungen zu untersuchen. Dabei stellten sie nicht nur eine interhemisphärische sondern auch eine intrahemisphärische Abhängigkeit zwischen Läsionsort und depressiver Symptomatik fest. Die Wahrscheinlichkeit depressive Symptome nach einem Schlaganfall zu entwickeln, war positiv mit der Nähe der Schädigung zum frontalen Pol der linken Hemisphäre aber negativ mit der Nähe zum frontalen Pol der rechten Hemisphäre korreliert.

Dennoch warnen Kolb und Wishaw (1996) vor einer zu vereinfachenden Dichotomisierung in linke versus rechte Hemisphäre. Sie berichteten, daß Patienten mit rechtsfrontalen Läsionen

eine Reaktion in die erwartete Richtung zeigten, wie z.B. Witzereißer und überschwengliches Erzählen. Rechtshemisphärische Läsionen im Temporal- und/oder Parietallappen führten hingegen zu Reaktionen übermäßiger Besorgnis bezüglich ihres Lebens und Äußerungen über einen geringen Selbstwert. Manchmal stellen sich auch paranoide Symptome ein, so daß die Patienten glaubten, daß Familienmitglieder sie hintergehen wollten.

Sinyor et al. (1986) fanden ebenfalls ein etwas komplexeres Bild vor. Sie beobachteten wie Robinson et al. (1984) einen positiven Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und der Nähe der Läsion zum frontalen Pol in der linken Hemisphäre. Dennoch berichteten sie auch über eine Assoziation zwischen anterioren und posterioren Schädigungen in der rechten Hemisphäre und Depression. Zusammenfassend werden depressive Symptome nach einem Schlaganfall bei Schädigung des frontalen Kortex der linken Hemisphäre, des rechten posterioren Kortex sowie eventuell auch des rechten frontalen Kortex erwartet.

Aber nicht nur Läsionsstudien über neurologische Patienten deuten auf eine Beteiligung frontaler Kortexgebiete bei emotionalen Verhalten. Eine Reihe von Positronenemissionstomographie-Studien (PET-Studien), welche den regionalen zerebralen Metabolismus messen, weisen in eine ähnliche Richtung der frontalen Beteiligung. Bei diesen Studien wird den Probanden ein radioaktiv markierter Zucker (Fluorodeoxyglucose FDG) verabreicht, welcher in Neurone gelangt und dort bei der Energiegewinnung der Zelle metabolisiert wird. Bei dem Zerfallsprozess des radioaktiv markierten Moleküls entstehen Positronen, welche auf Elektronen nahegelegener Moleküle treffen. Dabei entstehen zwei Gammaquanten, welche sich entgegengesetzt voneinander entfernen und mit geeigneten Detektoren registriert werden können. Somit kann dann der Metabolismus im Gehirn eines Probanden gemessen werden.

Baxter et al. (1989) verglichen nun die Metabolismusraten von gesunden Kontrollpersonen und depressiven Patienten. Hierbei stellten sie fest, daß depressive Patienten im Vergleich zu den Kontrollen weniger Metabolismus in frontalen Arealen der linken Hemisphäre aufwiesen. Zudem war die Schwere der depressiven Symptomatik mit dem Ausmaß des linksfrontalen Hypometabolismus korreliert. Waren die Patienten remittiert, konnte der Hypometabolismus nicht mehr beobachtet werden.

Bench et al. (1992) verwendeten radioaktiv markierten Sauerstoff, um mittels PET den regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF) zu messen. Hierbei wird die neuronale Aktivität über die Blutzufuhr neuronalen Gewebes geschätzt. Zehn der 33 depressiven Patienten hatten ausgeprägte kognitive Defizite. In der depressiven Gruppe als ganzes wurde ein zu den Kontrollprobanden reduzierter rCBF im linken anterioren Gyrus cinguli und linken

dorsolateralen präfrontalen Kortex verzeichnet. Die kognitiv beeinträchtigte Gruppe zeigte zudem eine signifikante Reduktion des rCBF im linken Gyrus medialis frontalis und erhöhten rCBF im Vermis cerebelli.

Drevets et al. (1992) dagegen fanden ein komplexeres Bild vor. Zum einen maßen sie den rCBF mittels PET bei akut depressiven und zum anderen bei remittierten Patienten. Nur die akuten Patienten zeigten einen relativ erhöhten rCBF im linken präfrontalen Kortex. Die symptomfreien depressiven Patienten dagegen zeigten diese Erhöhung nicht. Beide Gruppen jedoch wiesen einen vergrößerten rCBF im Vergleich zu Kontrollen in der linken Amygdala auf. Die Autoren sahen ihr Ergebnis des erhöhten rCBF im linken präfrontalen Kortex als „state dependend“ und die Erhöhung des rCBF in der linken Amygdala als „trait-marker“ der Depression an. Obwohl der größere rCBF im linken präfrontalen Kortex im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen steht, konnten Drevets et al. (1992) eine negative Korrelation zwischen linker präfrontaler Aktivität und dem „Hamilton Depression Rating Scale Score“ - einem Fremdrating für Depression (siehe oben)- beobachten. Somit ergab sich eine Assoziation zwischen der Schwere der Depression und linksfrontaler zerebraler Hypoperfusion.

Die Arbeitsgruppe um Davidson zog ein anderes Maß zerebraler Aktivierung heran, um hirnhysiologische Korrelate depressiver Symptomatik zu finden. Dabei folgten sie der Annahme, daß eine Abnahme der Alphanbandaktivität im EEG mit kortikaler Aktivierung einhergeht (Henriques & Davidson, 1990). Henriques und Davidson (1990) untersuchten dabei eine Gruppe von Personen, welche ehemals unter einer Depression litten, aber zum Zeitpunkt der Untersuchung voll remittiert waren. Zudem zogen sie eine Kontrollgruppe von Personen heran, die niemals eine depressive Symptomatik erfahren hatten. Die ehemals depressive Gruppe zeigte vermehrte Alphanbandaktivität gegenüber den Kontrollprobanden in anterioren Arealen der linken Hemisphäre und posterioren Gebieten der rechten Hemisphäre. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Läsionsstudien, welche linksfrontale und rechtsposteriore Schädigung mit depressiver Symptomatik in Zusammenhang bringen (siehe oben). Die Autoren dieser EEG-Studie (Henriques & Davidson, 1990) folgerten, daß die ehemals depressive Gruppe durch eine Hypoaktivierung des linken Frontalkortex und des rechten posterioren Kortex gekennzeichnet war. Da die Gruppe klinisch remittiert war, nahmen Henriques und Davidson (1990) an, daß es sich bei diesem Hypoaktivierungsmuster um einen möglichen „trait marker“ für Depression handelte. In einer Studie über bipolar saisonale affektive Störung zeigten die Patienten ebenfalls ein Muster linksfrontaler Hypoaktivierung. Dieses Muster blieb selbst nach klinisch erfolgreicher

Lichttherapie bestehen (Allen, Iacono, Depue & Arbisi, 1993). Tomarken, Davidson, Wheeler und Kinney (1992) konnten den Alphaasymmetriewerten und absoluten Powerwerten im Alphabandbereich gute Test-Retest Stabilität und sehr gute interne Konsistenz attestieren und schreiben diesen Maßen eine gute psychometrische Güte in Bezug auf eine mögliche „trait“-Erfassung zu.

In einer weiteren Studie von Henriques und Davidson (1991) wurde bei klinisch akut depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls eine linksfrontale Hypoaktivierung (mehr Alphanpower an linksfrontalen Elektroden) gefunden. Anderen Autoren folgend (Kinsbourne, 1978) nehmen Henriques und Davidson eine Schlüsselfunktion des linken und rechten Frontalkortex in einem Schaltkreis an, welcher bei der Vermittlung von Annäherungs- und Rückzugsverhalten eine wichtige Rolle spielen soll. Dabei soll der linke Frontalkortex wichtig für die Mediation von Annäherungsverhalten und der rechte Frontalkortex für die Mediation von Rückzugsverhalten sein. Annäherungsverhalten wird mit positiven Affekt und Rückzugsverhalten mit negativen Affekt assoziiert (Kinsbourne, 1978, Henriques & Davidson, 1992, Davidson et al., 1990). Je nach Aktivierung des linken und des rechten Frontalkortex soll entsprechend eine emotionale Reaktionsbereitschaft auf Umweltreize erfolgen. Menschen, die eine linksfrontale Hypoaktivierung aufweisen, sollen nach diesem Modell vulnerabel für Defizite im Annäherungs-System sein. Traurigkeit und Depression werden bei Defiziten im Annäherungsverhalten erwartet (Henriques & Davidson, 1991). Wheeler, Davidson und Tomarken (1993) hatten bei gesunden Probanden die Aktivierung des linken relativ zum rechten Frontalkortex mittels EEG gemessen. Nach dieser Baselinemessung zeigten sie den Probanden emotional behaftete Videoclips und versuchten daraufhin die emotionale Reaktion der Probanden zu erfassen. Dabei beobachteten sie, daß Versuchspersonen mit einer ausgeprägteren rechtsfrontalen Aktivierung negativer auf negativ behaftete Filmclips reagierten als Personen mit einer größeren linksfrontalen Aktivierung. Diese wiederum reagierten positiver auf die positiv behafteten Videoclips als die Probanden mit einer höheren rechtsfrontalen Aktivierung. Je nach Aktivierung des linken und rechten Frontalkortex zeigten die Versuchspersonen einen Bias in ihrer emotionalen Reaktionsbereitschaft. Dies wird als weitere Hinweis auf eine Beteiligung frontaler Kortexgebiete bei emotionalen Reaktionen verstanden.

### *1. 6. 2. Zusammenfassung*

Nimmt man die Ergebnisse der Läsionsstudien bei neurologischen Patienten, die PET-Studien über Depression sowie die EEG Studien der Arbeitsgruppe um Davidson zusammen, scheinen der linke Frontalkortex und der rechte posteriore Kortex mit depressiver Symptomatik assoziiert zu sein. Die Autoren um Davidson schlagen ein Vulnerabilitätsmodell vor, welches besagt, daß Personen mit linksfrontaler Hypoaktivierung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression aufweisen, da dann hier ein Defizit im Annäherungsverhaltens-System vorliegen soll. Dieses System sei mit positiven Affekts eng verknüpft.

### *1. 6. 3. Hypothesen der vorliegenden Studie*

Das Ziel dieser Studie war, zu untersuchen, ob depressive Patienten wie die schizophrenen Patienten in der Studie von Fehr et al. (in press) ein Übermaß an fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität zeigen. Dies sollte sich durch eine erhöhte Anzahl lokalisierbarer Quellen solcher Aktivität ausdrücken. Ein weiteres Anliegen war, zu überprüfen, ob diese Quellen (falls sie gefunden werden) in andere Hirnregionen als bei den schizophrenen Patienten lokalisiert werden können. Folgende Hypothesen sollen getestet werden:

- a) Falls eine depressive Erkrankung durch dysfunktionales Hirngewebe ähnlich wie bei der Schizophrenie begünstigt wird, sollten depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Personen ein Übermaß an Quellen fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität aufweisen.
- b) Sind die Ergebnisse bezüglich der schizophrenen Patienten spezifisch für diese Gruppe, sollten die depressiven Patienten Quellen langsamer Aktivität in anderen Hirnarealen zeigen oder sich bezüglich der Dipolkonzentrationen (Anzahl Quellen) in den verschiedenen Hirnarealen nicht von den Kontrollen unterscheiden (Falsifikation von a)).
- c) Zeigt die depressive Gruppe tatsächlich ein Übermaß an Quellen fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität, dann sollten sich diese Quellen in mit Depression assoziierte Hirnareale lokalisieren lassen. Somit würde man erhöhte Dipolkonzentrationen in linksfrontalen und/ oder rechtsposterioren Arealen erwarten.

## 2. METHODEN

### 2.1. Probanden

#### 2.1.1. Depressive Patienten

An der vorliegenden Untersuchung nahmen 13 Patienten mit affektiven Störungen teil (Diagnose nach ICD-10). Dabei erfüllten die meisten Patienten die Kriterien für eine Anpassungsstörung mit längerer (> 6 Monate) oder kürzerer (< 6 Monate) depressiver Reaktion (6 Patienten von 13). Die anderen Patienten zeigten entweder Symptome einer depressiven Episode mit mittel- bis schwergradigem Ausmaß oder einer rezidivierenden depressiven Störung mittlerer Schwere. Ein depressiver Patient hatte psychotische Symptome und wies zudem die Symptome einer abhängigen Persönlichkeitsstörung auf. Ein weiterer Patient litt an einer gemischten Angst- und depressiven Störung.

Bei zwei von den anpassungsgestörten Patienten erfolgten zusätzlich zu einer affektiven Störung Kodiagnosen, wobei einer die Kriterien einer emotionalen instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typus und der andere die Kriterien einer Störung durch multiplen Substanzgebrauch erfüllte. Zur Zeit der Untersuchung war letzterer allerdings abstinent und hielt sich in geschützter Klinikumgebung auf. Tabelle 2.1 listet die diagnostischen Untergruppen auf.

DIAGNOSE	KODIAGNOSE	ANZAHL PATIENTEN
Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion:		
F 43.20 (kurze depressive Reaktion)		3
F 43.21 (lange depressive Reaktion)		1
F 43.21 (lange depressive Reaktion)	F 60.31 (emotional instabile Persönlichkeitsstörung Borderline Typus)	1
F 43.21 (lange depressive Reaktion)	F 19.21 (Störung durch multiplen Substanzmissbrauch)	1

**Tab. 2.1: Diagnostische Untergruppen und Kodiagnosen nach ICD-10.**

Depressive Episode		
F 32.1 (mittelgradige depressive Episode)		2
F 32.2 (schwere depressive Episode)		1
F 32.3 (schwere Depressive Episode mit psychotischen Symptomen)	F 60.7 (abhängige Persönlichkeitsstörung)	1
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode		
F 33.1		2
Angst und depressive Störung, gemischt		
F 41.2		1

Fortsetzung Tab. 2.1: Diagnostische Untergruppen und Kodiagnosen nach ICD-10.

Vier Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mediziert. Sechs Patienten wurden mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SRI) und ein Patient hiervon zusätzlich mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt. Bei dem Patient mit psychotischen Symptomen wurde das SRI mit einem Neuroleptikum kombiniert.

Zwei Patienten wurden ausschließlich mit trizyklischen Antidepressiva behandelt. Ein Patient erhielt ein tetrazyklisches Antidepressivum. Eine Liste der Medikation mit den Wirkstoffen wird in Tabelle 2.2 dargestellt.

KLASSE	WIRKSTOFF	ANZAHL PATIENTEN
SRI	Paroxetin	3
	Sertalin	1
TriA	Trimipramin	1
	Doxepin	1
TetA	Mianserin	1
SRI + TriA	Paroxetin + Trimipramin	1
SRI + Neuroleptikum	Paroxetin + Flupentixol	1
Keine Medikation		4

Tab. 2.2: Medikation und Wirkstoffe. SRI = Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. TriA = trizyklisches Antidepressivum. TetA = tetrazyklisches Antidepressivum. „+“ = in Kombination mit.

Alle Patienten füllten den Depressionsfragebogen nach Beck (Beck et al., 1961) aus. Dieser Fragebogen beruht hauptsächlich auf einer Selbstbeurteilung kognitiver und einiger vegetativer und stimmungsbezogener Symptome. Die Punktzahl, die der Patient in dieser Selbstbeurteilung erlangt, soll die Schwere der Depression widerspiegeln. Insgesamt besteht der Fragebogen aus 21 Fragen, welche Antworten in Abstufungen von null bis drei zulassen (0 = minimal; 3 = schwer). Üblicherweise werden folgende Grenzwerte aus Tabelle 2.3 herangezogen (Beck et al., 1961):

GRENZWERT	SCHWERE DER DEPRESSION
Bis 15 Punkte	Milde Depression
Von 15-30 Punkte	Mäßige Depression
Mehr als 30 Punkte	Schwere Depression

**Tab. 2.3: Grenzwerte für den BDI nach Beck et al. (1961) bezüglich der Schwere der Depression.**

Im Mittel wiesen die depressiven Patienten (n = 13) dieser Studie einen BDI-Wert von 20 auf. Die hohe Standardabweichung von 10,98 ist darauf zurückzuführen, daß vier Patienten einen Wert kleiner gleich 10 erreichten. Von zwei Patienten war der BDI-Wert nicht erhältlich.

Im Durchschnitt waren die Patienten 48,6 Jahre alt (Spannbreite 36-62 Jahre). Davon waren zehn rechtshändig und drei linkshändig (nach Oldfield, 1971, siehe unten). Die Gruppe teilte sich in acht Frauen und fünf Männer auf.

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung im Zentrum für Psychiatrie, Reichenau. Die Patienten nahmen freiwillig an der Untersuchung teil und erhielten eine Aufwandsentschädigung von 20 DM.

### *2. 1. 2. Kontrollprobanden*

An der Untersuchung nahmen neun Kontrollprobanden teil. Die Anzahl der Kontrollpersonen wurde so gewählt, um ein balanciertes Design zu erhalten, da nur neun der 13 depressiven Patienten in die statistische Analyse eingingen (siehe unten).

Die Kontrollpersonen rekrutierten sich aus den Mitarbeitern des Forschungslabors oder Bekannten von den Mitarbeitern. Alle Kontrollpersonen waren körperlich gesund und frei von psychischen Leiden. Im Durchschnitt waren die Kontrollprobanden 46 Jahre alt (Spannbreite 24-65 Jahre). Alle neun Probanden waren rechtshändig (nach Oldfield, 1971, siehe unten) und die Gruppe teilte sich in vier Frauen und fünf Männer auf.

Die Teilnahme an der Untersuchung erfolgte freiwillig und die Versuchspersonen erhielten 20 DM als Aufwandsentschädigung.

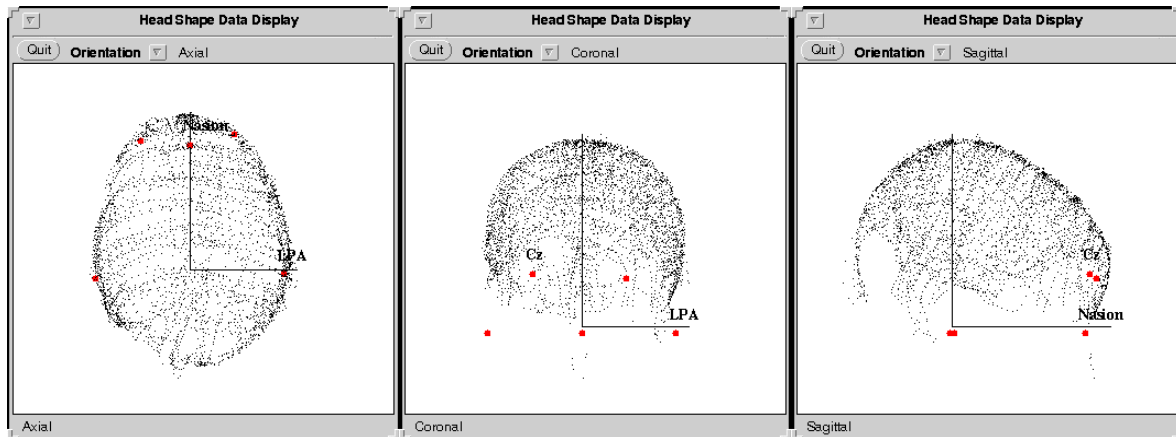
## **2. 2. Durchführung der Untersuchung**

Vor der Untersuchung wurden die Personen mit der magnetisch abgeschirmten Kammer, in welcher sich das MEG-Ganzkopfsystem befindet, vertraut gemacht. Danach wurden die Patienten für die MEG-Messung vorbereitet. Hierbei wurden alle ferromagnetischen Gegenstände am Körper des Probanden entfernt (Ohrringe, Brillen, Geldbörsen, Schlüssel, usw.) und die Versuchsperson wurde gebeten, eine für die Messung vorbereitete Kleidung (keine Metallknöpfe) anzulegen. Hiernach wurde die Händigkeit mit einem Fragebogen nach Oldfield (1971) bestimmt. Danach übte jede Versuchsperson eine Rechenaufgabe, welche sie während der Messung mental durchführen sollte. Die Ergebnisse dieser Meßbedingung und einer weiteren („mental imaging“) werden in dieser Arbeit nicht vorgestellt. Hier werden nur die Prozedur und die Ergebnisse der Ruhebedingung beschrieben.

Nachdem der Proband mit der mentalen Rechenaufgabe vertraut gemacht wurde, wurden die „Coils“ (runde Plaketten mit einer isolierten Drahtspule versehen) auf die präaurikulären Punkte, auf einen Pseudo-Nasionpunkt, Pseudo-Cz- und Pseudo-Inion-Punkt geklebt. Diese „Coils“ dienten später für die Bestimmung der Lage des Kopfes relativ zu den Sensoren. Zudem wurde für die spätere Digitalisierung des tatsächlichen Nasionpunktes dieser mit einem Kosmetikstift markiert.

Es wurden zusätzlich je zwei Elektroden am Schläfenbein jeder Gesichtshälfte für das horizontale Elektrokulogramm (EOG) und je zwei Elektroden unter- und oberhalb des rechten Auges für das vertikale EOG geklebt. Am linken unteren Rippenbogen und rechten Schlüsselbein wurde je eine Elektrode für die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG) angebracht.

Nach der Vorbereitungsprozedur wurde die Versuchsperson in die MEG-Kammer begleitet. Hier wurde die räumliche Position der „Coils“ und der präaurikulären Punkte sowie des tatsächlichen Nasionpunktes mit einem Abtaststift digitalisiert, während sich die Versuchsperson in sitzender Position befand. Hiernach wurde mit Hilfe des selben Abtaststiftes der Kopf des Probanden flächendeckend abgefahren, um die Schädeloberfläche räumlich zu digitalisieren („Headshape“, siehe Abb. 2.1).



**Abb. 2.1:** „Headshape“-Punkte, präaurikuläre Punkte (LPA und gegenüberliegend RPA), Nasionpunkt, Pseudo-Cz (Cz) und Pseudo-Inion.

Danach nahm der Proband eine liegende Stellung ein und wurde so mit dem Kopf in den Sensor gefahren. Nach der Ausrichtung des Probanden wurde ihm erklärt, daß er während der ganzen fünfminütigen Messung die Augen auf einen an der Decke befestigten Punkt richten und alle paar Sekunden blinzeln sollte. Dabei sollte er aber dauerhaftes Blinzeln vermeiden. Zudem müsse er sich auf den Punkt konzentrieren und versuchen aufkommenden Gedanken nicht nachzugehen. Er solle vielmehr diese Gedanken „an sich vorbeiziehen“ lassen.

Nach der Instruktion wurde der Proband allein in der Kammer gelassen (aber mit einer Videokamera überwacht) und die fünfminütige Ruhemessung begann. Dabei wurde vor und nach der Spontan-MEG-Aufzeichnung die Kopfposition relativ zum Sensor mit Hilfe der „Coils“ bestimmt. Nach der Messung wurde der Proband wieder von den „Coils“ und den Elektroden befreit und erhielt eine Aufwandsentschädigung von 20 DM.

## 2. 3. Apparatur und Analyse der Daten

### 2. 3. 1. Datenaufzeichnung und Datenvorbereitung

Es wurden pro Proband fünf Minuten spontane neuromagnetische Aktivität mit einem MEG Ganzkopfsystem abgeleitet (MAGNES<sup>®</sup> 2000, 4D Neuroimaging<sup>™</sup>, San Diego; 148 Kanäle; Abtastrate 678,17Hz; 0,1 – 200Hz Bandbreite). Zusätzlich wurde ein EOG und ein EKG (siehe oben) aufgezeichnet.

Vor jeglicher Quellenanalyse (siehe unten) wurden die Datenpunkte um den Faktor 16 reduziert, womit sich die Abtastrate für die weitere Analyse auf 42,39Hz verminderte.

Anschließend wurden Störsignale unter Verwendung der Referenzkanäle aus den Daten gerechnet. Diese wurden dann digital mit je einem Bandpaßfilter zwischen 1,5-4Hz und 4-8Hz gefiltert (Butterworth Filter, 8. Ordnung).

Die Daten wurden hiernach visuell nach Artefakten (Augenbewegungen und sonstige Bewegungsartefakte) mit Hilfe des EOG durchsucht. Nur Zeitintervalle, welche nicht artefaktbehaftet waren, gingen in die spätere Analyse mit ein.

### 2. 3. 2. Quellenmodellierung

Für die verbleibenden Felder wurde nun eine Quellenanalyse (äquivalenter Stromdipol in einer homogenen Kugel) durchgeführt. Dabei wurde der Sensorraum (Kanäle 1-148) in fünf Kanalgruppen aufgeteilt (anterior, links, rechts, zentral und posterior; siehe Abb. 2.2 und Tab. 2.4).

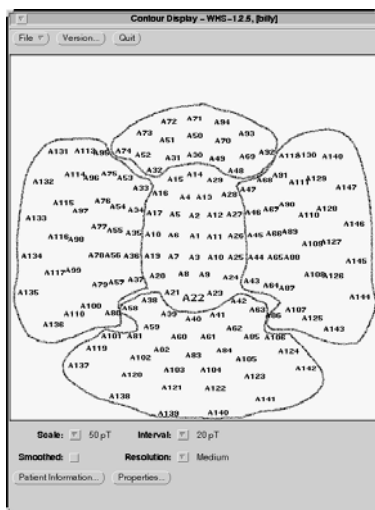
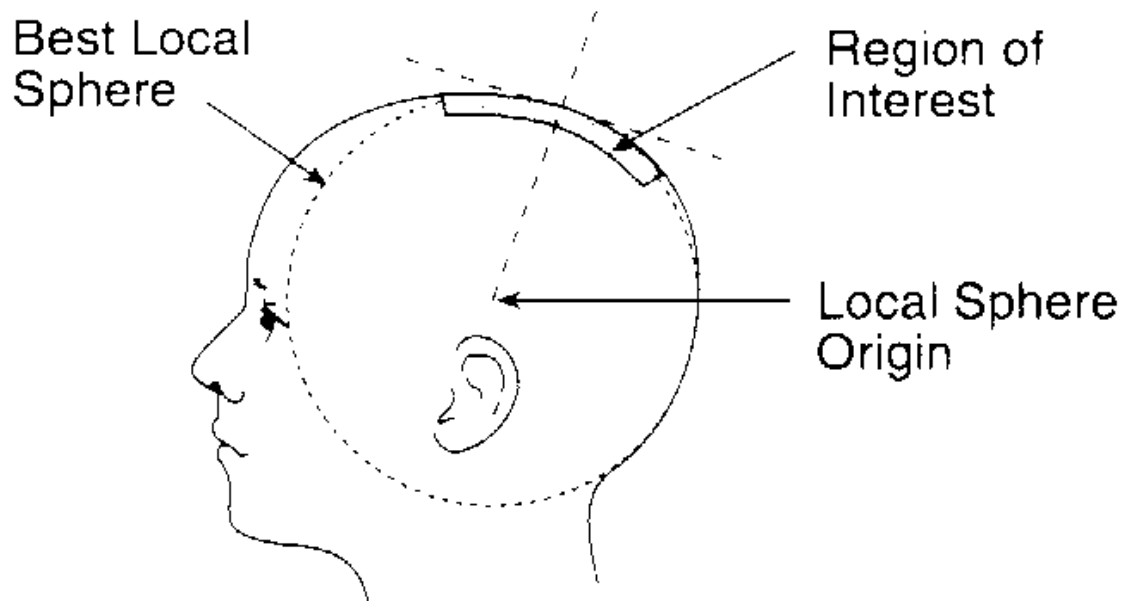


Abb. 2.2: Kanalgruppen der MEG-Sensoren

KANALGRUPPE	KANÄLE
Anterior	A30 – A32, A48 – A52, A69 – A74, A92 – A94,
Posterior	A38 – A42, A58 – A63, A81 – A85, A101 – A106, A119 – A124, A137 – A142,
Links	A33 – A37, A53 – A57, A75 – A80, A95 – A100, A113 – A118, A131 – A136,
Rechts	A43 – A47, A64 – A68, A86 – A91, A107 – A112, A125 – A130, A143 – A148,
Zentrum	A1 – A29,

Tab. 2.4: Kanalgruppen mit Kanälen.

Um nun das Hintergrundrauschen zu vermindern, wurden durch die Kanalgruppen sogenannte „regions of interests“ definiert. Die durch die Digitalisierung der Schädelform erhaltenen Punkte (siehe Abb. 2.1) wurden nun herangezogen, um eine lokale Kugel bezüglich der Kanalgruppen anzupassen (Biomagnetic Technologies™, 1999; siehe Abb. 2.3).



**Abb. 2.3: Schematische Darstellung der Anpassung der lokalen Kugel unter Verwendung des „Headshape“. „Region of interest“ sind die digitalisierten Punkte auf der Kopfoberfläche, welche sich unter der entsprechenden Kanalgruppe befinden (nach Biomagnetic Technologies™, 1999.)**

Die Quelle eines dipolaren magnetischen Feldes, welches durch eine Nulllinie und zwei Maxima gekennzeichnet ist, kann mit einem äquivalenten Stromdipol in einer homogenen Kugel modelliert werden (z. B. Williamson & Kaufman, 1990). Jede angepaßte lokale Kugel diene nun als Volumen eines solchen Dipolmodells.

Die Schätzung des Dipols wurde über zwei Schritte vollzogen. Als erstes wurde ein Gitter von der Größe 20cm x 20cm x 10cm relativ zum Kanal A1 des Sensors berechnet. Die Abstände der Gitterpunkte betragen 2cm. Die Koordinaten der Gitterpunkte wurden nun für die entsprechende lokale Kugel pro Kanalgruppe umgerechnet (Christian Wienbruch, persönliche Mitteilung). Auf jedem Gitterpunkt innerhalb der lokalen Kugel wurde eine Dipolschätzung durchgeführt und bestimmt, ob mit einem dieser Dipolschätzungen annähernd das neuromagnetische Feld beschrieben werden konnte. War dies nicht der Fall, so wurde diese Feldverteilung nicht weiter modelliert („weeding“, Biomagnetic Technologies™, 1999).

Konnte aber durch dieses grobe „Rateverfahren“ ein Dipol annähernd das magnetische Feld beschreiben, wurde der beste Rateversuch aus den Gitterpunkten durch eine kleinste Quadrateschätzung verfeinert. Dabei kam ein iteratives Verfahren zum Einsatz, welches das Quadrat der Abweichung des berechneten magnetischen Feldes des geschätzten Dipols (vorwärtsgerechnete Feldverteilung) von der tatsächlich gemessenen Feldverteilung minimierte. Die Anpassungsgüte dieser beiden Magnetfeldverteilungen wird im „goodness of

fit“ (GOF) ausgedrückt und gibt den Anteil der Varianz des magnetischen Feldes an, die eine Dipollösung erklärt.

Mittels dieser beiden Schritte wurde pro Proband und für jede Kanalgruppe mit entsprechender lokaler Kugel jede artefaktfreie Feldverteilung jeweils im Delta- und Thetaband (1,5-4Hz und 4-8Hz; respektive) analysiert. Es wurden nur Dipollösungen akzeptiert, welche mindestens 90% der Varianz des neuromagnetischen Feldes erklärten (GOF  $\geq 0,90$ ), einen „root mean square“ (RMS =  $\sqrt{(1/n \sum (x_i)^2)}$ )<sup>+</sup> Wert zwischen 100fT und 300fT und ein Dipolmoment nicht größer als 50nAm aufwiesen.

Das Dipolmoment repräsentiert den Stromfluss im Dipol und ist proportional zur Fläche aktivierten neuronalen Gewebes. Da das Modell eines äquivalenten Stromdipols in einer homogenen Kugel einen infinitesimalen kleinen Stromdipol annimmt, können nur fokale neuronale Aktivierungen sinnvoll geschätzt und interpretiert werden. Tiefe Quellen bedürfen einer großflächigeren Aktivierung, um ein meßbares neuromagnetisches Feld zu erzeugen. Das Dipolmoment eines Dendriten ist mit  $3 \times 10^{-5}$ nAm bekannt (Tripp, 1981). Um ein Dipolmoment von 30 bis 50nAm zu erzeugen, bedürfte es also ca.  $10^6$  gleich ausgerichteter, simultan erregter Dendritenbäume. Diese nehmen mit ihren dazugehörigen Neuronen ein bestimmtes Volumen im Neokortex ein. Nach Nunez (1990) befinden sich in einer Makrosäule neokortikalen Gewebes  $10^5$  bis  $10^6$  Pyramidenzellen. Schätzt man nun für die Erzeugung eines Stromdipols mit 30 bis 50nAm Dipolmoment ein bis zwei solcher aktivierten Makrosäulen, dann ergibt sich ein Volumen von 18 bis 35mm<sup>3</sup> erregten kortikalen Gewebes (bei einem Durchmesser einer solchen Säule von 3mm und einer Länge von 2,5mm (Nunez, 1990)). Die Beschränkung auf Dipollösungen mit einem Dipolmoment nicht größer als 50nAm sollte somit dafür sorgen, daß nur Feldverteilungen mit einem äquivalenten Stromdipol interpretiert werden, welche durch oberflächennahe Quellen modelliert werden können und ein nicht zu großes Volumen aktivierten neuronalen Gewebes repräsentieren.

Das RMS-Kriterium sollte dafür sorgen, daß nur Dipole akzeptiert werden, die eine angemessene Feldstärke generieren. Abbildung 2.4 zeigt ein Beispiel einer solchen Feldverteilung aus einem Datensatz eines schizophrenen Patienten mit dazugehöriger Dipollösung.

---

<sup>+</sup> wobei n = Anzahl der Kanäle;  $x_i$  = Amplitude in fT an Kanal i.

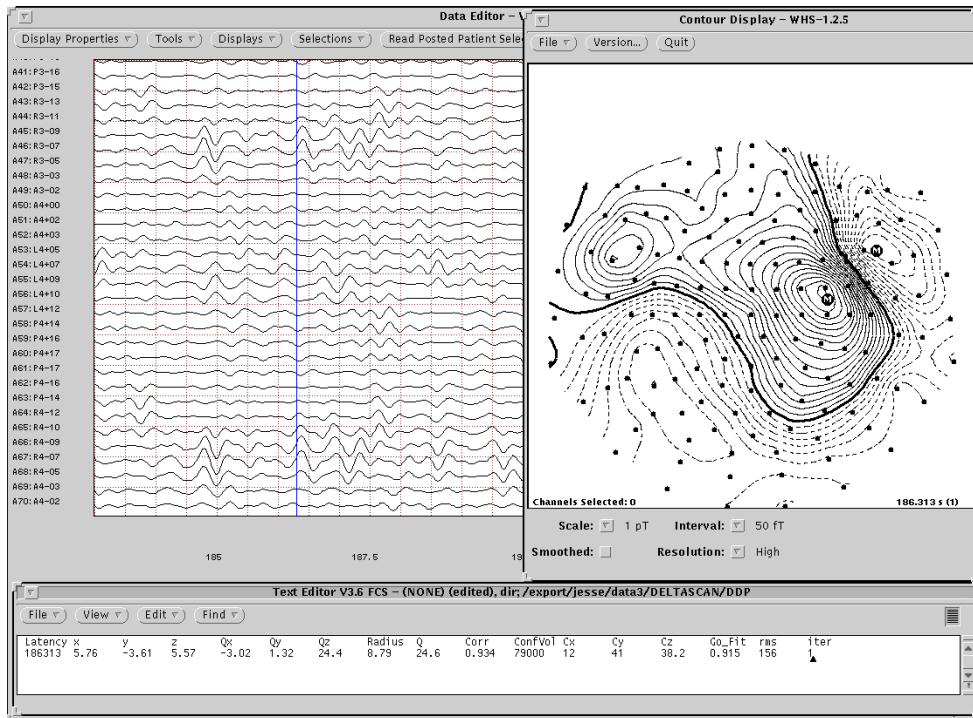


Abb. 2.4: Der linke Teil des Bildes zeigt einen digital gefilterten Datensatz (1,5 – 4Hz) eines schizophrenen Patienten. Die Markierung zeigt den analysierten Zeitpunkt in der Meßreihe und befindet sich in der Flanke der langsamen Welle. Das rechte Bild

zeigt die Magnetfeldverteilung. Im unteren Teil kann man die Dipollösung (rechte Kanalgruppe) ablesen. Latency = Zeitpunkt in der Meßreihe. X, Y, Z = Koordinaten des Dipols. Qx, Qy, Qz = Dipolmomente für die drei Teilvektoren, welche die Dipolorientierung definieren. Q = Gesamtbetrag des Dipolmoments. ConfVol = Konfidenzvolumen (kann hier nicht interpretiert werden (auch die damit assoziierten Werte), da bei der Analyse von kontinuierlichen Daten keine sinnvolle Schätzung des Rauschens möglich ist). Go\_Fit = GOF. RMS = Feldstärke. Iter = Anzahl nötiger Iterationen für die Dipolmodellierung.

### 2. 3. 3. Abhängige Variable Dipoldichte (DD)

Wie schon im Einleitungsteil beschrieben, sollte in dieser Arbeit überprüft werden, ob depressive Patienten ebenfalls ein Übermaß an Quellen langsamer fokaler neuromagnetischer Aktivität zeigen. Hierzu wurde die oben dargestellte Quellenanalyse im Delta- und Thetaband (1,5–4Hz und 4–8Hz, respektive) durchgeführt.

Der Quellenraum wurde in kleine Würfel (Voxel) unterteilt. Für die statistische Analyse wurde eine Unterteilung in zehn Voxel gewählt, welche präfrontale, frontale, temporale, parietale und occipitale Regionen für jede Hemisphäre repräsentieren (siehe Fehr et al., in press und Abb. 2.5).

Für jede Versuchsperson wurde nun die Anzahl der Dipole in jedem dieser Voxel bestimmt. Da die artefaktfreien Zeitpunkte, die in die Analyse miteinbezogen wurden, zwischen den Probanden variierten, wurde die Anzahl der Dipole pro Voxel durch die auswertbare Zeit in Sekunden geteilt. Die auswertbare Zeit in Sekunden errechnet sich durch das Produkt der

Anzahl artefaktfreier Datenpunkte und der Abtastrate (42,39Hz). So wurde für jedes Voxel ein normalisierter Wert (Dipole pro Sekunde) berechnet, welcher die Dipoldichte bzw. –konzentration für das jeweilige Frequenzband (Delta und Theta) darstellt. Im folgendem wird dieses Maß als Dipoldichte (DD) bezeichnet.

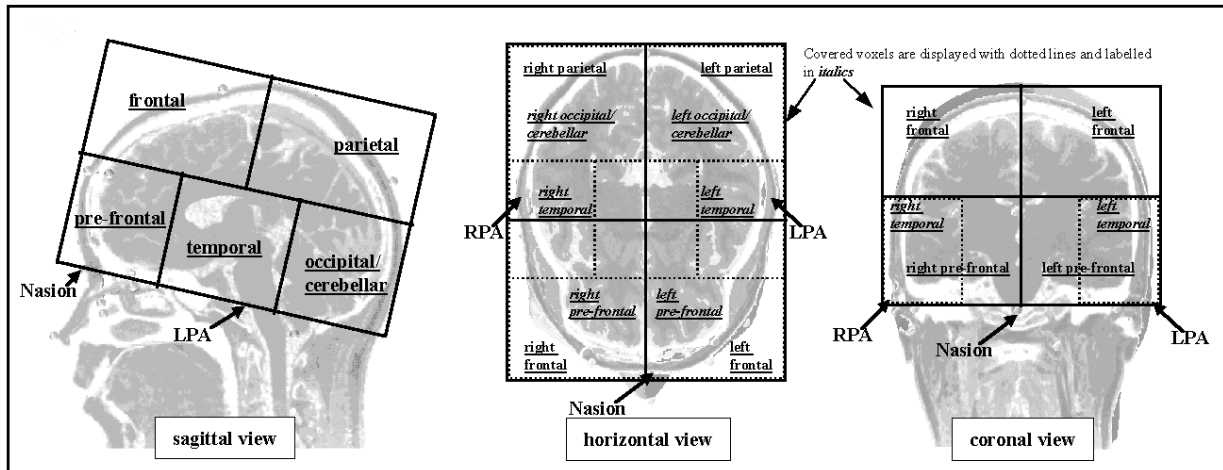


Abb. 2.5: Schematische Darstellung der Aufteilung des Quellenraums in zehn Voxel nach Fehr et al. (in press). LPA = linker präaurikulärer Punkt. RPA = rechter präaurikulärer Punkt. Nasion = Nasionpunkt.

Für eine hochauflösendere Darstellung der DD wurde der Quellenraum in 64000 Voxel unterteilt. Dabei wurden die Daten vor der Darstellung einer gausschen Konvolution unterzogen (nicht für die statistische Analyse). Die Visualisierung dieser Voxelauflösung erfolgte mit MATLAB (© The MathWorks, Inc., 1984-2000).

#### 2. 3. 4. Statistische Analyse

Die Dipoldichten der 10 Voxel (siehe oben) wurden mit Hilfe der Statistikprogramme SuperANOVA (Abacus Concepts, Inc., Berkley California, ©1989-1991), STATVIEW (SAS Institute, Inc., Cary North Carolina, © 1992-1998) und STATISTIKA (StatSoft, Inc., Tulsa Oklahoma, © 1998) analysiert. Die mittleren Dipoldichten über die Gruppen (Depressive vs. Kontrollen) in jeder Region (präfrontal, frontal, temporal, parietal, occipital für jeweils linke und rechte Hemisphere) und für jedes Frequenzband (Delta und Theta) wurden hierbei auf mögliche Gruppenunterschiede untersucht. Dazu wurde ein ANOVA Modell mit Meßwiederholung mit dem Gruppenfaktor GRUPPE (Depressive vs. Kontrollen) und einem Wiederholungsfaktor HEMISPHERE (linke vs. rechte Hemisphere) und REGION (präfrontal, frontal, temporal, parietal und occipital) für das Delta- (1,5-4Hz) und das Thetaband (4-8Hz) berechnet. Bei Interaktionen mit mehr als einem Freiheitsgrad, wurden die Freiheitsgrade

einer Greenhouse-Geisser-Korrektur (Greenhouse & Geisser, 1959) unterzogen, um möglichen Verstößen der Sphärizitätsannahme Rechnung zu tragen. Bei statistisch bedeutsamen Unterschieden zwischen den Gruppen wurden diese mit einem parameterfreien Verfahren (Mann-Whitney-U-Test) überprüft, um dem geringen Stichprobenumfang gerecht zu werden.

Vor der Varianzanalyse wurden jedoch diejenigen Patienten, welche in mindestens einer der 10 Voxel (präfrontal, frontal, temporal, parietal und occipital für jeweils linke und rechte Hemisphere) zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert der Dipoldichten ihrer Gruppe lagen, als Ausreißer identifiziert und nicht in die statistische Analyse mit aufgenommen. Vier der 13 Patienten gingen somit nicht in die statistische Auswertung mit ein, werden aber gesondert beschrieben (siehe Ergebnis- und Diskussionsteil). Den verbleibenden neun Patienten wurden neun Kontrollprobanden gegenübergestellt, welche sich statistisch im Alter nicht von der Patientengruppe unterschieden. Es wurde damit ein balanciertes Design gewählt. Tabelle 2.6 listet nochmals die in den varianzanalytischen Vergleich eingegangenen Versuchsgruppen mit mittlerem Alter, Händigkeit-, und Geschlechterverteilung auf. Der statistische Altersvergleich wird in Tabelle 2.7 dargestellt.

GRUPPE	ANZAHL	MITTLERES ALTER	SD (ALTER)	HÄNDIGKEIT	GESCHLECHT
Depressive	9	47,33	8,32	7 rechts/ 2 links	6 w/ 3 m
Kontrollen	9	46	14,32	Alle rechts	4 w/ 5 m

**Tab. 2.6:** Anzahl, mittleres Alter, Standardabweichung Alter (SD), Händigkeits- und Geschlechterverteilung der in die statistische Analyse eingegangenen Gruppen. m = männlich. w = weiblich.

DF	T-WERT	P-WERT
16	-0,241	0,81

**Tab. 2.7:** Mittelwertsvergleich (t-Test) der Variable Alter für die Depressiven und Kontrollen. Beide Gruppen unterschieden sich statistisch nicht hinsichtlich ihres Alters.

Für Regionen, in denen sich die Patienten von den Kontrollen signifikant unterschieden, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen BDI-Werten und den Dipoldichten parameterfrei geprüft (Kendall's Tau), um dem geringen Stichprobenumfang Rechnung zu tragen. Allen statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

### 3. ERGEBNISSE

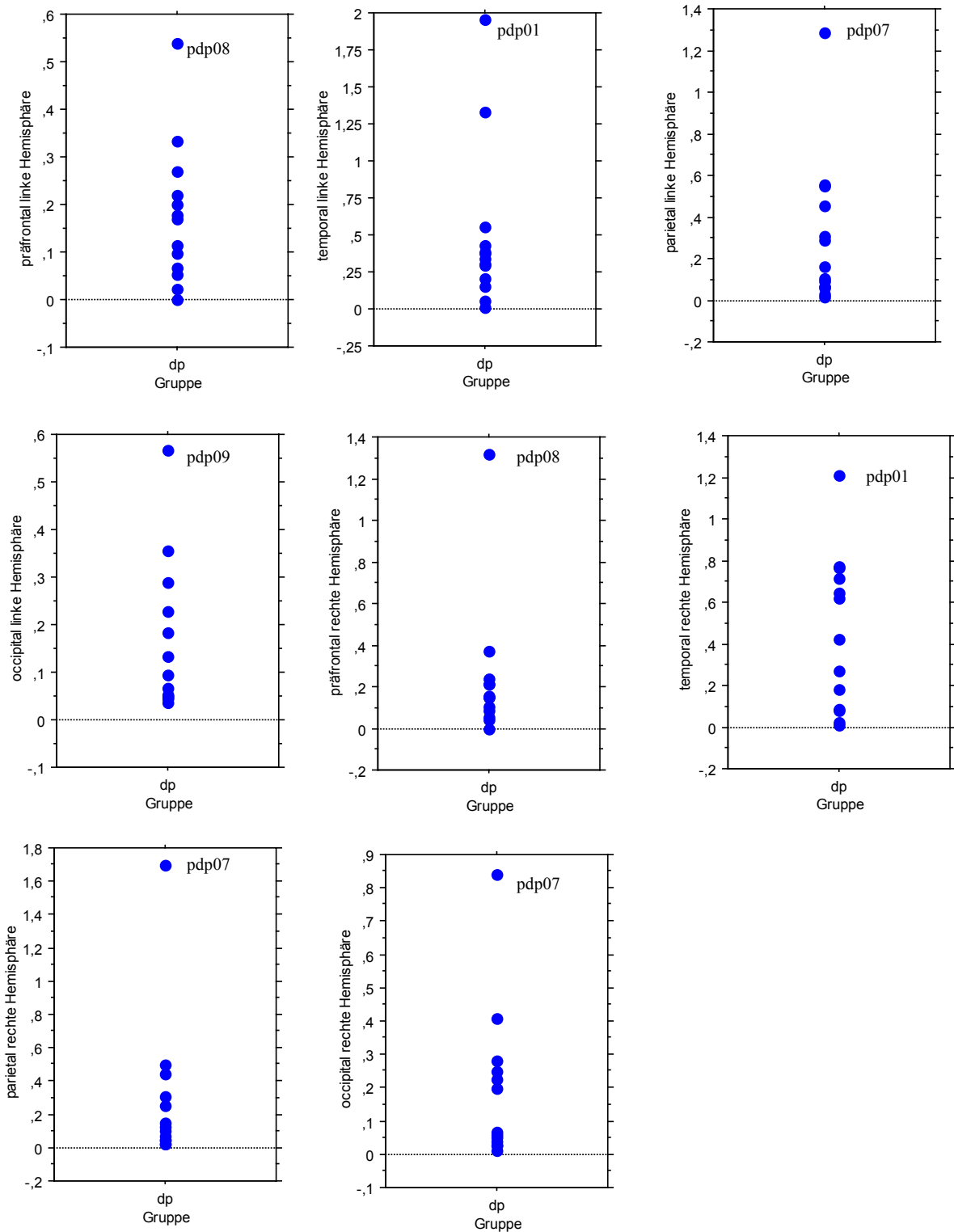
#### 3.1. Ausreißer in den Dipoldichten bei der Patientengruppe

Für das Delta- und Thetaband wurde für jedes der 10 Voxel, welche präfrontale, frontale, temporale, parietale und occipitale Regionen jeder Hemisphäre repräsentieren, die Dipoldichte (Dipole pro Sekunde) für jeden Proband bestimmt (siehe oben). Vor dem varianzanalytischen Vergleich der Unterschiede der depressiven Patienten und Kontrollen hinsichtlich der Dipoldichten in den verschiedenen Voxeln (Regionen), wurden zunächst Ausreißer in der Patientenstichprobe bestimmt. Patienten, welche in mindestens einem Voxel Dipoldichten von mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittel ihrer Gruppe zeigten, wurden nicht in die statistische Analyse übernommen. Vier Patienten wurden mit diesem Kriterium als Ausreißer identifiziert und werden in Tabelle 3.1 hinsichtlich Diagnose, Medikation, Alter und BDI-Wert beschrieben. Drei Patienten waren als Ausreißer hinsichtlich ihrer Dipoldichten jeweils im Delta- und Thetaband gleichermaßen vertreten. Ein Patient (pdp09) war im Deltaband nicht aber im Thetaband in der Gruppe der Ausreißer (siehe Abb.3.1 und Abb. 3.2). Eine weitere Beschreibung dieser Patienten hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit wird im Diskussionsteil dieser Arbeit geleistet, da diese Variablen nicht Bestandteil dieser Arbeit waren.

PATIENT	DIAGNOSE	MEDIKATION	ALTER	BDI-WERT
pdp01	F 32.3 (schwere Depressive Episode mit psychotischen Symptomen)  F 60.7 (abhängige Persönlichkeitsstörung)	Paroxetin, Flupentixol	38	Nicht verfügbar
pdp07	F 32.1 (mittelgradige depressive Episode)	Mianserin	58	10
pdp08	F 32.1 (mittelgradige depressive Episode)	Sertalin	48	7
pdp09	F 41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt)	Paroxetin	62	8

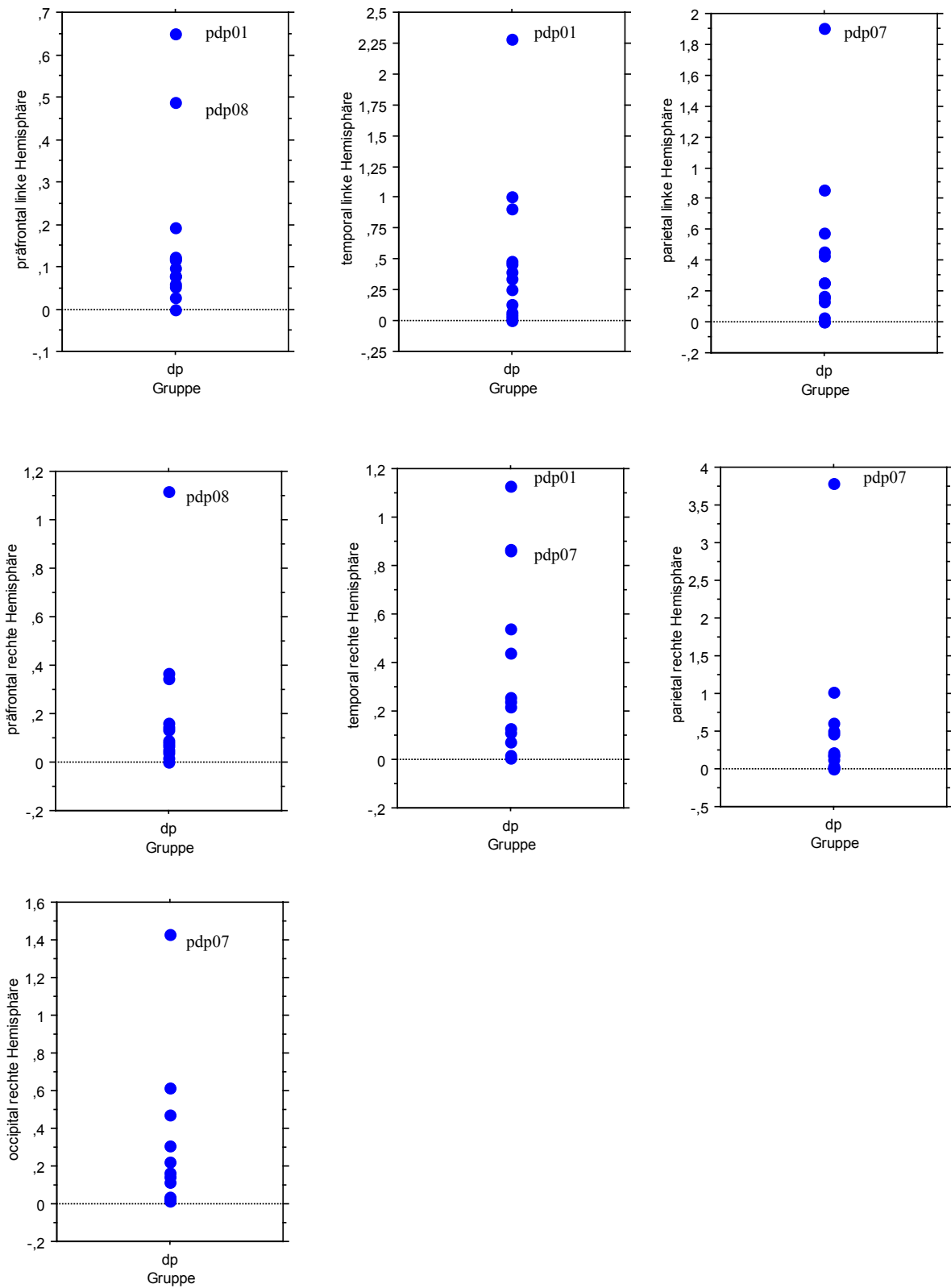
**Tab. 3.1: Diagnosen, Medikation, Alter und BDI-Werte für die Patienten, die in mindestens einem Voxel zwei Standardabweichungen über dem Mittel der Dipoldichte (Dipole pro Sekunde) ihrer Gruppe lagen. Diese Patienten wurden im Delta- und Thetaband gleichermaßen als Ausreißer identifiziert.**

## Ergebnisse



**Abb. 3.1: Scattergramme der Dipoldichten pro Region, in welcher Ausreißerwerte existieren (Deltaband). dp = depressive Patienten. pdp# = Kodierung der Patienten, welche zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert lagen.**

## Ergebnisse



**Abb. 3.2: Scattergramme der Dipoldichten pro Region, in welcher Ausreißerwerte existieren (Thetaband). dp = depressive Patienten. pdp# = Kodierung der Patienten, welche zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert lagen.**

Tabelle 3.2 und 3.3 zeigen, ob die „Ausreißer“ in den jeweiligen Regionen auch die maximale Dipoldichte der Kontrollprobanden überschreiten.

PATIENT	REGION	DIPOLE PRO SEKUNDE PATIENT VS. KONTROLLE (MAXIMALWERT)
Pdp01	Temporal links	1,96 vs. 0,33
	Temporal rechts	1,21 vs. 0,52
Pdp07	Parietal links	1,29 vs. 0,18
	Parietal rechts	1,70 vs. 0,42
	Occipital rechts	0,84 vs. 0,12
Pdp08	Präfrontal links	0,54 vs. 0,72 *
	Präfrontal rechts	1,32 vs. 0,83
Pdp09	Occipital links	0,57 vs. 0,15

**Tab. 3.2: Patienten, welche das „Ausreißer“-Kriterium (siehe Text oben) erfüllten im Vergleich mit den Maximalwerten der Kontrollen in den jeweiligen Regionen im Deltaband. \* kein Überschreiten des Maximalwertes der Kontrollen.**

PATIENT	REGION	DIPOLE PRO SEKUNDE PATIENT VS. KONTROLLE (MAXIMALWERT)
Pdp01	Temporal links	2,29 vs. 0,59
	Temporal rechts	1,13 vs. 0,29
	Präfrontal links	0,65 vs. 0,78 *
Pdp07	Parietal links	1,90 vs. 0,22
	Parietal rechts	3,77 vs. 0,67
	Occipital rechts	1,43 vs. 0,17
Pdp08	Präfrontal rechts	1,12 vs. 0,61

**Tab. 3.3: Patienten, welche das „Ausreißer“-Kriterium (siehe Text oben) erfüllten im Vergleich mit den Maximalwerten der Kontrollen in den jeweiligen Regionen im Thetaband. \* kein Überschreiten des Maximalwertes der Kontrollen.**

### 3. 2. Gruppenvergleich

#### 3. 2. 1. Unterschiede der Gruppen im Deltaband

Es wurde ein ANOVA Modell mit Meßwiederholung mit dem Zwischenfaktor GRUPPE (Depressive vs. Kontrollen) und einem Wiederholungsfaktor HEMISPHERE (linke vs. rechte Hemisphäre) und REGION (präfrontale, frontale, temporale, parietale und occipitale Voxel) für das Deltaband (1,5-4Hz) berechnet. Die abhängige Variable war jeweils die Dipoldichte in diesem Frequenzband.

Dabei zeigte eine signifikante Interaktion zwischen REGION und GRUPPE ( $F_{(4; 64)} = 5,28; p < 0,05$ ), daß die Dipoldichten bei den depressiven Patienten in präfrontalen Regionen wesentlich geringer als bei den Kontrollprobanden waren (GRUPPE,  $F_{(1; 16)} = 6,44; p < 0,05$ ; Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ; siehe Abb. 3.3).

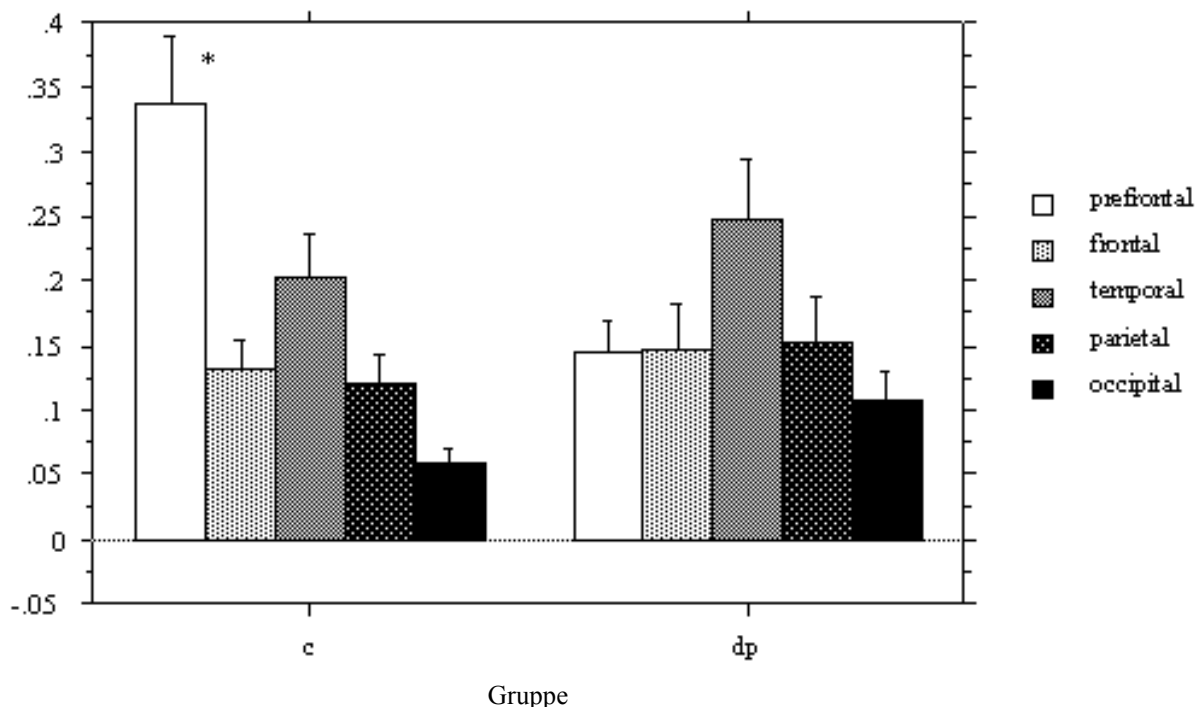
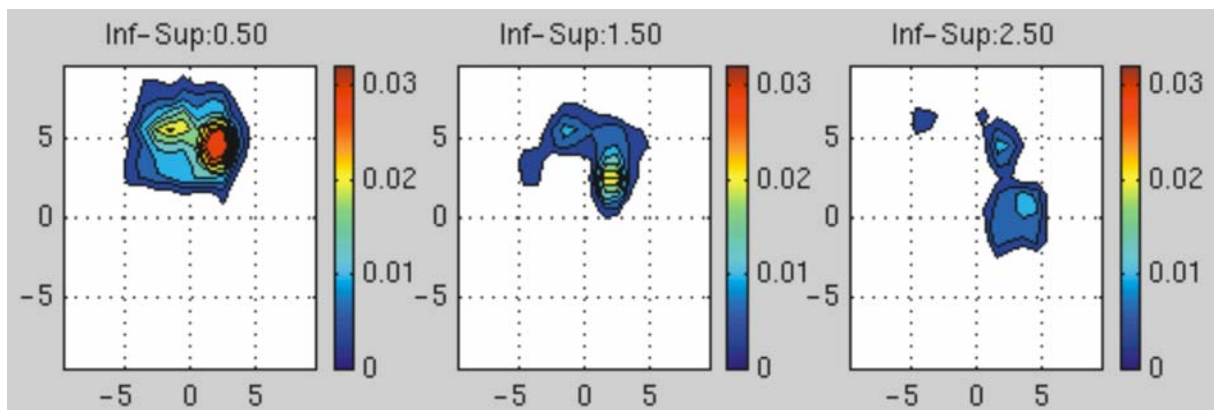


Abb. 3.3: Mittlere Dipoldichte (Dipole pro Sekunde) für jede Region und jede Gruppe. Interaktions-Balkendiagramm ( $F_{(4; 64)} = 5,28; p < 0,05$ ) mit Standardfehlerbalken. c = Kontrollgruppe. dp = depressive Gruppe. Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Gruppen:

\*  $p < 0,05$  (GRUPPE,  $F_{(1; 16)} = 6,44$  und Mann-Whitney-U-Test)

Abbildung 3.4 zeigt den Unterschied zwischen den Kontrollprobanden und den depressiven Patienten in der mittleren Dipoldichte über die Gruppen (Quellenraumunterteilung 64000 Voxel, siehe Methodenteil). Auch in dieser Darstellung wird die größere Dipoldichte der Kontrollpersonen in präfrontalen Regionen gegenüber den Depressiven deutlich.



**Abb. 3.4:** Differenz der mittleren Dipoldichte über die Gruppen (Kontrollen – Depressive) für das Deltaband. Je „wärmer“ die Farben, desto größere Dipoldichten weisen die Kontrollen gegenüber den Depressiven auf. Die Farbskala gibt die Dipoldichte (Dipole pro Sekunde) an. Die Gitterpunkte haben einen Abstand von 5cm. Inf-Sup gibt den Abstand der dargestellten Ebene zur Nullebene des Quellenraums an, welche durch den Nasionpunkt und die präaurikulären Punkte definiert ist (siehe Abb. 4, Methodenteil). Radiologische Orientierung.

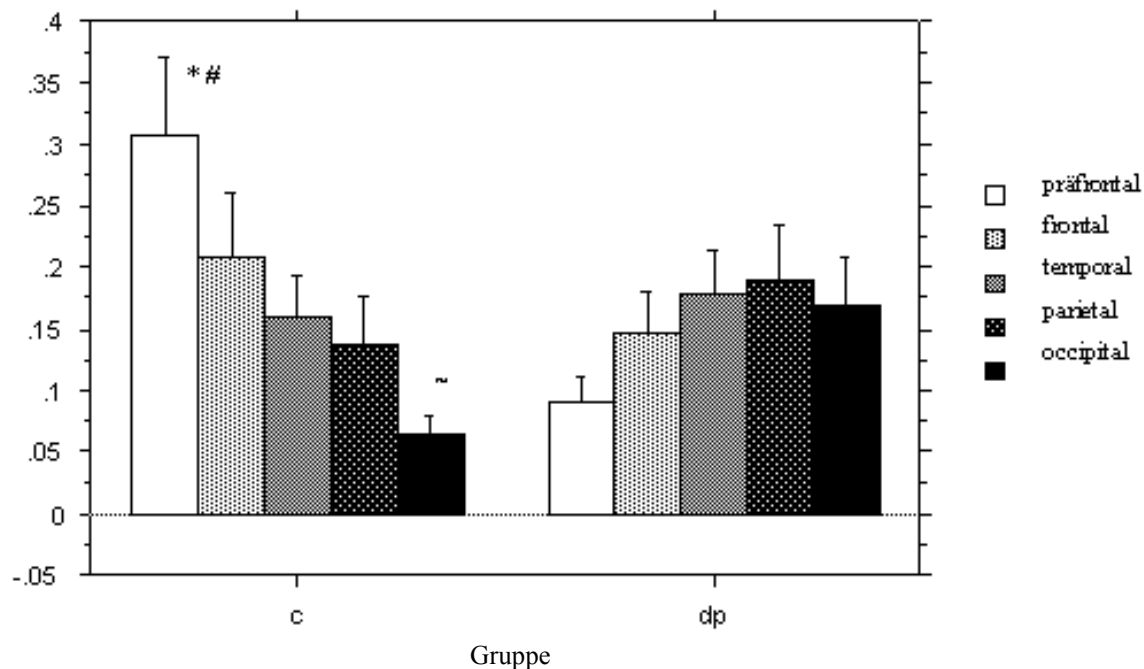
Die depressiven Patienten und die Kontrollprobanden zeigten keine Asymmetrie der beiden Hemisphären bezüglich der Dipoldichten (HEMISPHERE x GRUPPE;  $F_{(1; 16)} = 0,087$ ;  $p = 0,77$ ). Auch in den einzelnen Regionen waren die Dipolkonzentrationen in beiden Hemisphären bei beiden Gruppen auf dem 5% Signifikanzniveau nicht unterschiedlich (HEMISPHERE x REGION x GRUPPE;  $F_{(4; 64)} = 2,50$ ;  $p = 0,081$ ).

### 3. 2. 2. Unterschiede der Gruppen im Thetaband

Es wurde ein ANOVA Modell mit Meßwiederholung mit dem Zwischenfaktor GRUPPE (Depressive vs. Kontrollen) und einem Wiederholungsfaktor HEMISPHERE (linke vs. rechte Hemisphere) und REGION (präfrontale, frontale, temporale, parietale und occipitale Voxel) für das Thetaband (4-8Hz) berechnet. Die abhängige Variable war jeweils die Dipoldichte in diesem Frequenzband.

Dabei zeigte eine signifikante Interaktion zwischen REGION und GRUPPE ( $F_{(4; 64)} = 6,67$ ;  $p < 0,01$ ), daß die Dipoldichten bei den depressiven Patienten in präfrontalen Regionen geringer als bei den Kontrollprobanden waren (GRUPPE,  $F_{(1; 16)} = 5,81$ ;  $p < 0,05$ ; siehe Abb. 3.5). Im parameterfreien Vergleich verfehlte dieser Unterschied knapp das 5% Signifikanzniveau (Mann-Whitney-U-Test;  $p = 0,057$ ). Die depressiven Patienten hingegen wiesen tendenziell eine größere Dipoldichte in occipitalen Regionen auf (GRUPPE;  $F_{(1; 16)} = 3,95$ ;  $p = 0,064$ ). Dieser Trend konnte sich jedoch im parameterfreien Vergleich nicht behaupten (Mann-Whitney-U-Test;  $p = 0,10$ ).

Die depressiven Patienten und die Kontrollprobanden zeigten keine Asymmetrie der beiden Hemisphären bezüglich der Dipoldichten (HEMISPHERE x GRUPPE;  $F_{(1; 16)} = 0,51$ ;  $p = 0,48$ ). Auch in den einzelnen Regionen waren die Dipolkonzentrationen in beiden Hemisphären bei beiden Gruppen nicht unterschiedlich (HEMISPHERE x REGION x GRUPPE;  $F_{(4; 64)} = 1,56$ ;  $p = 0,21$ ).



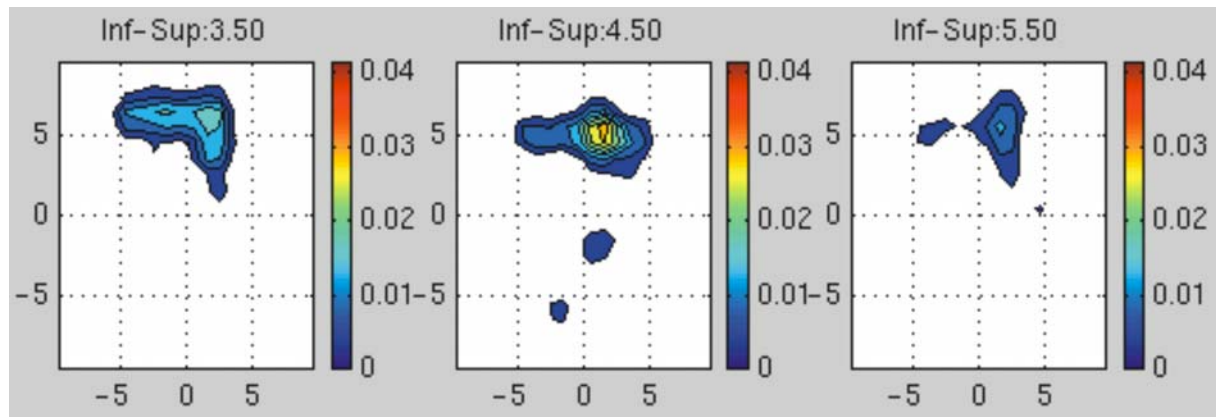
**Abb. 3.5: Mittlere Dipoldichte (Dipole pro Sekunde) für jede Region und jede Gruppe. Interaktions-Balkendiagramm ( $F_{(4; 64)} = 6,67$ ;  $p < 0,001$ ) mit Standardfehlerbalken. c = Kontrollgruppe. dp = depressive Gruppe. Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Gruppen:**

\*  $p < 0,05$  (GRUPPE,  $F_{(1; 16)} = 5,81$ )

#  $p = 0,057$  (Mann-Whitney-U-Test)

~  $p = 0,064$  (GRUPPE;  $F_{(1; 16)} = 3,95$ ; Mann-Whitney-U-Test;  $p = 0,10$ )

Abbildung 3.6 zeigt den Unterschied zwischen den Kontrollprobanden und den depressiven Patienten in der mittleren Dipoldichte über die Gruppen (Quellenraumunterteilung 64000 Voxel, siehe Methodenteil). Auch in dieser Darstellung wird die größere Dipoldichte der Kontrollpersonen in präfrontalen Regionen gegenüber den Depressiven deutlich.



**Abb. 3.6:** Differenz der mittleren Dipoldichte über die Gruppen (Kontrollen – Depressive) für das Thetaband. Je „wärmer“ die Farben, desto größere Dipoldichten weisen die Kontrollen gegenüber den Depressiven auf. Die Farbskala gibt die Dipoldichte (Dipole pro Sekunde) an. Die Gitterpunkte haben einen Abstand von 5cm. Inf-Sup gibt den Abstand der dargestellten Ebene zur Nullebene des Quellenraums an, welche durch den Nasionpunkt und die präaurikulären Punkte definiert ist (siehe Abb. 4, Methodenteil). Radiologische Orientierung.

### 3. 3. Zusammenhang zwischen Dipoldichte und BDI-Werten

#### 3. 3. 1. Zusammenhang zwischen präfrontaler Dipoldichte und BDI-Werten im Deltaband

Es konnte kein Zusammenhang zwischen präfrontaler Dipoldichte und den BDI-Werten festgestellt werden ( $\tau = 0,238$ ;  $p = 0,45$ ). Die Einschätzung der Schwere der Depression mit einer Selbstbeurteilung depressiver Symptome war somit unabhängig von der präfrontalen Dipoldichte im Deltaband. Von zwei Patienten waren die BDI-Werte nicht verfügbar.

*3. 3. 2. Zusammenhang zwischen präfrontalen und occipitalen Dipoldichten und BDI-Werten im Thetaband*

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Dipoldichte in präfrontalen und occipitalen Regionen und den BDI-Werten bei den depressiven Patienten gefunden werden ( $\tau = 0,52$ ;  $p = 0,10$  für präfrontal;  $\tau = 0,52$ ;  $p = 0,10$  auch für occipital). Die Einschätzung der Schwere der Depression mit einer Selbstbeurteilung depressiver Symptome war somit unabhängig von der präfrontalen und occipitalen Dipoldichte im Thetaband. Von zwei Patienten waren die BDI-Werte nicht verfügbar.

## **4. DISKUSSION**

Das Anliegen vorliegender Untersuchung war, zu untersuchen, ob depressive Patienten ebenso wie die schizophrenen Patienten aus der Studie von Fehr et al. (in press) ein Übermaß an fokaler langsamer neuromagnetischer Aktivität aufweisen und ob die Lokalisationsmuster dieser Aktivität sich bei depressiven und schizophrenen Patienten unterscheiden.

### **4.1. Gruppenunterschiede in den Dipoldichten und neuropathologische Bedeutung**

Die depressiven Patienten in dieser Untersuchung zeigten eine reduzierte Dipoldichte im Delta- und Thetaband in präfrontalen Regionen gegenüber den Kontrollprobanden. Lediglich im Thetaband konnte ein Trend für eine erhöhte Dipoldichte in occipitalen Regionen verzeichnet werden. Dieser Trend hielt aber dem parameterfreien Vergleich nicht stand. Die Dipoldichten in diesen Regionen wiesen keinen Zusammenhang mit den BDI-Werten auf.

Im Gegensatz zu schizophrenen Patienten (Fehr et al., in press) wurde bei den depressiven Patienten in vorliegender Studie eine verminderte Anzahl von Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität beobachtet. Fehr et al. (in press) fanden bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Dipolkonzentration im langsamen Aktivitätsbereich in frontalen, temporalen und parietalen Regionen. In diesen Regionen unterschieden sich die depressiven Patienten der vorliegenden Untersuchung nicht von den Kontrollprobanden. Fehr et al. (in press) und Canive et al. (1996, 1998) deuteten fokale Quellen langsamer MEG-Aktivität als Hinweis auf mögliches dysfunktionales Hirngewebe im Sinne einer möglichen Deafferenzierung bzw. strukturellen neuropathologischen Veränderung des Kortex. Depressive Patienten scheinen hiernach keine dysfunktionalen Gehirnregionen in diesem Sinne aufzuweisen.

Die Ergebnisse vorliegender Studie weisen in die selbe Richtung wie die Untersuchungen von Brenner et al. (1986) und Pozzi et al. (1995), bei denen eine reduzierte Deltabandaktivität bei depressiven Patienten gegenüber Kontrollen beobachtet wurde. Selbst bei Studien, welche einer erhöhte langsame Aktivität bei depressiven Patienten feststellten, konnte kein Zusammenhang zwischen dieser „slow wave activity“ und pathologischen strukturellen Veränderungen gefunden werden (Dahabra et al., 1998). Bei schizophrenen Patienten hingegen schienen Delta- und Thetabandaktivität mit strukturellen Veränderungen direkter

zusammenzuhängen (Sponheim, Clementz, Iacono & Beiser, 2000). Zusammenfassend könnte man also schließen, daß bei schizophrenen Patienten „slow wave activity“ möglicherweise strukturelle neuropathologische Veränderungen abbildet. Da bei depressiven Patienten eine Reduktion der langsamen Aktivität oder kein Unterschied gegenüber gesunden Probanden beobachtet wurde (Visser et al., 1985; Brenner et al., 1986; Pozzi et al., 1995), könnten strukturelle neuropathologische Veränderungen bei rein depressiven Patienten weniger wahrscheinlich sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben ebenfalls keinen Hinweis auf strukturelle neuropathologische Veränderungen bei depressiven Patienten (bis auf die „Ausreißer“, siehe unten).

Dennoch bleibt zu beachten, daß die Stichprobe dieser Studie relativ klein und heterogen bezüglich der Diagnose war. Sechs der neun Patienten, welche in die Varianzanalyse eingingen, erfüllten die Kriterien einer Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion. Dies bedeutet, daß bei über 50% der depressiven Patienten dieser Untersuchung davon ausgegangen wird, daß sie ohne ein belastendes Lebensereignis klinisch unauffällig geblieben wären. Da sich möglicherweise ohne das Eintreten eines belastenden Ereignisses die beiden Populationen der Anpassungsgestörten mit depressiver Reaktion und der Kontrollen nicht trennen ließen, würde man auch neuropathologische Veränderungen und damit assoziierte langsame Aktivität bei anpassungsgestörten Patienten genauso wenig erwarten wie bei den Kontrollprobanden. Eventuell wäre ein Auftreten einer erhöhten Dipoldichte im unteren Frequenzspektrum bei anderen diagnostischen Untergruppen von affektiven Störungen eher anzunehmen, da hier möglicherweise von strukturellen neuropathologischen Mechanismen ausgegangen werden kann. Beispiele hierfür wären bipolare affektive Störungen, welche mit psychotischen Symptomen wie z.B. Größenideen usw. einhergehen und depressive Episoden mit psychotischen Symptomen (z. B. Wahnideen und Halluzinationen). In einer Studie von Clementz, Sponheim, Iacono und Beiser (1994) zeigten Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung ähnlich wie schizophrene Patienten eine erhöhte Delta- und Thetabandaktivität.

In der Studie von Brenner et al. (1986) handelte es sich bei der depressiven Stichprobe ohne Verdacht auf eine demenzielle Erkrankung um ein unipolares und nichtpsychotisches Störungsbild. Diese Gruppe zeigte ebenfalls im Vergleich zu gesunden Probanden eine Reduktion der Deltaaktivität, wobei die Alzheimer-Gruppe, bei der strukturelle neuropathologische Veränderungen angenommen werden können, gegenüber der Kontrollgruppe eine erhöhte Thetaaktivität aufwies. Bei Pozzi et al. (1995) war die Deltabandaktivität bei der Alzheimer-Gruppe erhöht und wurde durch eine zusätzliche

depressive Symptomatik noch akzentuiert. Die Depression bei diesen Patienten war möglicherweise ein Zeichen für einen fortgeschritteneren neuronalen Degenerationsprozess. Die rein depressive Gruppe dagegen zeigte wiederum eine globale Reduktion der Deltapower. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, daß vier der insgesamt 13 Patienten dieser Untersuchung nicht in den varianzanalytischen Vergleich miteinbezogen wurden, da sie in mindestens einer Region Dipoldichten aufwiesen, die mehr als zwei Standardabweichungen über den mittleren Dichtewert ihrer Gruppe lagen (Delta- und Thetaband).

Ein Patient (pdp01, siehe Ergebnisteil) hiervon hatte nach diesem Kriterium bilateral erhöhte Dipoldichten in temporalen Regionen im Delta- und Thetaband. Dieser Patient erfüllte die Kriterien für eine schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen. Es ist denkbar, daß die psychotischen Symptome mit diesen hohen Dipoldichten zusammenhängen. Neben frontalen und parietalen Regionen zeigten die schizophrenen Patienten bei Fehr et al. (in press) gerade auch in temporalen Regionen wesentlich größere Dipolkonzentrationen im langsamen Aktivitätsbereich. In MRI-Studien wurde der Temporallappen ebenfalls als eine Region identifiziert, welche bei schizophrenen Patienten einer Volumenreduktion unterlag (z. B. Johnstone, Owens, Crow & Frith., 1989). Slater (1963) wies auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Temporallappenepilepsie und dem Auftreten einer Psychose hin.

Zwei weitere Patienten (pdp07 und pdp09) hoben sich in posterioren Regionen von der restlichen Gruppe in ihren Dipoldichtewerten ab. Einer der beiden litt an einer gemischten Angst- und depressiven Störung (pdp09), der andere (pdp07) erfuhr eine mittelgradige depressive Episode. Beide Patienten schnitten bei dem Raven-Test während einer standardmäßigen neuropsychologischen Untersuchung in hiesigem Labor im Vergleich zu den anderen Patienten relativ schlecht ab (Kissler, persönliche Mitteilung). Der Raven-Test soll die nonverbale Intelligenz abschätzen. Matousek, Brunovsky, Edman und Wallin (2001) berichteten, daß gerade bei Alzheimerpatienten, die an einem Parietallappensyndrom (Apraxie, sensorische Aphasie, visuelle Agnosie, visuospatiale Beeinträchtigungen) litten, die Intensität der Symptomatik mit langsamer Aktivität im EEG korrelierte. Die Lokalisation vermehrter Generatoren langsamer Aktivität in occipitale und parietale Regionen bei den beiden Patienten vorliegender Untersuchung, die Angst- und die depressive Symptomatik, das hohe Alter (58 und 62 Jahre) und ein schlechtes Abschneiden beim nonverbalen Raven-Test, welcher räumliche Komponenten des kognitiven Systems beansprucht, könnte ein möglicher Indikator für eine beginnende demenzielle Entwicklung darstellen. Ein weiterer „Ausreißer“ (pdp08) der Patientengruppe erfüllte die Kriterien einer mittelgradigen depressiven Episode, war

aber sonst gegenüber den anderen Patienten unauffällig. Dieser Patient zeigte erhöhte Dipoldichten rechts präfrontal im Delta- und Thetaband.

Somit wäre für zukünftige Studien wichtig, affektive Störungsbilder mit psychotischen Anteilen mit solchen ohne psychotischen Symptomen hinsichtlich langsamwelliger Aktivität zu vergleichen. Zudem würden sich Patientengruppen mit demenziellen Erkrankungen als eine gute Vergleichsgruppe mit neurodegenerativen Erscheinungen anbieten, um eine Lokalisation neuropathologischer Gehirnregionen zu versuchen. Bei manchen depressiven Patienten sind kognitive Beeinträchtigungen so stark, daß man bei ihnen eine demenzielle Erkrankung annehmen könnte. Die Reversibilität der Demenz bei einhergehender Remission der depressiven Symptomatik führte zu dem Begriff der Pseudodemenz (Kiloh, 1961). Bei depressiver Symptomatik im höheren Alter könnte das oben besprochene Quellenmuster möglicherweise diagnostische Relevanz bei der Beurteilung von Demenz und Pseudodemenz ergeben. Affektiv gestörte Patienten mit psychotischen Symptomen oder kognitiven Auffälligkeiten, welche auf eine demenzielle Entwicklung hinweisen, sollten gegenüber gesunden Personen eine erhöhte Anzahl Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität zeigen. Depressive Patienten ohne psychotische Symptome und ohne Verdacht auf neurodegenerative Erkrankungen oder mit kognitiven Auffälligkeiten im Zuge einer Pseudodemenz könnten hingegen eine verminderte Dipoldichte vor allem in präfrontalen Regionen aufweisen (siehe auch unten).

Zusammenfassend zeigten also die depressiven Patienten, welche in den gruppenstatistischen Vergleich miteinbezogen wurden, keine erhöhte Anzahl an Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität und gaben somit keinen Hinweis auf mögliches dysfunktionales Hirngewebe im Sinne struktureller Veränderungen. In frontalen, temporalen und parietalen Regionen unterschieden sie sich im Gegensatz zu schizophrenen Patienten (Fehr et al., in press) nicht von den Kontrollprobanden. In präfrontalen Regionen zeigten sie eine Reduktion an Delta- und Thetageneratoren. Diese depressive Gruppe zeigte demnach auch ein unterschiedliches Lokalisationsmuster fokaler langsamer Aktivität als die schizophrenen Patienten aus der Studie von Fehr et al. (in press). Lediglich die als „Ausreißer“ identifizierten depressiven Patienten zeigten erhöhte Dipoldichten in präfrontalen, temporalen, parietalen und occipitalen Regionen. Ein Patient hiervon war psychotisch, zwei zeigten kognitive Auffälligkeiten und einer zeigte keine Auffälligkeiten gegenüber den anderen depressiven Patienten.

## 4. 2. Regionale Unterschiede und deren mögliche Bedeutung

### *4. 2. 1. Mit Depression assoziierte Gehirnregionen und die Lokalisationsmuster langsamer neuromagnetischer Aktivität bei depressiven Patienten der vorliegenden Studie*

Die depressiven Patienten zeigten keine erhöhten Dipoldichten im Delta- und Thetaband in präfrontalen oder frontalen Regionen der linken Hemisphäre. Auch in posterioren Arealen der rechten Hemisphäre fanden sich keine erhöhten Werte. Somit konnten nicht mehr Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität in Gehirnregionen lokalisiert werden, die mit depressiver Symptomatik in Zusammenhang gebracht wurden (Robinson et al., 1984; Sinyor et al., 1986; Henriques & Davidson, 1990). Es konnten auch keine Asymmetrien der Dipoldichten bei depressiven Patienten und gesunden Probanden beobachtet werden.

Lediglich in der Gruppe der „Ausreißer“ konnte bei einem Patienten (pdp08) eine erhöhte Dipoldichte rechts präfrontal im langsamen Aktivitätsbereich lokalisiert werden. Sinyor et al. (1986) berichteten im Gegensatz zu Robinson et al. (1984) auch über eine Assoziation zwischen depressiver Symptomatik und rechtsfrontaler Schädigung des Gehirns. Die temporal und parietal beobachteten erhöhten Dipoldichten in der „Ausreißer“-Gruppe waren bei den Patienten symmetrisch, d. h. jeweils in der linken und rechten Hemisphäre lokalisiert. Bei einem Patienten konnten occipital rechts, bei einem anderen Patienten occipital links mehr Dipole langsamer Aktivität modelliert werden. Somit fand sich auch in der Gruppe der „Ausreißer“ kein Lokalisationsmuster, welches auf eine speziell links frontale und rechts posteriore Dysfunktionalität schließen ließe.

Die beobachtete verminderte Anzahl Quellen langsamer neuromagnetischer Aktivität in präfrontalen Regionen im Delta- und Thetaband bei depressiven Patienten war ein überraschendes Ergebnis, da man mehr solcher Quellen ähnlich wie bei den schizophrenen Patienten (Fehr et al., in press) oder ein Niveau ähnlich wie bei den Kontrollprobanden erwartet hätte. Während Canive et al. (1996, 1998) das MEG visuell nach Verlangsamungen im Signal durchsuchten und diese Wellen dann modellierten, um eine Schätzung des Entstehungsortes zu erhalten, wendeten Fehr et al. (in press) und die vorliegende Studie eine Dipoldichte-Methode an (siehe Methodenteil). Hierbei wird das MEG-Signal für das entsprechende Frequenzband gefiltert und zu jedem Zeitpunkt eine Quellenlokalisierung versucht. Bei Canive et al. (1996, 1998) erfolgte eine Selektion der langsamen Wellenmuster nach klinischen Gesichtspunkten wie sie aus der Neuropathologie bekannt waren. Bei Fehr et

al. (in press) und in der vorliegenden Untersuchung wurde das gesamte untere Frequenzspektrum nach Wellenmuster, die durch einen äquivalenten Stromdipol modellierbar waren, quantifiziert. Es erfolgte keine qualitative Beurteilung der Wellenmuster. Da die Kontrollprobanden in den unteren Frequenzbereichen ebenfalls Dipoldichten größer als Null aufwiesen, schienen durch die hier angewandte Dipoldichte-Methode auch Generatoren langsamer Aktivität geschätzt zu werden, welche nicht Ursprung pathologischen Gewebes waren. Die vorliegende Studie zeigt, daß bei den depressiven im Vergleich zu den gesunden Probanden präfrontal weniger fokale Quellen, welche den unteren Frequenzbereich modulieren, aktiv waren.

#### *4. 2. 2. „Class II“ Inhibition und ein möglicher Zusammenhang mit depressiver Symptomatik und neuropsychologischen Defiziten*

Wie im Einleitungsteil schon dargestellt wird langsame neuromagnetische bzw. neuroelektrische Aktivität nicht nur mit neuropathologischen Veränderungen sondern auch mit kognitiven Prozessen assoziiert. Bei kognitiver Beanspruchung, welche eine Konzentration auf interne Aufmerksamkeitsprozesse abverlangt (z. B. Arbeitsgedächtnis), wurde ein Anstieg von langsamer Aktivität beobachtet (Fernandez et al., 1993; Fernandez et al., 1995; Harmony et al., 1999). Fernandez et al. (1995) schlugen vor, daß es sich hierbei um eine funktionale (im Gegensatz zu dysfunktional) Deafferenzierung der für den Verarbeitungsprozeß relevanten Kortexgebiete handeln könnte, um den Kortex von sensorischer Information aus der Umwelt „abzutrennen“. Dies wäre bei internen Aufmerksamkeitsprozessen durchaus sinnvoll. Vogel, Broverman und Klaiber (1968) beschrieben den Anstieg langsamer Aktivität bei kognitiver Beanspruchung als „Class II“ Inhibition. Hierbei soll nicht wie bei der sogenannten „Class I“ Inhibition eine allgemeine Reduzierung exzitatorischer Aktivität geschehen, welche schließlich zum behavioralen Zustand des Schlags führt, sondern es soll irrelevante neuronale Aktivität bei der Ausführung kognitiver Aufgaben unterdrückt werden. Insgesamt könnte also bei kognitiver Beanspruchung eine regionale Inhibition neuronaler Schaltkreise nötig sein, welche sich wiederum in fokaler langsamer neuromagnetischer bzw. neuroelektrischer Aktivität ausdrückt. Eine verminderte Anzahl an Generatoren langsamer Aktivität im präfrontalen Kortex selbst in einer mentalen Ruhebedingung könnte eine verminderte regionale Inhibitionsfähigkeit („Class II“ Inhibition) in diesem Kortexgebiet repräsentieren. Dieses

Defizit wiederum könnte für bestimmte kognitive Kernsymptome und neuropsychologische Beeinträchtigungen depressiver Patienten verantwortlich sein.

Häufige Symptome einer depressiven Episode sind verminderte Aufmerksamkeit und Konzentration (ICD-10). Dem dorsolateralen präfrontalen Kortex wird eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Aufmerksamkeitsprozessen zugesprochen (siehe hierzu Hartje & Poeck, 1997). Bei bilateralen Tumoren, welche zu Läsionen des Marklagers der Frontallappen führen, kommt es zum sogenannten Stirnhirnsyndrom, welches durch Verminderung des spontanen Antriebs, Einschränkung der Aufmerksamkeitszuwendung, produktiven Denkens sowie Teilnahmslosigkeit und affektive Nivellierung gekennzeichnet ist (Hartje & Poeck, 1997). Ähnliche Symptome lassen sich beim sogenannten somatischen Syndrom der Depression beobachten (ICD-10).

Elliott et al. (1996) beobachteten Defizite in einer Reihe von neuropsychologischen Tests bei depressiven Patienten. Die Patienten dieser Studie waren im „Tower of London“ Test, Wortflüssigkeitstest sowie in Gedächtnisaufgaben beeinträchtigt. Der „Tower of London“-Test (Shallice, 1982) und die Wortflüssigkeitsaufgabe sollen sensitiv für Schädigungen des präfrontalen Kortex sein. Die Gedächtnisaufgaben hingegen bilden Funktionen temporaler Strukturen ab. Elliott et al. (1996) folgerten aus ihren Ergebnissen, daß bei depressiven Patienten möglicherweise eine frontostriatale und temporale Dysfunktion vorliegt. Brown, Scott, Bench und Dolan (1994) führten die Defizite depressiver Patienten in Gedächtnisaufgaben auf ein Aufmerksamkeitsdefizit zurück. Die Stichprobe dieser Studie war wiederum ein Teil der Stichprobe aus der Studie von Bench et al. (1992). Bench et al. (1992) beobachtete bei diesen Patienten einen reduzierten rCBF im anterioren Gyrus cinguli und linken präfrontalen Kortex. Der Gyrus cinguli soll für die Verhaltensregulation wichtig sein und Läsionen in dieser Region führen zu Apathie und Interessenslosigkeit (Cummings, 1993). Interessenslosigkeit ist ebenfalls ein Kernsymptom der Depression (ICD-10). Der linke präfrontale Kortex soll Aufmerksamkeitsprozesse vermitteln (Hartje & Poeck, 1997). In einer Studie von Elliot et al. (1997) zeigten depressive Patienten im „Tower of London“ Test schlechtere Leistungen und geringere rCBF-Aktivierung in frontostriatalen Schaltkreisen sowie im cingulären Kortex als Kontrollprobanden. Bildgebende Verfahren und neuropsychologische Tests, welche für frontale Schädigungen sensitiv sind, scheinen somit bei depressiven Patienten auf eine Dysfunktionalität hauptsächlich präfrontaler Strukturen oder frontostriataler Schaltkreise hinzuweisen. Aufmerksamkeitsprozesse und exekutive Funktionen scheinen bei depressiven Patienten beeinträchtigt zu sein.

Die in vorliegender Studie gefundene geringere Anzahl an Generatoren von Delta- und Thetabandaktivität in präfrontalen Regionen sowie die Ergebnisse von Brenner et al. (1986) und Pozzi et al. (1995), welche bei depressiven Patienten verminderte Deltaaktivität fanden, könnten eine generelle fehlende Fähigkeit zur „Class II“-Inhibition neuronaler Schaltkreise bei depressiven Patienten darstellen. Da die geringere Dipoldichte im Delta- und Thetaband in präfrontalen Regionen in einer Ruhebedingung beobachtet wurde, könnte dieses Ergebnis einen ungünstigen Ausgangszustand für die Initiierung regionaler Inhibitionsprozesse darstellen. Depressive Patienten hätten somit Schwierigkeiten irrelevante neuronale Aktivität in präfrontalen Kortexgebieten bei der Ausführung von kognitiven Aufgaben zu unterdrücken, da ihr „Class II“-Inhibitionssystem möglicherweise nicht auf dem selben Niveau wie dem von gesunden Individuen arbeitet. Dies könnte sich in oben beschriebenen neuropsychologischen Defiziten äußern. Inwieweit der gesamte frontostriatale Schaltkreis (präfrontaler Kortex, Striatum, Pallidum, Thalamus, siehe Cummings, 1993) bei diesen möglicherweise involvierten „Class II“-Inhibitionen gefordert ist, müsste anhand von Patientenpopulationen mit Schädigungen innerhalb dieses Schaltkreises untersucht werden (z. B. Parkinson-Patienten). Zudem müsste überprüft werden, ob die Bearbeitung von neuropsychologischen Tests zur Überprüfung von Exekutivfunktionen ähnlich wie die verwendeten kognitiven Aufgaben von Fernandez et al. (1995) und Harmony et al. (1999) eine Erhöhung der langsamen neuromagnetischen Aktivität mit sich bringt und diese in präfrontale Regionen lokalisiert werden kann. Da exekutive Funktionen ebenfalls Aufmerksamkeit auf interne Verarbeitungsprozesse erfordern und Fernandez et al. (1993) dies als Ursache der Erhöhung langsamer Aktivität bei kognitiver Beanspruchung sieht, wäre auch bei exekutiven Funktionen ein Anstieg langsamer neuromagnetischer bzw. neuroelektrischer Aktivität zu erwarten.

Schließlich müsste bei depressiven Patienten untersucht werden, ob eine präfrontal verminderte Dipoldichte im Delta- und Thetaband in einer Ruhebedingung eine verminderte Anhebung der langsamen Aktivität bei Ausführung von exekutiven Funktionen vorhersagt und mit schlechteren Leistungen einhergeht. Somit würde man bei depressiven Patienten keine Dysfunktionalität im Sinne struktureller neuropathologischer Veränderungen annehmen, sondern von einer funktionalen Beeinträchtigung bei der Initiierung regionaler Inhibitionsprozesse im präfrontalen Kortex bei der Regulierung von Exekutiv- und Aufmerksamkeitsprozessen ausgehen.

#### *4. 2. 3. Anhebung von langsamer neuromagnetischer und neuroelektrischer Aktivität und depressive Symptomatik*

In dem Zusammenhang des vorherigen Abschnitts sind auch die Ergebnisse der Studien zur EKT zu erwähnen. Während EKT Behandlungen wird bei depressiven Patienten eine relative Zunahme an Deltaaktivität beobachtet (Rosen & Silfverskiöld, 1987; Sackeim et al., 1996). Hierbei scheint eine Induktion von postiktaler langsamwelliger Aktivität besonders in präfrontalen Arealen mit einer effektiven EKT Behandlung bezüglich der Symptomatik zusammenzuhängen (Sackeim et al., 1996). Sperling, Martus und Alschbach (2000) fanden während einer Reihe von EKT Behandlungen einen Anstieg an Quellen langsamer Aktivität in frontalen und temporalen Regionen.

Sackeim et al. (1996) vermuteten eine Induktion eines Kompensationsmechanismus durch die Auslösung eines Krampfanfalls durch die EKT. Um die übermäßige exzitatorische Aktivität, welche durch die EKT ausgelöst wurde, in dem neuronalen Netzwerk wieder zu hemmen, könnte ein regionaler Inhibitionsprozeß (z. B. „Class II“ Inhibition) übermäßig aktiviert werden. Dies könnte sich in einer steigenden Aktivität im unteren Frequenzspektrum des MEG bzw. EEG äußern. Sollte nun eine depressive Erkrankung tatsächlich durch eine verminderte regionale Inhibitionsfähigkeit präfrontaler neuronaler Strukturen gekennzeichnet sein, dann würde dies erklären, warum eine postiktale Induktion eines kompensatorischen Inhibitionsmechanismus in präfrontalen Kortexgebieten mit einer Verbesserung depressiver Symptomatik assoziiert ist. Die steigende Aktivität im unteren Frequenzspektrum während einer EKT Behandlung könnte jedoch auch die Folge einer neuronalen Schädigung durch den induzierten Krampfanfall sein. Wäre dies der Fall, dann sollte der Leistungsanstieg im Deltaband sofort beobachtbar sein. Die Zunahme der langsamen Aktivität nach einem induziertem Krampfanfall geschieht anscheinend jedoch nicht sofort, sondern korreliert positiv mit der vergangen Zeit zwischen einer EKT und einer EEG-Ableitung (Rosen & Silfverskiöld, 1987). Es scheint, daß es eine gewisse Zeit braucht, bis sich dieser Effekt einstellt. Somit ist eine induzierte neuronale Schädigung als Ursache der ansteigenden langsamen Aktivität eher unwahrscheinlich.

In der Studie von Dahabra et al. (1998) wurde über eine erhöhte langsame Aktivität bei Depressiven gegenüber gesunden Kontrollen berichtet. Die Patienten, welche einen späten Krankheitsbeginn (bei der ersten Episode älter als 55 Jahre) aufwiesen, zeigten mehr strukturelle Auffälligkeiten, als diejenigen mit frühem Krankheitsbeginn (bei der ersten Episode jünger als 50 Jahre). Die Patienten mit frühem Krankheitsbeginn zeigten genauso

erhöhte langsame Aktivität und kognitive Beeinträchtigungen wie diejenigen mit späten Krankheitsbeginn. Vermehrte langsame Aktivität trat also unabhängig von strukturellen Veränderungen auf. Um nun dieses Ergebnis im Lichte des oben vorgeschlagenen Modells erklären zu können, ist wichtig zu beachten, daß die depressiven Patienten in der Stichprobe von Dahabra et al. (1998) klinisch vollständig remittiert waren. Dies könnte bedeuten, daß der Remissionsprozeß mit einer Anhebung regionaler Inhibitionsfähigkeit (ähnlich wie bei der EKT) verbunden war, welches sich in einem Anstieg langsamer Aktivität bei diesen Patienten zeigte. Da aber dieser Mechanismus aus irgendeinem Grund bei den depressiven Patienten möglicherweise pathologisch ist, kam es eventuell zu einer überschießenden Kompensation fehlender Hemmprozesse und somit zu einer erhöhten langsamen Aktivität gegenüber den Kontrollprobanden. Diese Übermäßige Inhibition könnte sich genauso gut in kognitiven Beeinträchtigungen wie eine verminderte Inhibitionsfähigkeit äußern (kurvilinearer Zusammenhang).

Somit sollte eine Symptomverbesserung mit einer steigenden Dipoldichte im Delta- und Thetaband einhergehen. Die Korrelationsanalyse zwischen der Dipoldichte in präfrontalen Regionen und den BDI-Werten in der Patientenstichprobe vorliegender Untersuchung jedoch stützte diese Annahme nicht. Die Stichprobe jedoch war sehr klein und die Einschätzung der Schwere der depressiven Symptomatik mit einer Fremdbeurteilung wie z. B. dem Hamilton Depression Scale wäre möglicherweise zuverlässiger. Bis auf einen Patienten (BDI-Wert von 10) wurden alle depressiven Patienten aus der Gruppenstatistik als mäßig bis schwer depressiv mittels BDI eingeschätzt. Somit war die BDI-Wert-Verteilung in der Gruppenstatistik eventuell zu homogen, um eine mögliche Korrelation zu detektieren. In zukünftigen Studien sollte eine Fremdbeurteilung depressiver Symptomatik herangezogen werden. Zudem sollte auf eine genügend große Varianz des Schweregrades der Depression innerhalb der Patientenstichprobe geachtet werden.

Die Argumentation des oben beschriebenen Modells einer verminderten Inhibitionsfähigkeit wirft natürlich die Frage auf, ob eine erhöhte Aktivität im Delta- und Thetaband bei schizophrenen Patienten ähnlichen Mechanismen unterworfen sein könnte. Auf der Verhaltensebene wurde bei schizophrenen Patienten häufig eine fehlende Inhibitionsfähigkeit beobachtet. So haben schizophrene Patienten bei okulomotorischen Aufgaben Schwierigkeiten, sakkadische Reaktionen zu unterdrücken (McDowell et al., 2001). Bei dieser Art von Aufgaben müssen die Probanden ein Fixationskreuz anvisieren. In der Peripherie wird dann ein Zielreiz präsentiert. Diesem folgt eine Zeitperiode, in der die Probanden immer noch das Fixationskreuz anvisieren müssen. Nach diesem Zeitintervall verlischt das Kreuz

und die Versuchspersonen müssen aus dem Gedächtnis heraus eine Augenbewegung zur Position des vorher gezeigten Zielreizes generieren. Schizophrene Patienten produzieren eine erhöhte Anzahl an Fehlersakkaden während des Zeitintervalls, d. h. sie können eine präpotente Reaktion schlechter inhibieren (McDowell et al., 2001).

Zur Untersuchung von Aufmerksamkeits- und Verarbeitungsdefiziten bei schizophrenen Patienten wurde häufig das Paradigma der „Prepulse Inhibition“ (PPI) herangezogen. Präsentiert man 30 – 150ms vor einem Startle-Stimulus (Pulse) einen für die Auslösung eines Startle-Reflexes unterschwelligen Reiz (Prepulse), dann wird der Startle-Reflex auf den Startle-Stimulus abgeschwächt (Graham, 1975). Hierbei werden inhibitorische Mechanismen angenommen, die durch den „Prepulse“ aktiviert werden sollen. Diese Mechanismen sollen dafür sorgen, daß der Einfluß weiterer Stimulation, bis der „Prepulse“ verarbeitet ist, abgeschwächt wird und daß somit einem „Overload“ sensorischer Information entgegengewirkt wird. Dieser Prozess wird sensorisches „Gating“ genannt (siehe z. B. Kumari, Soni, Mathew & Sharma, 2000). Bei schizophrenen Patienten wurde eine beeinträchtigte PPI bei Startle-Reflexen gefunden (z. B. Braff, Grillon & Geyer, 1992) und weist auf ein Defizit des sensorischen „Gatings“ und damit assoziierten inhibitorischen Mechanismen hin.

Bei „Go/ NoGo“ Aufgaben, bei denen ein Stimulus (NoGo) eine Inhibition einer Reaktion und ein anderer Stimulus (Go) die Ausführung dieser Reaktion fordern, schneiden schizophrene Patienten ebenfalls schlechter ab. Dabei haben sie Schwierigkeiten die Reaktion in der „NoGo“-Bedingung zu inhibieren (siehe z. B. Weisbrod, Kiefer, Marzinzik & Spitzer, 2000).

Nimmt man nun an, daß eine Verhaltensinhibition auch eine Inhibition neuronaler Aktivität in den für das Verhalten relevanten neuronalen Netzwerken impliziert, dann wäre oben geführte Argumentation einer verminderten Dipoldichte im unteren Frequenzspektrum des MEG als Ausdruck einer mangelnden regionalen Inhibitionsfähigkeit neuronaler Netzwerke problematisch. Gerade schizophrene Patienten zeigen Defizite bestimmte Reaktionen zu inhibieren. Schizophrene Patienten weisen aber erhöhte und nicht verminderte Dipoldichten im langsamen Aktivitätsbereich auf (Fehr et al., in press).

Die erhöhte Anzahl von Generatoren langsamer Aktivität bei schizophrenen Patienten könnte nicht wie ursprünglich angenommen neuropathologischen Ursprungs sein (Fehr et al., in press), sondern funktionale Aspekte der Inhibition neuronaler Aktivität widerspiegeln. Demnach könnte man davon ausgehen, daß schizophrene Patienten die ganze Zeit damit beschäftigt wären, irrelevante neuronale Aktivität zu hemmen, während depressive Patienten

darin ein Defizit aufweisen. Das häufig berichtete Defizit der Verhaltensinhibition (siehe oben) wäre dann nicht ein Ausdruck einer defizitären Inhibition auf neuronaler Ebene, sondern eines Kapazitätsproblems eines überbeanspruchten Inhibitionsmechanismus.

Es scheint jedoch Hinweise auf strukturelle Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten zu geben, die vermuten lassen, daß eine erhöhte Dipoldichte im Delta- und Thetaband auf neuropathologische Veränderungen zurückzuführen sind. Canive et al. (1996, 1998) modellierten im MEG nach klinischen neuropathologischen Gesichtspunkten visuell selektierte langsame Wellen. Sponheim, Clementz, Iacono und Beiser (2000) berichteten, daß bei denjenigen schizophrenen Patienten, welche vergrößerte Ventrikel und breitere kortikale Sulci aufwiesen, das EEG durch vermehrte Delta- und Thetaaktivität und einer verminderten Alphabandaktivität charakterisiert war. Somit schien in dieser Studie die langsame Aktivität direkt mit strukturellen Veränderungen assoziiert zu sein und läßt den Ursprung langsamer neuromagnetischer bzw. neuroelektrischer Aktivität in pathologischem Gewebe ähnlich wie bei neuropathologischen Veränderungen (Tumore, Schädelhirntraumen, usw.; siehe Einleitungsteil) vermuten. Johnstone, Owens, Crow und Frith (1989) fanden bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine Volumenreduktion im Temporallappen und Baare et al. (1999) fanden bei Schizophrenen eine leichte Volumenreduktion im Frontallappen. Nur bei den Patienten war ein geringeres Volumen grauer Substanz im präfrontalen Kortex mit einer beeinträchtigten kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (Baare et al., 1999).

Eine erhöhte Dipoldichte bei schizophrenen Patienten im Delta- und Thetaband könnte demnach mit strukturellen neuropathologischen Veränderungen einhergehen. Die Frage, ob die äquivalenten Stromdipole der Dipoldichte-Methode pathologisches Gewebe oder Delta- und Thetabandaktivität aufgrund von neuronalen Inhibitionsprozessen („Class II“ Inhibition) schätzen, läßt sich eventuell nur mit einer qualitativen Beurteilung der zeitlichen Verlaufscharakteristik der modellierten neuromagnetischen Felder beantworten. Diese Antwort gewinnt nicht nur an Bedeutung bei einem Vergleich depressiver und schizophrener Patienten sondern auch depressiver Patienten ohne und mit neurodegenerativen Veränderungen.

Bei depressiven Patienten verkompliziert sich die Argumentation über verminderte regionale Inhibitionsfähigkeit in präfrontalen Regionen, wenn man neurodegenerative Erscheinungen mit einbezieht. Wie weiter oben schon dargestellt, ist ein häufiges diagnostisches Problem, Pseudodemenz von einer tatsächlichen demenziellen Entwicklung zu unterscheiden. Demezielle Erkrankungen wie z. B. Morbus Alzheimer gehen oft mit depressiver

Symptomatik einher und äußern sich in einer erhöhten „slow wave activity“ (Pozzi et al., 1995; Matousek, Brunovsky, Edman & Wallin, 2001). Da bei rein depressiven Patienten eine verminderte langsame Aktivität beobachtet wird (Brenner et al., 1986; Pozzi et al., 1995), würde die Annahme, daß mit einer Erhöhung von Delta- und Thetaaktivität in präfrontalen Regionen mit einer Verbesserung des klinischen Bildes einhergeht, nur für diese Patientengruppe schlüssig sein. Bei denjenigen depressiven Patienten, bei denen eine neurodegenerative Erkrankung mit von Bedeutung wäre, könnte dieser Schluß nicht so leicht gezogen werden, da nicht zwischen struktureller neuropathologischer und funktional inhibitorischer langsamer Aktivität unterschieden werden könnte. Mögliche Kriterien diese beide Prozesse auseinander zu halten, wäre die Lokalisation der Quellen langsamer Aktivität (z. B. präfrontaler Kortex vs. Parietallappen bei Parietallappensyndrom) und die Charakteristik des Zeitverlaufs dieser langsamen Gehirnaktivität im MEG bzw. EEG.

#### **4. 3. Fazit und Ausblick**

Zusammenfassend wurde in vorliegender Untersuchung eine verminderte Anzahl Generatoren langsamer neuromagnetischer Aktivität in präfrontalen Regionen im Delta- und Thetaband bei depressiven Patienten beobachtet. Bei Aufmerksamkeit auf interne Verarbeitungsprozesse wurde in anderen Studien eine Erhöhung der Delta- und Thetabandaktivität beobachtet und auf mögliche regionale Inhibitionsprozesse zur Reduktion irrelevanter neuronaler Aktivität zurückgeführt. Defizite in aufmerksamkeitsbezogenen und exekutiven Funktionsbereichen, eine Erhöhung der Deltaaktivität in präfrontalen Kortexgebieten bei erfolgreicher EKT Behandlung sowie die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen ein möglicherweise vermindertes funktionelles Niveau von Mechanismen regionaler Inhibitionsprozesse im präfrontalen Kortex oder im frontostrialen Schaltkreisen bei depressiven Patienten vermuten. Die Stichprobengröße vorliegender Untersuchung jedoch war relativ klein und bezüglich der Diagnose heterogen.

Zur weiteren Prüfung der obigen Annahmen müßte untersucht werden, ob neuropsychologische Aufgaben zu exekutiven Funktionen, in denen depressive Patienten beeinträchtigt sind, bei gesunden Probanden eine Erhöhung langsamer Aktivität in präfrontalen Regionen induzieren. Es müßte außerdem geprüft werden, ob eine verminderte Dipoldichte im Delta- und Thetaband in präfrontalen Regionen während mentaler Entspannung („Ruhebedingung“) eine schlechtere Leistung in exekutiven und

aufmerksamkeitsbezogenen Funktionsbereichen sowie eine verminderte Induktion von langsamer Aktivität in präfrontalen Regionen gegenüber den Kontrollen vorhersagt.

In zukünftigen Studien sollten zudem größere Stichproben aus Patientenpopulationen mit affektiven Störungen mit und ohne psychotischen Symptomen sowie Depressive mit begründetem Verdacht auf neurodegenerativen Erkrankungen hinsichtlich der Dipoldichten im Delta- und Thetaband untersucht werden. Die psychotischen Patienten und die Patienten mit neurodegenerativen Erscheinungen sollten erhöhte Dipoldichten gegenüber Kontrollprobanden aufweisen. Die rein depressiven Patienten sollten dagegen präfrontal weniger Quellen langsamer Aktivität zeigen.

Um entscheiden zu können, ob langsame neuromagnetische Aktivität seinen Ursprung aus regionaler „Class II“ Inhibition oder strukturellen neuropathologischen Veränderungen nimmt, sollten nicht nur quantitative Maße zur Beschreibung dieser Gehirnaktivität sondern auch qualitative Maße wie z. B. die Charakteristik des zeitlichen Verlaufs dieser Aktivität herangezogen werden.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

Allen, J. J., Iacono, W. G., Depue, R. A., Arbisi, P. (1993). Regional Electroencephalographic Asymmetries in Bipolar Seasonal Affective Disorder Before and After Exposure to Bright Light. *Biological Psychiatry* 33, 642-646.

Amzica, F., Steriade, M. (1997). The K-Complex: Its Slow (<1Hz) Rhythmicity and Relation to Deltawaves. *Neurology*, 49, 952-959.

Amzica, F., Steriade, M. (1998). Electrophysiological Correlates of Sleep Delta Waves. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107, 69-83.

Andersen, P., Adersson, S. (1968). Physiological basis of the Alpha Rhythm. New York: Appleton-Century-Crofts.

Baare, W. F. C., Hulshoff Pol, H. E., Hijman, R., Mali, W. P. Th., Viergever, M. A., Kahn, R. S (1999). Volumetric Analysis of Frontal Lobe Lesions in Schizophrenia: Relation to Cognitive Function and Symptomatology. *Biological Psychiatry*, 45, 1597-1605.

Ball, G. J., Gloor, P., Schaul, N. (1977). The Cortical Electromicrophysiology of Pathological Delta Waves in the Electroencephalogram of Cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 346-361.

Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H., Sumida, R. M. (1989). Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to three Types of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 243-250.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 462-467.

Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Lynette, C. S., Frackowiak, R. S. J., Dolan, R. J. (1992). The Anatomy of Melancholia - Focal Abnormalities of Cerebral Blood Flow in Major Depression. *Psychological Medicine*, 22, 607-615.

Biomagnetic Technologies™ (1999). WHS Software Reference Manual. Volume 3. Version WHS 1.2.5.

Birbaumer, N., Schmidt, R. F.: Lernen und Gedächtnis (1995). In: Schmidt, R.F. (Hrsg): Neuro- und Sinnesphysiology. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.

Bortz, J. (1989). Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Brenner R. P., Ulrich, R. F., Spiker, D. G., Scwabassi, R. J., Reynolds III., C. F., Marin, R. S., Boller, F. (1986). Computerized EEG Spectral Analysis in Elderly Normal, Demented and Depressed Subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 64, 483-492.

Braff, D. L., Grillon C., Geyer M.A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 206-215.

Brown, R. G., Scott, L. C., Bench, C. J., Dolan, R. J. (1994). Cognitive Function in Depression: Its Relationship to the Presence and Severity of Intellectual Decline. *Psychological Medicine*, 24, 829-847.

Canive, J. M., Lewine, J. D., Edgar, J. C., Davis, J. T., Torres, F., Roberts, B., Graeber, D., Orrison, W. W. Jr., Tuason, V. B. (1996): Magnetencephalographic Assessment of Spontaneous Brain Activity in Schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 741-750.

Canive, J. M., Lewine, J. D., Edgar, J. C., Davis, J. T., Miller, G. A., Torres, F., Tuason, V. B. (1998). Spontaneous Brain Magnetic Activity in Schizophrenic Patients Treated with Aripiprazole. *Psychopharmacology Bulletin*, 34, 101-105.

Clementz, B. A., Sponheim, S. R., Iacono, W. G., Beiser, M. (1994). Resting EEG in First-Episode Schizophrenia Patients, Bipolar Psychosis Patients, and their First-Degree Relatives. *Psychophysiology*, 31, 486-494.

Contreras, D. Steriade, M. (1995). Cellular Basis of EEG Slow Rhythm: a Study of Dynamic Corticothalamic Relationships. *The Journal of Neuroscience*, 15, 604-622.

Contreras, D., Steriade, M. (1996). Synchronization of Low Frequency Rhythms on Corticothalamic Networks. *Neuroscience*, 76 (1), 11-24.

Cummings, J. L. (1993). Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.

Dahabra, S., Ashton, C. H., Bahrainian, M., Britton, P. G., Ferrier, I. N., McAllister, V. A., Marsh, V. R., Moore, P. B. (1998). Structural and Functional Abnormalities in Elderly Patients Clinically Recovered from Early- and Late-Onset Depression. *Biological Psychiatry*, 44, 34-46.

Davidson, R. J., Ekman, P., Saron, C. D., Senulis, J. A., Friesen, W. V. (1990). Approach-Withdrawal and Cerebral Asymmetry: Emotional Expression and Brain Physiology I. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58, 330-341.

DeFelipe, J., Farinas, I. (1992). The Pyramidal Neuron of the Cerebral Cortex: Morphological and Chemical Characteristics of the Synaptic Inputs. *Progress in Neurobiology*, 39, 563-607.

Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., Raichle, M. E. (1992). A Functional Anatomical Study of Unipolar Depression. *The Journal of Neuroscience*, 12(9), 3628-3641.

Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., Herrod, J. J., Robbins, T. W., Paykel, E. S. (1996). Neuropsychological Impairments in Unipolar Depression: The Influence of Perceived Failure On Subsequent Performance. *Psychological Medicine*, 26, 975-989.

Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D. A., Paykel, E. S., Frith, C. D., Dolan, R. J., Sahakian, B. J. (1997). Prefrontal Dysfunction in Depressed Patients Performing a Complex Planning Task: A Study Using Positron Emission Tomography. *Psychological Medicine*, 27, 931-942.

Fehr, T., Kissler, J., Moratti, S., Wienbruch, S., Rockstroh, B., Elbert, T. (in press). Source Distribution of Neuromagnetic Slow Waves and MEG-Delta Activity in Schizophrenic Patients. *Biological Psychiatry*.

Fernandez, T., Harmony, T., Rodriguez, M., Reyes, A., Marosi, E., Bernal, J. (1993). Test-Retest Reliability of EEG Spectral Parameters during Cognitive Tasks. I. Absolute and Relative Power. *International Journal of Neuroscience*, 68, 255-261.

Fernandez, T., Harmony, T., Rodriguez, M., Bernal, J., Silva, J., Reyes, A., Marosi, E. (1995). EEG Activation Patterns during the Performance of Tasks Involving Different Components of Mental Calculation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 175-182.

Gainotti, G. (1972). Emotional Behaviour and Hemispheric Side of the Lesion. *Cortex*, 8, 41-55.

Gallen, C. C., Schwartz, B. J., Pantev, C., Hampson, S., Sobel, D., Hirschkoff, E. C., Rieke, K., Otis, S., Bloom, F. E. (1992). Detection and Localization of Delta Frequency Activity in Human Strokes. In M. Hoke et al. (Hrsg.): *Biomagnetism: Clinical Aspects*. Elsevier Science Publishers B.V., 301-305.

Gallen, C. C., Sobel, D. F., Waltz, T., Aung, M., Copeland, B., Schwartz, B. J., Hirshkoff, E.C., Bloom, F.E. (1993). Noninvasive Presurgical Neuromagnetic Mapping of Somatosensory Cortex. *Neurosurgery*, 33(2), 260-268.

Gloor, P., Ball, G., Schaul, N. (1977). Brain Lesions that Produce Delta Waves in the EEG. *Neurology*, 27, 326-333.

Goldstein, K. (1939). *The Organism. An Holistic Approach to Biology, Derived from Pathological Data in Man*. New York: American Book.

Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimuli. *Psychophysiology*, 12, 238-248.

Green, J. D., Arduini, A. A. (1954). Hippocampal Electrical Activity in Arousal. *Journal of Neurophysiology*, 17, 533-547.

Greenhouse, S. W., Geisser, S. (1959) On Methods in the Analysis of Profile Data. *Psychometrika*, 32, 95-112.

Greenstein, Y. J., Pavildes, C., Winson, J. (1988). Long-term Potentiation in the Dentate Gyrus is Preferentially Induced at Theta Rhythm Periodicity. *Brain Research*, 438, 331-334.

Hamilton, M. (1967). Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.

Harmony, T., Fernandez, T., Silva, J., Bernal, J., Diaz-Comas, L., Reyes, A., Marosi, E., Rodriguez, M., Rodriguez, M. (1996). EEG Delta Activity: An Indicator of Attention to internal processing during Performance of Mental Tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 24, 161-171.

Harmony, T., Fernandez, T., Silva, J., Bosch, J., Valdes, P., Fernandez-Bouzas, A., Galan, L., Aubert, E., Rodriguez, D. (1999). Do Specific EEG Frequencies Indicate Different Processes during Mental Calculation ? *Neuroscience Letters*, 266, 25-28.

Hartje, W., Poeck, K. (1997). *Klinische Neuropsychologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Henriques, J. B., Davidson, R. J. (1991). Left Frontal Hypoaktivtion in Depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 535-545.

Henriques, J. B., Davidson, R. J. (1990). Regional Brain Electrical Asymmetries Discriminate Between Previously Depressed and Healthy Control Subjects. *Journal of Abnormal Psychology*, 92(1), 22-31.

ICD-10. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organisation. 1992.

Itil, T. M., Saletu, B., Davis, S. (1972). EEG Findings in Chronic Schizophrenics Based on Digital Computer Period Analysis and Analog Power Spectra. *Biological Psychiatry*, 5, 1-13.

Itil, T. M. (1977). Quantitative and Qualitative EEG Findings in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 3, 61-79.

Johnstone, E. C., Owens, D. G., Crow, T. J., Frith, C. D., Alexandropolis, K., Bydder, G., Colter, N. (1989). Temporal Lobe Structure as Determined by Nuclear Magnetic Resonance in Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 52, 736-741.

Jones, E. G. (1985). *The Thalamus*. New York: Plenum.

Jonides, J., Smith, E. E. (1997). The Architecture of Working Memory. In Rugg, M.D. (Hrsg): *Cognitive Neurosciences*. Cambridge: MIT Press.

Kiloh, L. G. (1961). Pseudo-Dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 37, 336-351.

Kinsbourne, M. (1978). Evolution of Language in Relation to Lateral Action. In M. Kinsbourne (Hrsg.): *Asymmetrical Function of the Brain*. New York: Cambridge University Press, 553-556.

Klimesch, W., Schimke, H., Schwaiger, J. (1994). Episodic and Semantic Memory: An Analysis in the EEG-Theta and Alpha Band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 428-441.

Klimesch, W. (1996). Memory Processes, Brain Oscillations and EEG Synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 24, 61-100.

Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H., Ripper, B. (1997). Theta Synchronization and Alpha Desynchronization in a Memory Task. *Psychophysiology*, 34, 169-176.

Knott, V. J., Lapierre, Y. D. (1987). Computerized EEG Correlates of Depression and Antidepressant Treatment. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 11, 213-221.

Kolb, B., Whishaw, I. Q. (1996). *Neuropsychologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.

Kumari, V., Soni, W., Mathew, V. M., Sharma, T. (2000). Prepulse Inhibition of the Startle Response in Men with Schizophrenia: Effects of Age of Onset of Illness, Symptoms, and Medication. *Archives of General Psychiatry*, 57(6), 609-614.

Lewine, J. D., Orrison, W. W., Astur, R. S. et al. (1994). Explorations of Pathophysiological Spontaneous Activity by Magnetic Source Imaging. In *Advances in Biomagnetism*. 1993. Amsterdam: Elsevier.

Lewine, D. J. and Orrison, W. W. Jr. (1995a). Magnetencephalography and Magnetic Source Imaging. In: Orrison, W. W. Jr., Lewine, J. D., Sanders, J. A., Hartshorne, M. F. (Hrsg): *Functional Brain Imaging*. St. Louis: Mosby-Year Book, 369-417.

Lewine, D. J. and Orrison, W. W. Jr. (1995b). Clinical Electroencephalography and Event-Related Potentials. In: Orrison, W. W. Jr., Lewine, J. D., Sanders, J. A., Hartshorne, M. F. (Hrsg): *Functional Brain Imaging*. St. Louis: Mosby-Year Book, 327-368.

Lopes da Silva, F. H.(1996). Biophysical Issues at the Frontiers of the Interpretation of EEG/MEG Signals. In: Dasheiff, R. M. und Vincent, D. J. (Hrsg.): *Frontier Science in EEG: Continuous Waveform Analysis (EEG Suppl. 45)*. Amsterdam: Elsevier Science B. V., Amsterdam, 1-7.

Matousek, M., Brunovsky, M., Edman, A., Wllin, A. (2001). EEG Abnormalities in Dementia Reflect the Parietal Lobe Syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1001-1005.

McCarley, R. W., Benoit, O., Barrionuevo, G. (1983). Lateral Geniculate Nucleus unitary Discharge in Sleep and Waking. State- and Rate-specific Aspects. *Journal of Neurophysiology*, 50, 798-818.

McCormick, D. A., Bal, T. (1997). Sleep and Arousal: Thalamocortical Mechanisms. *Annual Review of Neuroscience*, 20, 185-215.

McDowell, J. E., Brenner, C. A., Myles-Worsley, M., Coon, H., Byerley, W., Clementz, B. A. (2001). Ocular Motor Delayed-Response Task Performance Among Patients With Schizophrenia and their Biological Relatives. *Psychophysiology*, 38, 153-156.

Mulle, C., Madariage, A., Deschenes, M. (1986). Morphology and Electrophysiological Properties of Reticularis Thalami Neurons in Cat, in vivo Study of a Thalamic Pacemaker. *The Journal of Neuroscience*, 6, 2134-2145.

Niedermeyer, E. (1981). Sleep and EEG. In: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. (Hrsg): *Electroencephalography*. Baltimore: Urban und Schwarzenberg, Baltimore, 93-105.

Nunez, P. L. (1990). Localization of Brain Activity with Electroencephalography. In: Sato, S. (Hrsg.): *Advances in Neurology*. Bd. 54. Raven Press, 39-65.

Oldfield, R. (1971). The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Questionnaire. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Pinault, D., Bourassa, J., Deschenes, M. (1995). Thalamic Reticular Input to the Rat Visual Thalamus: a Single Fiber Study Using Biocytin as an Anterograde Tracer. *Brain Research*, 670, 147-152.

Pollock, V. E., Schneider, L. S. (1990). Topographic Quantitative EEG in Elderly Subjects with Major Depression. *Psychophysiology*, 27, 438-444.

Pozzi, D., Golimstock, A., Petracchi, M., Garcia, H., Starkstein, S. (1995). Quantified Electroencephalographic Changes in Depressed Patients with and without Dementia. *Biological Psychiatry*, 38, 677-683.

Ray, W. J., Cole, H. W. (1985). EEG Alpha Activity Reflects Attentional Demands, and Beta Activity Reflects Emotional and Cognitive Processes. *Science*, 228 (4700), 750-752.

Robinson, R. G., Kubos, K. L., Starr, L. B., Rao, K., Price, T. R. (1984). Mood Disorders in Stroke Patients. Importance of Location of Lesion. *Brain*, 107, 81-93.

Rosen, I., Silfverskiöld, P. (1987). Quantification of EEG Changes Following Electroconvulsive Therapy in Depression. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 236, 209-213.

Sackeim, H. A., Greenberg, M. S., Weiman, A. L., Gur, R., Hungerbuhler, J. P., Geschwind, N. (1982). Hemispheric Asymmetry in the Expression of Positive and Negative Emotions. *Archives of Neurology*, 39, 210-218.

Sackeim, H. A., Luber, B., Katzman, G. P., Moeller, J. R., Prudic, J., Devanand, D. P., Nobler, M. S. (1996). The Effects of Electroconvulsive Therapy on Quantitative Electroencephalograms. Relationship to Clinical Outcome. *Archives of General Psychiatry*, 53, 814-824.

Scoville, W. B., Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions. 1957. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.

Sinyor, D., Jacques, P., Kaloupek, D. G., Becker, R., Goldenberg, M., Coopersmith, H. (1986). Poststroke Depression and Lesion Location: An Attempted Replication. *Brain*, 109, 537-546.

Slater, E. (1963). The Schizophrenia-Like Psychoses of Epilepsy, V: Discussion and Conclusions. *British Journal of Psychiatry*, 109, 143-150.

Speckmann, E. J., Elger, C. E. (1981). Neurophysiological Basis of the EEG and of DC Potentials. In: Niedermeyer, E. und Lopes da Silva, F. H. (Hrsg.): *Electroencephalography*. Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1-13.

Sperling, W., Martus, P., Alschbach, M. (2000). Evaluation of Neuronal Effects of Electroconvulsive Therapy by Magnetencephalography (MEG). *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24, 1339-1354.

Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G., Beiser, M. (1994). Resting EEG in First-Episode and Chronic Schizophrenia. *Psychophysiology*, 31, 37-43.

Sponheim, S. R., Clementz, B. A., Iacono, W. G., Beiser, M. (2000). Clinical and Biological Concomitants of Resting State EEG Power Abnormalities in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48, 1088-1097.

Steriade, M., Oakson, G., Robert, N. (1982). Firing Rates and Patterns of Mid-Brain Reticular Neurons during Steady and Transitional States of the Sleep-Waking Cycle. *Experimental Brain Research*, 46, 37-51.

Steriade, M., Deschenes M., Domich, L., Mulle, C. (1985). Abolition of Spindle Oscillations in Thalamic Neurons disconnected from Nucleus Reticularis Thalami. *Journal of Neurophysiology*, 54, 1473-1497.

Steriade, M., Datta, S., Oakson, G., Curro Dossi, R. (1990). Neuronal Activities in Brain-Stem Cholinergic Nuclei Related to Tonic Activation Processes in Thalamocortical Systems. *The Journal of Neuroscience*, 10, 2541-2559.

Steriade, M., Curro Dossi, R., Nunez, A. (1991). Network Modulation of a Slow Intrinsic Oscillation of Cat Thalamocortical Neurons Implicated in Sleep Delta Waves: Cortically Induced Synchronization and Brainstem Cholinergic Suppression. *The Journal of Neuroscience*, 11, 3200-3217.

Steriade, M. Nunez, A., Amzica, F. (1993a). A novel slow (< 1Hz) Oscillation of Neocortical Neurons in vivo, Depolarizing and Hyperpolarizing Components. *The Journal of Neuroscience*, 13, 3252-3265.

Steriade, M., Nunez, A., Amzica, F. (1993b). Intracellular Analysis of Relations between the Slow (< 1Hz) Neocortical Oscillation and other Sleep Rhythms of the Electroencephalogram. *The Journal of Neuroscience*, 13, 3266-3283.

Steriade, M. (1997). Synchronized Activities of Coupled Oscillators in the Cerebral Cortex and Thalamus at Different Levels of Vigilance. *Cerebral Cortex*, 7, 583-604.

Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in Neuroscience*, 22 (8), 337-345.

Tomarken, A. J., Davidson, R. J., Wheeler, R. E., Kinney, L. (1992). Psychometric Properties of Resting Anterior EEG Asymmetry: Temporal Stability and Internal Consistency. *Psychophysiology*, 29, 576-592.

Tripp, J. H. (1981). Biomagnetic Fields and Cellular Current Flow. In: Erne, S. N., Hahlbohm, H. D., Lübbig, H. (Hrsg): Biomagnetism.. Berlin: Walter de Gruyter, 207-215.

Tucker, D. M., Dawson, S. L., Roth, D. L., Penland, J. G. (1985). Regional Changes in EEG Power and Coherence During Cognition: Intensive Study of Two Individuals. *Behavioral Neuroscience*, 99(3), 564-577.

Valentino, D. A, Arruda, J. E, Gold, S. M. (1993). Comparison of QEEG and Response Accuracy in Good vs. Poorer Performers during a Vigilance Task. *International Journal of Psychophysiology*, 15, 123-133.

Visser, S. L., Van Tilburg, W., Hooijer, C., Jonker, C., De Rijke, W. (1985). Visual Evoked Potentials (VEPs) in Senile Dementia (Alzheimer Type) and in Non-organic Behavioral Disorders in the Elderly: Comparison With EEG Parameters. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60, 115-121.

Vogel, W., Broverman, D. M., Klaiber, E. L. (1968). EEG and Mental Abilities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 24, 166-175.

Wallenstein, G. V., Eichenbaum, H., Hasselmo, M. E. (1998). The Hippocampus as an Associator of Discontiguous Events. *Trends in Neuroscience*, 21(8), 317-323.

Walter, G. (1936). The Location of Cerebral Tumors by Electroencephalography. *Lancet*, 8, 305-308.

Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., Spitzer, M. (2000). Executive Control is Disturbed in Schizophrenia: Evidence from Event-Related Potentials in a Go/ NoGo Task. *Biological Psychiatry*, 47(1), 51-60.

Wheeler, R. E., Davidson, R. J., Tomarken, A. J. (1993). Frontal Brain Asymmetry and Emotional Reactivity: A Biological Substrate of Affective Style. 1993. *Psychophysiology*, 30(1), 82-89.

Williamson, S. J., Kaufman, L. (1990). Theory of Neuroelectric and Neuromagnetic Fields. In: Grandori, F.; Hoke, M. und Romani, G. L. (Hrsg): Auditory Evoked Magnetic Fields and Electric Potentials: Advances in Audiology. Volume 6. Basel: Karger, 1-39.

Winterer, G., Herrmann, W. M. (1995). Über das Elektroenzephalogramm in der Psychiatrie: Eine kritische Bewertung. *Zeitschrift für Elektroenzephalographie und Elektromyographie*, 26, 19-37.

Abschnittes A und umranden Sie nur diejenige Aussage mit einem O, welche am ehesten auf Sie zutrifft. In den folgenden Abschnitten B, C, D usw. gehen Sie bitte in gleicher Weise vor.

Name:

Datum:

Uhrzeit:

BECK-Test

- A**
- 0 Ich bin nicht traurig.
  - 1 Ich bin schwermütig oder traurig.
  - 2 Ich bin dauernd schwermütig oder traurig und kann aus dieser Stimmung nicht herauskommen.
  - 3 Ich bin so traurig und unglücklich, daß es mich quält.
  - 3 Ich bin so traurig und unglücklich, daß ich es nicht mehr aushalten kann.
- B**
- 0 Ich sehe nicht besonders ängstlich oder mutlos in die Zukunft.
  - 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
  - 2 Ich fürchte, ich werde aus meinen Schwierigkeiten nicht mehr herauskommen.
  - 3 Ich glaube, daß meine Zukunft hoffnungslos ist und die Dinge sich nicht zum Besseren wenden können.
- C**
- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
  - 1 Ich glaube, ich habe öfter versagt als die meisten anderen Menschen.
  - 2 Ich glaube, ich habe im Leben wenig geschafft, was sich gelohnt hätte oder was von Bedeutung ist.
  - 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
  - 3 Ich glaube, ich bin ein völliger Versager (als Vater, Mutter, Ehemann, Ehefrau).
- D**
- 0 Ich bin nicht unzufrieden.
  - 1 Ich fühle mich meist gelangweilt.
  - 1 Ich kann mich nicht mehr so freuen wie früher.
  - 2 Mich kann nichts mehr befriedigen.
  - 3 Ich bin mit allem unzufrieden.
- E**
- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
  - 1 Ich habe oft das Gefühl, daß ich schlecht oder wertlos bin.
  - 2 Ich habe oft ziemliche Schuldgefühle.
- F**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, vom Schicksal gestraft zu sein.
  - 1 Ich habe das Gefühl, daß mir etwas Schlimmes zustoßen könnte.
  - 2 Ich glaube, daß das Schicksal mich straft oder strafen wird.
  - 3 Ich fühle, daß ich solche Schicksalsschläge verdiene.
  - 3 Ich wünsche mir, daß ich bestraft werde.
- G**
- 0 Ich bin mit mir nicht unzufrieden.
  - 1 Ich bin von mir enttäuscht.
  - 1 Ich kann mich selbst nicht leiden.
  - 2 Ich ekele mich vor mir selber.
  - 3 Ich hasse mich.
- H**
- 0 Ich meine nicht, daß ich schlechter bin als sonst irgend jemand.
  - 1 Ich bin sehr kritisch, was meine Schwächen oder Fehler angeht.
  - 2 Ich mache mir Vorwürfe bei allem, was schieflieft.
  - 3 Ich glaube, daß ich viele schlimme Fehler habe.
- I**
- 0 Ich käme nicht auf die Idee, mir selber etwas anzutun.
  - 1 Ich denke manchmal daran, mir etwas anzutun, aber ich bräuchte es nicht fertig, tot wäre.
  - 2 Ich glaube, es wäre besser, wenn ich man bestimmte Vorstellungen, wie man Selbstmord verübt.
  - 2 Ich glaube, meine Familie wäre besser dran, wenn ich tot wäre.
  - 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.
- J**
- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
  - 1 Ich weine häufiger als früher.
  - 2 Ich weine jetzt dauernd. Ich kann auch nicht aufhören zu weinen.
- K**
- 0 Ich bin nicht reizbarer als früher.
  - 1 Ich werde leichter ungeduldig oder gereizt als früher.
  - 2 Ich bin dauernd gereizt.
  - 3 Was mich sonst gereizt hat, regt mich nun schon nicht mehr auf.
- L**
- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen nicht verloren.
  - 1 Mich interessieren andere Leute weniger als früher.
  - 2 Ich kümmere mich kaum noch um andere Menschen und kann wenig für sie empfinden.
  - 3 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen verloren und kümmere mich nicht mehr um sie.
- M**
- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
  - 1 Ich bin unsicherer geworden und ver- suche, Entschlüsse aufzuschieben.
  - 2 Ich kann mich ohne fremde Hilfe zu nichts mehr entscheiden.
  - 3 Ich kann überhaupt keine Entschlüsse mehr fassen.
- N**
- 0 Ich finde, daß ich nicht schlechter aussehe als früher.
  - 1 Es bekümmert mich, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
  - 2 Ich spüre, daß ich mich in meinem Aussehen dauernd ändere und dadurch immer unattraktiver werde.
  - 3 Ich glaube, daß ich häßlich oder abstoßend aussehe.
- O**
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie immer.
  - 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich etwas anfangen.
  - 1 Ich arbeite nicht mehr so gut wie früher.
  - 2 Ich muß mich geradezu zwingen, etwas zu tun.
  - 3 Ich kann gar nichts mehr tun.
- P**
- 0 Ich schlafe so gut wie immer.
  - 1 Ich wache neuerdings morgens unau- genüht auf.
  - 2 Ich wache jetzt immer eine bis zwei Stunden früher auf und schlafe nur schlecht wieder ein.
- Q**
- 0 Ich ermüde nicht eher als früher.
  - 1 Ich bin leichter ermüdet als früher.
  - 2 Schon die geringste Anstrengung ermüdet mich.
  - 3 Ich bin zu müde, um irgend etwas zu tun.
- R**
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
  - 1 Mir schmeckt es nicht mehr so wie früher.
  - 2 Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
  - 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
- S**
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
  - 1 Ich habe mehr als fünf Pfund verloren.
  - 2 Ich habe mehr als zehn Pfund verloren.
  - 3 Ich habe mehr als 15 Pfund verloren.
- T**
- 0 Ich Sorge mich um meine Gesundheit nicht mehr als gewöhnlich.
  - 1 Ich Sorge mich um Schmerzen, Magen- drücken, Verstopfung oder andere körperliche Beschwerden.
  - 2 Ich bin so mit dem beschäftigt, wie es mir geht und was ich fühle, daß ich kaum an etwas anderes denken kann.
  - 3 Ich bin vollkommen damit beschäftigt zu beobachten, wie ich mich fühle.
- U**
- 0 Ich kann in letzter Zeit keine Veränderung in meinem sexuellen Interesse feststellen.
  - 1 Ich habe weniger sexuelles Verlangen als früher.
  - 2 Ich habe kaum noch sexuelles Verlangen.
  - 3 Ich habe gar kein Verlangen mehr nach sexueller Betätigung.