

**Untersuchungen zur effektiven Konnektivität vor
und nach intrakutaner, nozizeptiver Stimulation bei
Patienten mit Major Depression und gesunden
Kontrollpersonen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Jaroslav Ionov
geboren am 30.05.1985 in Sankt-Petersburg**

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär
2. Prof. Dr. med. phil. habil. Thomas Weiß
3. Prof. Dr. rer. nat. habil. Dr. h.c. (GTU) Herbert Witte

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.07.2012

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

Abk.	Erklärung
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AD	Antidepressiva
AIC	Akaikes Informationskriterium
AP	Aktionspotential
AR	Autoregression, autoregressiv
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CCT	Craniale Computertomographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GK	Granger Kausalität
HC	Gesunde Kontrollgruppe
ICD	International Classification of Diseases
INS	Inselrinde
MD	Major Depression
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NaSRI	Norepinephrin-Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
Ncl.	Nucleus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAG	Periaquäduktales Grau
PDC	Partial Directed Coherence
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
S1	Primärer somatosensorischer Kortex

Abk.	Erklärung
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SEP	Sensorisch evoziertes Potential
SSEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
WDR	Wide Dynamic Range
ZNS	Zentrales Nervensystem

Physikalische und mathematische Symbole

Abk.	Bezeichnungen	Einheit
A	Matrix von AR-Parametern eines AR-Prozesses	
D	Dimension eines multivariaten Prozesses	
E	Unkorrelierter, mittelwertfreier, multivariater Rauschprozess	
n	Stichprobenumfang	
p	Ordnung eines AR-Prozesses	
t	Zeit	s
Y	Multivariater stochastischer Prozess	
α	Signifikanzniveau, Fehler erster Art	
λ	Normalisierte Frequenz	Hz
π	Verallgemeinerte Partielle Gerichtete Kohärenz	
π'	Partielle Gerichtete Kohärenz	
δ_{ij}	Kronecker Symbol	
σ^2, σ	Varianz, Standardabweichung	

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	7
1.1 Aktueller Forschungsstand.....	7
1.2 Fragestellung und Ziele.....	7
1.3 Methodik	8
1.4 Ergebnisse und Diskussion.....	9
1.5 Schlussfolgerungen	10
2 Einleitung	11
2.1 Nozizeptive Verarbeitung.....	11
2.1.1 Reizaufnahme und Weiterleitung.....	11
2.1.2 Nozizeptive Stränge des Rückenmarks	12
2.1.3 Modell der Schmerzverarbeitung	14
2.1.4 Neuroplastizität und deszendierende Hemmung	19
2.2 Depression.....	21
2.2.1 Depression als Teil affektiver Störungen.....	21
2.2.2 Verlauf	22
2.2.3 Formen.....	22
2.2.4 Pathogenese und Pathophysiologie	23
2.2.5 Diagnostik	26
2.2.6 Therapie	26
2.3 Elektroenzephalogramm in der Medizin und Forschung	29
2.3.1 EEG und Spontanaktivität.....	29
2.3.2 Ereigniskorrelierte/Evozierte Potentiale	29
2.3.3 Vor- und Nachteile des EEG	31
2.4. Zerebrale Konnektivität.....	33
2.4.1 Konnektivität als zentrale Fragestellung	33
2.4.2 Anatomische (strukturelle) Konnektivität.....	34
2.4.3 Funktionelle Konnektivität.....	34
2.4.4 Effektive Konnektivität	35
2.4.5 Konzept der Granger-Kausalität	36
2.4.6 Partial directed coherence	37
3 Ziele dieser Dissertation	39
4 Material	41
4.1 Probanden.....	41
4.2 Versuchsablauf	43
4.3 Versuchsvorbereitung	44
4.4 EEG-Ableitung	46

5 Methoden	47
5.1 Vorverarbeitung	47
5.2 Artefaktkorrektur	49
5.3 Frequenzbereich	51
5.4 Konnektivitätsanalyse.....	52
5.4.1 GK oder gPDC.....	52
5.4.2 Ordnungsschätzung	52
5.4.3 Prüfung der gerichteten Interaktion von Y_j auf Y_i	53
5.5 Darstellung der Netzwerke.....	56
6 Ergebnisse	58
6.1 Prä/Post-Stimulus Vergleich.....	58
6.2 Vergleich der aPDC beider Gruppen	59
6.3 Vergleich der Post-Stimulus-Netzwerke.....	61
6.4 Vergleich der Prä-Stimulus-Netzwerke	63
6.5 Prä/Post-Stimulus Netzwerk Vergleich	65
7 Diskussion	67
7.1 Auswertung und Vergleich mit ähnlichen Studien	67
7.2 Einordnung der Arbeit.....	71
7.3 Ansätze für die weitere Forschung	73
8 Schlussfolgerung	75
9 Literaturverzeichnis	76
10 Glossar	89
11 Anhang	92
11.1 ICD-10 Kriterien einer Major Depression.	92
11.2 Danksagung	94
11.3 Tabellarischer Lebenslauf.....	95
11.4 Ehrenwörtliche Erklärung	96

1 Zusammenfassung

1.1 Aktueller Forschungsstand

Die Schmerzverarbeitung des Menschen ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsaktivität. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass einerseits eine Depression eine häufig auftretende Begleiterkrankung bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Currie und Wang 2004) ist, und andererseits chronischer Schmerz als Symptom bei Patienten mit Depression auftreten kann (Corruble und Guelfi 2000, Lautenbacher und Krieg 1994). Diese enge, wechselseitige Beziehung zwischen Schmerz und Depression führte zur Aufstellung der Hypothese, dass die Schmerzschwelle bei depressiven Patienten signifikant niedriger sein könnte als bei gesunden Kontrollpersonen (Strigo et al. 2008). Diese Hypothese konnte durch einigen Studien (Klauenberg et al. 2008) bestätigt werden. Andere Studien zeigten jedoch genau das Gegenteil, nämlich eine erhöhte Schmerzschwelle bei depressiven Patienten (Bär et al. 2005, Bär et al. 2007, Lautenbacher und Krieg 1994, Lautenbacher et al. 1999). Das gehäufte gemeinsame Auftreten von Depression und Schmerz lässt jedoch darauf schließen, dass möglicherweise gemeinsame Entstehungsmechanismen eine Rolle spielen oder beide Störungen sich gegenseitig bedingen. Die physiologische Grundlage für die veränderte Schmerzwahrnehmung depressiver Patienten ist zum jetzigen Zeitpunkt aber noch nicht geklärt.

1.2 Fragestellung und Ziele

Der Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass die Verarbeitung schmerzhafter Reize in den an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnarealen (Schmerz-Matrix) bei depressiven Patienten mit einer Major Depression (MD) so stark verändert sein könnte, sodass sich die effektiven Verbindungen innerhalb des schmerzverarbeitenden Netzwerkes im Vergleich zu den Verbindungen der gesunden Kontrollpersonen (HC) unterscheiden.

Daher war es das Ziel dieser Arbeit, die Verarbeitung der Schmerzreize und die damit verbundenen Wechselwirkungen innerhalb der Schmerz-Matrix bei Patienten (MD) zu untersuchen und mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden mittels eines frequenzselektiven Konnektivitätsmaßes (Partial Directed Coherence (PDC)) zu vergleichen. Es sollte analysiert werden, ob das Konnektivitätsmaß PDC zu physiologisch bzw. pathophysiologisch interpretierbaren Ergebnissen führt, die auf schmerzinduzierte Konnektivitätsveränderungen hinweisen bzw. schließen lassen. Zu diesem Zweck ist ein Vergleich der PDC-Werte vor und nach dem Schmerzreiz (Prä-/Post-Stimulus-Vergleich) durchgeführt worden. Die Feststellung eines signifikanten Unterschieds würde schmerzinduzierte Veränderungen wahrscheinlich machen und damit gleichzeitig die Brauchbarkeit der PDC für deren Detektion zeigen.

In einem weiteren Schritt sollte zur Analyse der Verarbeitungsnetzwerke eine gruppenspezifische Untersuchung anhand der PDC-Werte im Post-Stimulus erfolgen. Dazu wurden die entsprechenden PDC-Werte zwischen den Gruppen verglichen.

Um die räumlichen Wechselwirkungen bei der Verarbeitung der Reize zu untersuchen, wurden aus den ermittelten PDC-Werten gruppen- und seitenspezifische Prä- und Post-Netzwerke erstellt und in Bezug auf die Interaktionsmuster miteinander und untereinander verglichen.

1.3 Methodik

In der vorliegenden Studie wurden 17 Patienten mit Major Depression und 16 gesunden Kontrollpersonen jeweils am linken und rechten Mittelfinger elektrische Schmerzreize appliziert (Ionov et al. 2009, Leistriz et al. 2010). Während der Stimulation wurde bei den Versuchspersonen das EEG abgeleitet und daraus somatisch evozierte Potentiale (SEP) extrahiert. Die durchgeführte Konnektivitätsanalyse stützte sich dabei auf SEPs von neun ausgewählten Elektroden (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4). Diese Elektroden eignen sich gut für die Beantwortung der Fragestellung, da sie einerseits über den wichtigen Zentren der Schmerzverarbeitung, der Aufmerksamkeit und der Depression liegen und andererseits die Korrelation zwischen den EEG-Signalen durch den

räumlichen Abstand zwischen den Elektroden klein gehalten werden kann (Leistritz et al. 2010). Durch Auswertung der Amplitudenspektren der SEPs wurde ermittelt, dass der für die Konnektivitätsanalyse relevante Frequenzbereich die Delta-, Theta- und Alpha-Bänder (1 bis 13 Hz) umfasst. Zur frequenzselektiven Analyse dieses Frequenzbereiches wurde das oben erwähnte Konnektivitätsmaß PDC verwendet. Die mittels der PDC ermittelten Ergebnisse wurden anschließend dafür verwendet, signifikante gerichtete Interaktionen aufzuzeigen. Anhand dieser Interaktionen sind die gruppen- und seitenspezifische Netzwerke erstellt und untersucht worden.

1.4 Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse des ersten Studienteils betreffen die schmerzinduzierten Veränderungen der PCD. Anhand eines Prä-/Post-Stimulus-Vergleichs der PCD-Werte konnte gezeigt werden, dass die PDC in der Lage ist, schmerzinduzierte Veränderungen bei den Versuchspersonen zu detektieren. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass die Veränderungen bei Patienten mit Major Depression schwächer sind als die bei Kontrollpersonen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei der Patientengruppe die Stimulation auf der rechten Seite zu stärkeren Veränderungen im Vergleich zur Reizung auf der linken Seite führte.

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass Unterschiede in den PDC-Werten zwischen den beiden Gruppen in der Zeit nach der Stimulation (Post-Stimulusbereich) vorhanden sind. Wie im Prä-/Post-Stimulus-Vergleich, wurden auch hier häufiger signifikante Unterschiede der PDC-Werte bei der Stimulation auf der rechten Seite gefunden. Darüber hinaus gab es bei den Kontrollpersonen im Mittel höhere PDC-Werte als bei Patienten.

Nach dem Stimulus konnten sowohl Gruppenunterschiede als auch Seitenunterschiede in der Wechselwirkungsstruktur (in den Netzwerken) beobachtet werden. Zum einen konnte festgestellt werden, dass es einen Unterschied in der Interaktionsrichtung zwischen den Elektroden F3 und Fz in Abhängigkeit von der stimulierten Seite gibt. Zum anderen hat sich beim Vergleich der Gruppen gezeigt, dass die gerichtete Verbindung von P3 auf Cz, unabhängig von der stimulierten Seite, nur bei gesunden Probanden zu finden ist. Hingegen ist die gerichtete In-

teraktion zwischen Pz und P4 nur bei Major Depression Patienten zu finden. Die Verbindung von P4 auf P3 ist unabhängig von der Gruppenzuordnung und der stimulierten Seite immer vorhanden. Ein weiteres aufschlussreiches Ergebnis lieferte der Vergleich der Anzahl der Verbindungen zwischen den Netzwerken vor und nach der Stimulation innerhalb der Gruppen. So kann gezeigt werden, dass depressive Patienten keinen signifikanten Zuwachs der Anzahl der Verbindungen aufwiesen. Im Gegensatz dazu kann bei den Kontrollpersonen ein signifikanter Zuwachs der Anzahl der Verbindungen nach der Stimulation gezeigt werden.

1.5 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit zeigt das Potenzial der Interaktionsanalyse mittels der PDC, die auf Daten evozierter Potentiale angewendet wurde, um ein besseres Verständnis der Verarbeitung nozizeptiver Reize zu erreichen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse eindeutig, dass die Schmerzverarbeitung bei depressiven Patienten anders abläuft als bei gesunden Kontrollpersonen, welches die Grundhypothese der veränderten Schmerz-Matrix bestätigen kann. Dementsprechend liefert die Arbeit ein weiteres Indiz dafür, dass Depression und Schmerz in der klinischen Praxis zusammengehören und gegenseitig berücksichtigt werden sollten.

2 Einleitung

2.1 Nozizeptive Verarbeitung

2.1.1 Reizaufnahme und Weiterleitung

Für die menschliche Schmerzwahrnehmung sind Schmerzrezeptoren, so genannte Nozizeptoren, verantwortlich. Sie sind überwiegend in der Dermis und an der Grenze zur Epidermis zu finden und stellen morphologisch freie Nervenendigungen vielfach verzweigter Axone afferenter Nervenfasern dar. Dabei gehören über 10% der markhaltigen und mehr als 50% der marklosen Axone der menschlichen Hautnerven zu Nozizeptoren (Silbernagl et al. 2005). Außer in der Haut sind Nozizeptoren weiterhin in der Muskulatur, in den Gelenken und in den inneren Organen, sowie in Hirnhäuten zu finden. Nach dem Entstehungsort kann dementsprechend zwischen oberflächlichem, tiefem und viszeralem Schmerz unterschieden werden.

Für Nozizeptoren ist ein adäquater Reiz nicht eindeutig definierbar. Grundsätzlich kann der Schmerz in zwei wesentliche Arten eingeteilt werden, in nozizeptiven Schmerz und Entzündungsschmerz. Beim nozizeptiven Schmerz werden die Nozizeptoren durch starke mechanische Reize, Hitze oder große Kälte erregt, bevor das Gewebe geschädigt wird. Der Entzündungsschmerz charakterisiert die Schmerzempfindung nach einer Zellschädigung oder während der Entzündung des Gewebes. Dabei werden Nozizeptoren von chemischen Mediatoren erregt, die von verletzten Zellen oder von Entzündungszellen freigesetzt werden. Ergänzend zu den oben genannten Schmerzarten ist weiterhin der neuropathische Schmerz zu erwähnen, der durch Nervenschädigungen hervorgerufen wird (Deetjen et al. 2005).

An terminalen Ästen der freien Nervenendigungen findet man viele Auftreibungen (Varikositäten), in denen sich Mitochondrien und Vesikel befinden. An diesen Stellen ist die Hülle der Schwann-Zellen, die die Axone umgeben, gefensert, wodurch die Axonmembran frei liegt. Es wird angenommen, dass die Varikositäten Orte neurosekretorischer Aktivität und Stellen der Transduktion noxi-

scher Reize sind. Für die Transduktion befinden sich auf der Membran unspezifische Kationenkanäle, die durch chemische Mediatoren, Hitze oder Capsaicin aktiviert werden können. Normalerweise weisen Neurone intrazellulär gegenüber dem Extrazellularraum ein negatives Ruhemembranpotential von -70 mV auf (Deetjen et al. 2005). Durch Aktivierung unspezifischer Kationenkanäle kommt es zu einer Membranpotentialänderung der Nozizeptoren. Bei einer überschweligen Depolarisation (bis ca. -60 mV) wird das Rezeptorpotential (-70 mV) in ein Aktionspotential (AP) (Maximum bei ca. +40 mV) umgewandelt und dient der Weiterleitung nozizeptiver Information entlang der Axone zum ZNS. Axone der Nozizeptoren sind entweder nicht myelinisiert oder haben nur eine dünne Myelinhülle. Nach der Klassifikation gehören sie zu den langsam leitenden C- und A δ -Fasern und übertragen die Aktionspotentiale mit einer Geschwindigkeit von weniger als 1 bis max. 20 m/s (Tran et al. 2001, Tran et al. 2002, Treede 2003). Aktionspotentiale der A δ -Fasern führen zu der Empfindung eines schnell einsetzenden hellen Schmerzes. Die Aktionspotentiale der C-Fasern verursachen hingegen einen dumpfen, langsam einsetzenden Schmerz. Die Somata afferenter Neurone befinden sich in Spinalganglien und dem Ganglion trigeminale.

2.1.2 Nozizeptive Stränge des Rückenmarks

Die Aktionspotentiale laufen entlang der Axone bis zum Rückenmark und treten am Cornu posterius in das Rückenmark ein. In der Substantia gelatinosa (Laminae I-II) der grauen Substanz erfolgt die Umschaltung der nozizeptiven Fasern auf das zweite Neuron. In der Höhe des Ursprungssegmentes kreuzen die Afferenzen in der Commissura alba anterior auf die Gegenseite und ziehen von hier aus als Tractus spinothalamicus im Vorderseitenstrang weiter zum Thalamus (Abb. 1). Weiterhin sind einige nozizeptive Afferenzen vorhanden, die ventral im Hinterhorn in Laminae V-VII umgeschaltet werden. Diese ziehen als Tractus spinoreticularis zum Formatio reticulare und sind für die Wahrnehmung von tiefen, dumpfen und anhaltenden Schmerzen verantwortlich. Ein weiterer Teil des Vorderseitenstrangs ist der Tractus spinotectalis, der die Schmerzempfindung bis zum Tectum im Mesencephalon weiterleitet. Die zum Formatio reticulare und Tectum ziehenden Fasern beeinflussen überwiegend die Vigilanz, Affekt und

Motorik und aktivieren das endogene Schmerzhemmsystem im zentralen Höhlengrau und die Raphekerne, welche wiederum den nozizeptiven Informationsfluss aus dem Hinterhorn drosseln.

Im Thalamus wird anschließend ein Teil der Fasern des Tractus spinothalamicus im Nucleus ventralis posterior (VP) auf das dritte Neuron umgeschaltet. Dabei unterscheidet man zwischen Ncl. ventralis posterolateralis (VPL) und Ncl. ventralis posteromedialis (VPM). Afferenzen aus dem Trigeminiusbereich enden im VPM und die Afferenzen aus dem Rückenmark im VPL (Trepel 2004). Ein anderer Teil nozizeptiver afferenter Fasern des Tractus spinothalamicus erfährt eine Umschaltung im unspezifischen Kern des Thalamus, dem Ncl. centromedianus. Dieser wird seinerseits weiterhin durch Afferenzen aus dem Formatio reticulare (ARAS), dem Cerebellum und den prämotorischen und motorischen Kortex moduliert.

Der Thalamus ist mit verschiedenen kortikalen und subkortikalen Bereichen efferent verbunden und leitet nozizeptive Reize dementsprechend weiter. Afferenzen, die im Nucleus ventralis posterior umgeschaltet wurden, gelangen zum primären (S1) und sekundären (S2) somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis (Schmidt und Lang 2007). Der Teil der Afferenzen, der im Ncl. centromedianus umgeschaltet wurde, wird mit dem Gyrus cinguli, der Inselrinde (INS), dem Präfrontalkortex, anderen Thalamuskernen und dem Striatum verknüpft. Dem Ncl. centromedianus kommt somit eine besondere Funktion zu. Wie oben beschrieben, weist dieser multiple afferente und efferente Verbindungen auf und fungiert somit als eine Art „Wecksystem“. Demzufolge ist der Ncl. centromedianus in der Lage, unspezifisch den gesamten Kortex zu erregen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der ventrale Kernkomplex Signale für die eindeutige Erkennung eines Reizes (Ort, Art, Stärke) an den somatosensorischen Kortex überträgt, während der mediale Kern über Verbindungen mit kortikalen und subkortikalen Strukturen das affektive Erleben des Reizes vermittelt.

2.1.3 Modell der Schmerzverarbeitung

Nozizeptive Hirnareale

Die Verarbeitung von Schmerzreizen aktiviert ein komplexes neuronales Netzwerk des Gehirns, welches aus verschiedenen kortikalen und subkortikalen Bereichen besteht, die sogenannte Schmerzmatrix. Die Aktivierung dieser Bereiche lässt sich mit Hilfe der funktionellen bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) darstellen. Mit Hilfe dieser Verfahren ist nachgewiesen worden, dass Schmerzreize zur evozierten Aktivierung von Teilen des sekundären somatosensorischen Kortex (S2), der Inselrinde (INS), und dem anterioren Gyrus cinguli (ACC) führen (Weiss et al. 2008b, Apkarian et al. 2005, Andersson et al. 1997).

In Bezug auf die Schmerzverarbeitung können die INS und der ACC weiter unterteilt werden. So findet man beispielsweise bei Einwirkung von Noxen eine starke Aktivierung in den hinteren und vorderen Teilen der INS. Auch der ACC enthält mehrere nozizeptive Regionen, die offenbar verschiedene Aspekte der Eingangsinformation kodieren (Weiss et al. 2008b). Weniger konsistente Ergebnisse wurden für Aktivierungen des lateralen Thalamus und des primären somatosensorischen Kortex (S1), kontralateral zur stimulierten Seite, erhalten. Dies gilt auch für einige andere kortikale Regionen, wie dem posterioren parietalen Kortex, dem posterioren Gyrus cinguli und dem präfrontalen Kortex. Mittels bildgebender Verfahren konnte aber gezeigt werden, dass die S1 Aktivierung vor allem durch nicht-schmerzhafte taktile Stimulation oder durch deutlich schmerzhafte elektrische Reizung hervorgerufen werden kann. Als Ursache dafür wird der Unterschied der Charakteristika der S1 Neurone angesehen (Disbrow et al. 1998). Neben diesen Arealen scheinen noch weitere, wie der Ncl. lentiformis, der Hippocampus und die Amygdala, sowie das periaquäduktale Grau, an der Schmerzverarbeitung beteiligt zu sein (Abb. 1).

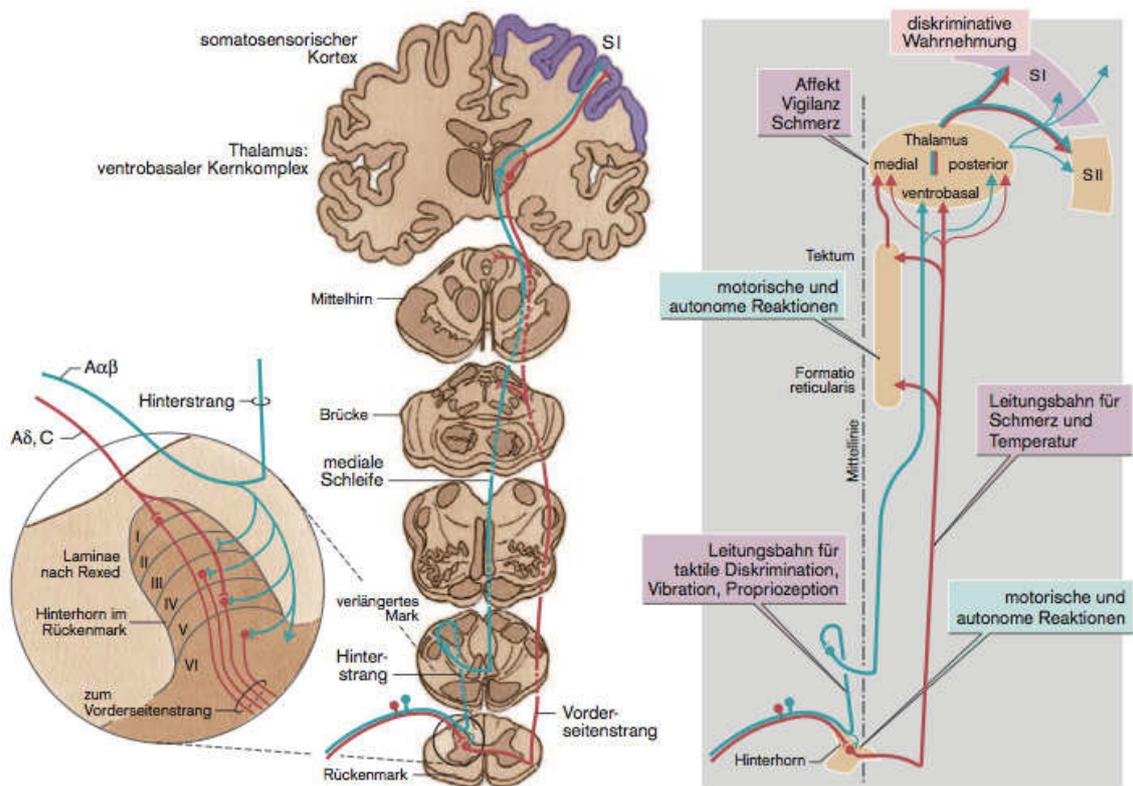


Abbildung 1.: Leitung und Verarbeitung somatosensibler Signale im ZNS (Silbernagl et al. 2005).

Primärer somatosensorischer Kortex

In S1 ist die kontralaterale Körperoberfläche vollständig und zusammenhängend repräsentiert. Einige Körperregionen sind dabei überrepräsentiert. Dies betrifft vor allem Zunge, Mund und Finger. Verantwortlich dafür ist die Tatsache, dass Körperregionen mit einer besonders hohen Innervationsdichte besonders große Kortexareale beanspruchen. Daraus resultierten hoch entwickelte sensomotorische Fähigkeiten, wie zum Beispiel das Sprechen, die Nutzung von Werkzeugen und das hochauflösende Tasten. Im Hinblick auf die Nozizeption verfügt S1 über zwei Klassen von Neuronen. Die unspezifischen wide dynamic range (WDR) Neurone reagieren bereits auf nicht schmerzhafte Stimulation, zeigen aber eine maximale Aktivität bei nozizeptiver Reizung. Im Gegensatz dazu sind die spezifisch nozizeptiven Neurone nur bei noxischer Reizung aktiv. Die WDR-Neuronen verfügen über große receptive Felder und sind wahrscheinlich für die Koordination der Schmerzintensität verantwortlich (Silbernagl et al. 2005). Die spezifisch nozizeptiven Neurone besitzen hingegen kleine receptive Felder und ermöglichen dadurch eine hohe räumliche Auflösung des Reizes (Chudler et al. 1990).

S1 ist in vier zytoarchitektonisch unterschiedliche Felder unterteilt. Nach Brodmann werden diese Areale mit 3a, 3b, 1 und 2 bezeichnet. Alle dieser Felder bekommen Afferenzen vom Thalamus. Dabei ist das Areal 3a eine wesentliche, aber nicht singuläre Eingangsstruktur der nozizeptiven Informationen. Die in 3a ankommenden Informationen werden auf die anderen Areale (3b, 1 und 2) weiter verteilt, sodass in diesem System eine gewisse Hierarchie zu erkennen ist.

In S1 liegende Zellen sind spontan aktiv und können durch eingehende Afferenzen gehemmt oder aktiviert werden. Zellen, die gleichartige Informationen von einem Rezeptortyp und aus einer Körperregion empfangen, sind säulenförmig durch alle Zellschichten des Kortex hindurch in Modulen angeordnet. Neurone einer solchen Säule besitzen nahezu identische rezeptive Felder und verarbeiten Signale von einer Reizform, haben aber in den jeweiligen Schichten unterschiedliche Aufgaben. Zellen der vierten Schicht erhalten die Afferenzen vom Thalamus und verteilen die Signale weiter an die anderen Zellen der Säule. Bereits verarbeitete Signale werden von Neuronen der zweiten und dritten Schicht zu benachbarten Kortexarealen übertragen. Die Pyramidenzellen der Schichten fünf und sechs leiten die Signale an entfernte Kortexareale sowie an subkortikale Strukturen weiter. Es gibt aber auch Zellen, die aus der Reizinformation komplexe Merkmale extrahieren. Einige sind dabei auf bewegte Hautreize spezialisiert, andere auf bestimmte Geschwindigkeiten oder auf eine bestimmte Richtung des Reizes. Diese Neurone sind meist in Area 1 und 2 zu finden. Die rezeptiven Felder der S1 Zellen bestehen aus zwei Bestandteilen, dem exzitatorischen Zentrum und einem inhibitorischen Umgebungssaum. Das hat zur Folge, dass ein durch einen punktförmigen Hautreiz aktiviertes Neuron eine hohe Aktivität zeigt, während die umgebenden Neurone mit zunehmendem Abstand an Aktivität verlieren. Durch diese Anordnung ist eine hohe taktile Auflösung möglich (Bornhovd et al. 2002). Nachdem die Information in den einzelnen Säulen verarbeitet wurde, wird diese über kortikokortikale Verbindungen auf benachbarte (z.B. S2) oder ferne und gegenüberliegende Areale übertragen.

Sekundärer somatosensorischer Kortex

Der sekundäre somatosensorische Kortex S2 nimmt einen großen Teil des parietalen Operculums ein. Eine geringe Anzahl seiner Neurone reagiert exklusiv

auf nozizeptive Informationen, andere Neurone zeigen wiederum ein Verhalten ähnlich dem der WDR-Neurone und reagieren entweder auf mechanische, thermische oder chemische Stimuli. Circa 50% der Neurone besitzen bilaterale rezeptive Felder. Somit können sie sowohl durch kontra- als auch durch ipsilaterale Stimulationen aktiviert werden (Oshiro et al. 1998, Kitamura et al. 1997). S2 ist an der Interaktion der Schmerz- und der sensorischen Information sowie auch der visuellen Information (Jones 1999) beteiligt. Hier werden auch Aspekte von Affekten verarbeitet (Treede et al. 1999). Die Bedeutung von S2 für die Schmerzwahrnehmung konnte ebenfalls in PET- (Casey et al. 1994, Coghill et al. 1994, Talbot et al. 1991) und in MRT-Untersuchungen (Oshiro et al. 1998) belegt werden.

Inselkortex

Der Inselkortex befindet sich unterhalb des Sulcus lateralis. Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass besonders der Grenzbereich zu S2 in die nozizeptive Verarbeitung involviert ist (Peyron et al. 2000). Dabei bekommt der Inselkortex seine Afferenzen vom Thalamus (Craig et al. 1994), von S1 und besonders von S2. Er scheint an der affektiven Verarbeitung noxischer Reize (emotionales Schmerzerleben), an der taktilen Objekterkennung sowie am taktilen Lernen beteiligt zu sein (Treede et al. 1999). Darauf lässt sich anhand seiner Projektionen zu Strukturen des limbischen Systems wie der Amygdala schließen. Dementsprechend ist der Inselkortex wie die Amygdala an der angstbedingten Vermeidung beteiligt. Ebenfalls wurde beschrieben, dass Patienten mit Läsionen im Inselkortex zu erhöhten Schmerztoleranzen, fehlenden Schutzreflexen und inadäquaten emotionalen Reaktionen auf Schmerzreize neigten (Berthier et al. 1988).

Posteriorer parietaler Kortex

Die Funktion des posterior parietalen Kortex ist für die somatosensorische Verarbeitung noch weitestgehend unklar. Es wird angenommen, dass dieser an der Ausrichtung der räumlichen Aufmerksamkeit beteiligt sein könnte. Insbesondere scheint der rechte Parietalkortex als übergeordnetes Assoziationsareal zu fungieren (Weiss und Schaible 2004).

Anteriorer cingulärer Kortex

Der ACC ist als Bestandteil des limbischen Systems vermutlich sowohl an der kognitiven Verarbeitung als auch an dem emotionalen Erleben beteiligt (Devinsky et al. 1995). Daneben konnte bei Prozessen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern, eine gesteigerte Perfusion des ACC festgestellt werden (Davis et al. 1997, Derbyshire et al. 1998). Er ist mit der Amygdala, dem mediodorsalen Thalamus, dem Pariaquäduktalen Grau und den motorischen Kernen im Hirnstamm verbunden. Somit ist dieser bei der konditionierten Angstreaktion (LaBar et al. 1998) und bei der emotionalen Bewertung von Reizen (George et al. 1995) von Bedeutung. Bei Läsionen im ACC sind die Patienten zwar noch in der Lage den Schmerz zu lokalisieren, ihnen fehlt jedoch die affektive Komponente des Schmerzes. Die Aktivierung im ACC wird bei Schmerzen nicht nur verstärkt, sondern tritt schmerzspezifisch auf (Casey et al. 1996, Davis et al. 1997). So kann die Aktivierung im ACC bereits bei Vorstellung einer nozizeptiven Reizung ausgelöst werden (Craig et al. 1996). Die hohe Konzentration an Opioidrezeptoren könnte für eine Beteiligung des anterioren Cingulums an der endogenen Schmerzmodulation sprechen (Wager et al. 2004). Einen afferenten Zustrom erhält der ACC vom Thalamus, aus dem Hirnstamm und von der Insula.

Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex scheint bedeutsam für die Gesamtbewertung des Schmerzes zu sein und ist an der Modulation des endogenen Schmerzunterdrückungssystems beteiligt (Adler et al. 1997). Einige Untersuchungen stellten eine Aktivierung im Bereich des präfrontalen Kortex nach schmerzhafter Stimulation mit thermischen Reizen fest (Derbyshire und Jones 1998, Jones et al. 1991). Unabhängig von der Stimulationsseite, trat die Aktivierung dabei häufig in der rechten Hemisphäre auf. Dies deckt sich ebenfalls mit Ergebnissen von Studien, die dem präfrontalen Kortex die Funktion eines übergeordneten Aufmerksamkeitssystems zuweisen und zeigen, dass dieses System auf der rechten Hemisphäre lokalisiert ist (Andersson et al. 1997). Die Informationen erhält der präfrontale Kortex aus dem Thalamus sowie dem primären somatosensorischen Kortex (Weiss und Schaible 2004).

Motorische Gehirnareale

Bei schmerzhafter Reizung wurde eine Perfusionssteigerung sowohl in sensorischen Arealen als auch in motorischen Arealen festgestellt. Dazu gehören der Nucleus lentiformis (Derbyshire und Jones 1998, Derbyshire et al. 1997), der mittlere Teil des Cingulums, der zerebelläre Vermis (Casey et al. 1994), der Prämotorkortex (Derbyshire et al. 1997, Porro et al. 1998) und der Motorkortex (Porro et al. 1998). Da diese Bereiche miteinander in Verbindung stehen und gemeinsam die Durchführung motorischer Reaktionen koordinieren, vermutet man, dass die Aktivierung dieser Areale ein Ausdruck unwillkürlicher Rückzugsbewegungen ist (Casey et al. 1994, Derbyshire et al. 1997).

2.1.4 Neuroplastizität und deszendierende Hemmung

Das nozizeptive System unterliegt einer ständigen Reorganisation. Die Veränderungen können auf allen Ebenen des nozizeptiven Systems auftreten. So führen traumatische Amputationen von Gliedmaßen mit nachfolgender Entwicklung von Phantomschmerzen zu veränderten rezeptiven Feldern in S1 (Flor et al. 1995, Weiss et al. 1998, Weiss et al. 2000). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das deafferentierte Areal bereits Stunden nach der Amputation durch ein benachbartes Areal übernommen wurde (Merzenich et al. 1984, Pons et al. 1991, Birbaumer et al. 1997, Karl et al. 2001). Dabei war die Reorganisation die Folge der Phantomschmerzen und umgekehrt. Denn es hat sich gezeigt, dass Personen mit angeborenem Verlust von Extremitäten weder Schmerzen noch kortikale Reorganisation aufwiesen (Montoya et al. 1998, Birbaumer et al. 1997). Die Reorganisationsvorgänge fand man weiterhin auch bei chronischem Rückenschmerz (Flor et al. 1997), postoperativem Schmerz (Grusser et al. 2001) und dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom CRPS (Juottonen et al. 2002, Maihofner et al. 2003). Dabei scheinen erfolgreiche Therapien die Reorganisation zu normalisieren (Birbaumer et al. 1997). Neben somatischen Syndromen konnten auch bei psychischen Erkrankungen wie der Depression, hirmorphologische Veränderungen sowie eine Störung der Neuroplastizität mit Abschwächung der synaptischen Übertragung nachgewiesen werden (Sheline 1996, Sheline et al. 1996, Sheline et al. 1999, Frodl et al. 2002, Frodl et al. 2004, Holderbach et al. 2007).

Die Schmerzverarbeitung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Das endogene antinozizeptive System hat dabei einen direkten Einfluss. Die nozizeptiven Neurone des Rückenmarks bzw. des Hirnstamms stehen permanent unter Kontrolle deszendierender Bahnen. Das Rückenmark steht somit unter einer deszendierenden Hemmung, welche eine Anhebung der Erregungsschwelle bewirkt und die Erregbarkeit der Rückenmarkszellen reduziert. Die vermutlich bedeutendste Struktur dieses Systems stellt das periaquäduktale Grau (PAG) im Hirnstamm dar. Zum einen wird vom PAG ausgehend, über den Nucleus Raphe magnus das serotonerge und zum anderen über den Locus coeruleus das noradrenerge deszendierende Bahnsystem aktiviert. Diese beiden Systeme wirken sich auf spinaler Ebene hemmend auf die nozizeptive Signalverarbeitung aus. (Weiss und Schaible 2004). Dieses System kann ebenfalls an der Schmerzentstehung bei depressiven Patienten beteiligt sein, da einige Theorien bezüglich der Pathogenese der Depression von einem Noradrenalin- und Serotoninmangel ausgehen (Schildkraut 1965, Coppen 1967).

2.2 Depression

2.2.1 Depression als Teil affektiver Störungen

Affektive Störungen sind hauptsächlich durch eine krankhafte Veränderung der Stimmung (Affektivität) charakterisiert. Der Begriff Depression bezeichnete im ursprünglichen Sinn einen Zustand des allgemeinen Abbaus und der Beeinträchtigung psychischer Funktionen. Im 20. Jahrhundert setzte sich die Bezeichnung manisch-depressive Psychose durch. Diese Bezeichnung wurde jedoch 1966 von den Wissenschaftlern Angst und Parris korrigiert (Moeller et al. 2009). Heute hat sich die Einteilung in bipolare versus monopolare Verlaufsformen etabliert.

Depression ist heute die häufigste psychiatrische Erkrankung. In Westeuropa beträgt die Lebenszeitprävalenz für die Erkrankung an einer Major Depression 13%, während die Ein-Jahres-Prävalenz 4% beträgt (Torzsa et al. 2009). In Deutschland leiden etwa 5-10% der Bevölkerung an behandlungsbedürftigen Depressionen (Moeller et al. 2009). Frauen sind dabei etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Kessler et al. 1994). Das Krankheitsbild der Depression ist sehr heterogen. Es wird durch eine hohe biologische Vulnerabilität und sehr wesentlich durch psychosoziale Faktoren beeinflusst (Thase 2000). Für bipolare, affektive Psychosen konnte anhand von Familien-, Zwillings- und Adaptationsstudien eine genetische Disposition nachgewiesen werden (Tsuang et al. 2004, Kendler et al. 1993). So zeigt sich besonders bei Verwandten ersten Grades eine familiäre Häufung (Joormann et al. 2009, Cadoret 1978, Wender et al. 1986).

Das klinische Bild der Depression ist durch die Vielfältigkeit der Symptome und ihrer Kombinationen gekennzeichnet. Die Leitsymptome sind traurige Verstimmung, Hemmung von Antrieb und Denken sowie vegetative Störungen. Der Schweregrad kann dabei von leicht gedrückter Stimmung bis zum schwermütigen Nichts-Mehr-Fühlen-Können reichen. Die Antriebshemmung ist manchmal so stark, dass Depressive sich zu nichts aufraffen, interessen- und initiativlos sind und in den so genannten depressiven Stupor verfallen. Das Denken ist ebenfalls gehemmt. Einerseits grübeln die Patienten sehr oft, was zu Schlafstörungen führt, auf der anderen Seite finden sich häufig vegetative Störungen, die mit Appetitlosigkeit, Obstipationen, Libidoverlust, Magen-Darm-Beschwerden,

Kopfschmerzen und chronischen Schmerzen einhergehen können (somatisches Syndrom). Weiterhin besteht ein erhöhtes Suizidrisiko (Beck et al. 1973, Minkoff et al. 1973, Abreu et al. 2009, Simon et al. 2007). Dabei ist die Suizidrate bei depressiven Patienten ca. 30-mal höher als bei der Durchschnittsbevölkerung. Der Depressive sieht sich selbst und die Umwelt in einem negativen „Grau“, häufig geht dies mit einem sozialen Rückzug einher (Moeller et al. 2009).

2.2.2 Verlauf

Depressionen sind in der Regel nicht chronisch, sondern verlaufen in Schüben. Dabei sind etwa 25% der Depressionen einphasig, 75% rezidivieren. Ist ein Schub überstanden, sind die Betroffenen wieder psychisch stabil und voll leistungsfähig. Eine unbehandelte depressive Episode dauert etwa sechs Monate. Wird der Patient hingegen einer Therapie zugeführt, kann die Episode auf 12-16 Wochen verkürzt werden. Frauen erkranken dabei früher und erleiden öfter Rezidive (Moeller et al. 2009). Im höheren Lebensalter dauern Depressionen länger an, was durch die Multimorbidität bedingt sein kann. Depressionen haben im Grunde genommen eine gute Prognose, jedoch können ca. 15-30% der Major Depressionen einen chronischen Verlauf nehmen.

2.2.3 Formen

Aufgrund des Erscheinungsbildes lassen sich mehrere Subtypen der Depression unterscheiden. **Gehemmte Depression** führt zur Reduktion der Psychomotorik und der Aktivität. **Agitierte Depression** geht mit Ängstlichkeit, Bewegungsunruhe und hektischem Verhalten, welches jedoch unproduktiv ist, einher. **Somatisierte Depression** ist gekennzeichnet durch vegetative Störungen und funktionelle Organbeschwerden. Im Beschwerdebild stehen Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Obstipation, Schlafstörungen, Libidomangel, Abgeschlagenheit, Schweregefühl und Schmerzen aller Art wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Herzbeschwerden oder Magen-Darm-Schmerzen, im Vordergrund. Die körperlichen Syndrome können bis zur Hypochondrie führen. Bei der **Anankasti-**

schen Depression stehen Zwangssymptome im Vordergrund. Von **psychotischer Depression** spricht man, wenn Wahnideen wie zum Beispiel Verarmungs-, Versündigungs-, hypochondrischer oder nihilistischer Wahn auftreten. Weiterhin können Sonderformen der Depression unterschieden werden. Dazu gehören die Spätdepression (Auftreten nach dem 45. Lebensjahr), Altersdepression, Wochenbettdepression, Erschöpfungsdepression und das Rapid-Cycling (schneller Wechsel zwischen depressiven und manischen Zuständen).

2.2.4 Pathogenese und Pathophysiologie

Dysfunktion der Neurotransmitter

Zur Pathophysiologie und Pathogenese depressiver Störungen liegen eine große Anzahl wissenschaftlicher Ergebnisse und Erkenntnisse vor. Die am weitesten verbreitete Theorie geht davon aus, dass im synaptischen Spalt der zerebralen Neurone ein Noradrenalin- (Schildkraut 1965) und Serotoninmangelzustand (Coppen 1967) vorherrscht. Unterstützt wird diese Theorie durch die Aufklärung des Wirkmechanismus von Antidepressiva, welche die Konzentration von Noradrenalin bzw. Serotonin durch Hemmung der Wiederaufnahme oder durch Hemmung des Abbaus der genannten Neurotransmitter erhöhen. Inzwischen wurde die Theorie modifiziert, so dass heute das Konzept der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter im Vordergrund steht. Dabei scheint wohl auch die Veränderung der Dichte und Empfindlichkeit der Rezeptoren wichtig zu sein.

Veränderungen in dopaminergen und glutamatergen Systemen sowie der GABAergen (Gammaaminobuttersäure) Funktion sind ebenfalls von Bedeutung. Das dopaminerge System kann seinerseits in nigrostriatale, tuberoinfundibuläre und mesolimbisch-mesokortikale Bahnen unterteilt werden. Dabei scheinen mesolimbische dopaminerge Neurone, die als Teil des Belohnungssystems eine wichtige Rolle für die Motivation, Verhaltensverstärkung und Belohnungsfunktion spielen (Berridge und Robinson 2003), für die Pathogenese der Depression besonders wichtig zu sein. Vor allem depressive Patienten mit einer psychomotorischen Verlangsamung haben einen reduzierten Dopaminumsatz (Roy et al. 1992)

und eine verminderte Sensibilität zentraler dopaminerger Rezeptoren (Heinz 1999).

Bezüglich der Bedeutung des glutamatergen Systems für die Pathogenese der Depression ist der NMDA-Rezeptor bislang am besten untersucht. Dabei beruht der Hinweis auf die Glutamaterge-Hypothese, nach der eine gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems vorliegt, auf der Beobachtung über die antidepressive Wirkung von hohen Dosen von D-Cycloserin (Crane 1959), der in hoher Dosierung NMDA-Rezeptor antagonisiert und die Glutamatfreisetzung hemmt.

GABA ist der wichtigste, inhibitorische Neurotransmitter, der die Aktivität der Neurone im ZNS drosseln kann. Bei der GABAergen-Hypothese wird davon ausgegangen, dass es bei der Depression zu einer verminderten Funktion des GABA-Systems kommt. Als Hinweis darauf fand man, dass die GABA-Konzentration im Plasma und Liquor depressiver Patienten vermindert und die Zahl der GABAergen Neurone im orbitofrontalen Kortex reduziert ist (Brambilla et al. 2003).

Endokrinologische Hypothese

Neuroendokrine Befunde zeigen, dass Regulationsstörungen des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Systems, ebenfalls an der Entstehung einer Depression beteiligt sein können. So wurden einerseits verminderte Trijodthyronin (T3) Werte bei depressiven Patienten beschrieben (Linnoila et al. 1983). Andererseits kann die Augmentation mit T3 (Sullivan et al. 1997) und Thyroxin (T4) (Bauer et al. 1998) die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva verstärken.

Morphologische Veränderungen

Hirnmorphologische, post mortem Untersuchungen sowie Untersuchungen mit bildgebende Verfahren zeigen bei Patienten mit Depression eine Verminderung der grauen Substanz im präfrontalen Kortex und im Hippokampus. Dabei korreliert das Ausmaß der Verminderung mit der Krankheitsdauer (Sheline 1996, Sheline et al. 1999, Sheline et al. 1996, Frodl et al. 2002). Zudem sind noch andere Areale betroffen. So fand sich bei Depressiven eine Vergrößerung des dritten Hirnventrikels und der Seitenventrikel. Weiterhin konnte bei bipolaren Stö-

rungen eine Vergrößerung der Amygdala gezeigt werden, jedoch nicht bei der Major Depression (Frodl et al. 2004).

Psychologische und psychosoziale Faktoren

In psychophysiologischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer Depression ein mangelndes Ansprechen auf Umweltreize und eine gesteigerte Dämpfung von Reiz-Reaktionsmustern aufweisen (Bär et al. 2005). Häufig sind auch somatische Erkrankungen (z.B. chronischer Schmerz) oder Pharmaka Ursachen für eine Depression. Bei einem Teil der Depression findet sich ein psychoreaktiver Auslöser. In solchen Fällen berichten die Patienten von einem kritischen Lebensereignis vor Beginn der Erkrankung (Brown und Harris 1978). Dabei handelt es sich weniger um akute Traumata, als eher um unspezifische Stressreaktionen. Es hat sich dabei gezeigt, dass eine erhöhte Konzentration an Glukokortikoiden im Blut zu einer Schädigung hippocampaler Neurone führt, wobei insbesondere die CA3-Pyramidenzellen betroffen sind und es zu einer Reduktion synaptischer Plastizität kommt (Sapolsky 2000, Tata und Anderson 2009). Insbesondere spezifischer und unspezifischer Stress führen zu einer Aktivierung depressionstypischer Kognitionen, z.B. zu einer Übergeneralisierung, bei der einzelne negative Erfahrungen generalisiert werden. Als Grund hierfür wird die Wahrnehmungs- und Interpretationseinsichtigkeit des Patienten aufgeführt, die ihrerseits durch negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft gekennzeichnet ist (Beck 2008, Braff und Beck 1974, Beck 1963, Beck 1964). Psychoanalytische Modelle gehen davon aus, dass z.B. eine Störung der Mutter-Kind-Beziehung bzw. eine Ich-Schwäche sowie der Typus melancholicus ebenfalls zur Ausbildung einer depressiven Persönlichkeitsstruktur beitragen.

2.2.5 Diagnostik

Die Diagnose einer affektiven Störung wird klinisch in erster Linie auf der Grundlage eines psychopathologischen Befundes gestellt. Zuerst muss festgestellt werden, ob die vorliegende Verstimmung überhaupt einen Krankheitswert hat. Dazu eignen sich spezielle Screening Verfahren wie zum Beispiel der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden. Als Maß für den Grad der Depressivität kann das Beck-Depressions-Inventar (BDI) herangezogen werden. Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das auf der Grundlage von 21 Aussagegruppen die Schwere der depressiven Symptomatik erfasst. Die Schweregrade werden dabei anhand der Summe der jeweils höchsten angekreuzten Punktwerte wie folgt eingeteilt:

- Summenwert < 11 : unauffällig, Normalbereich
- Summenwert von 11 bis 17: milde bis mäßige depressive Symptomatik
- Summenwert > 18 : klinisch relevante Symptomatik.

Anschließend wird ein diagnostisches Basisprogramm durchgeführt. Dazu gehören internistische und neurologische Untersuchungen, Laborparameter (Blutbild, Leber-, Nierenwerte, Elektrolyte, Blutzucker, Schilddrüsenwerte, Vitamin-B₁₂-Spiegel) sowie EEG und gegebenenfalls auch CCT und MRT (Diagnosekriterien nach ICD-10 siehe Anhang 11.1).

Differentialdiagnostisch müssen verschiedene andere Störungen ausgeschlossen und berücksichtigt werden. Dazu gehören somatische Depression, pharmakogen induzierte Depression, altersbedingte Demenz, schizophrene Psychosen, Angstreaktionen, Anpassungs- und Belastungsstörungen. Die Diagnose „burn out“ muss durch eine differenzierte psychopathologische Diagnostik mit der Fragestellung evaluiert werden, ob es sich hierbei um eine behandelbare psychiatrische Erkrankung handelt, oder ob sich eine behandlungsbedürftige Depression entwickelt.

2.2.6 Therapie

Die Basis der Behandlung einer depressiven Störung ist die supportive Psychotherapie, bei der der behandelnde Arzt mit dem Patienten verständnisvolle,

stützende Gespräche führt. Je nach Ätiologie werden zusätzlich verschiedene Psychopharmaka angewendet.

In erster Linie muss abgeschätzt werden, ob der Patient in seinem Zustand zu Suizidalität neigt. Bei leichten depressiven Störungen wird die oben genannte supportive Psychotherapie eingesetzt. Wenn die Diagnose einer schwereren Depression vorliegt, kommen heute vorrangig Antidepressiva als Behandlungsverfahren zum Einsatz.

Trizyklische Antidepressiva werden seit vielen Jahren erfolgreich bei Depression eingesetzt. Studien haben gezeigt, dass trizyklische Antidepressiva die Schmerzsymptomatik, unabhängig von ihrer Wirkung auf die Stimmung, lindern können (Fishbain 2009). Bis heute sind viele weitere Substanzen entwickelt worden, die an verschiedenen Stellen in der Pathogenese ansetzen. Dazu gehören zum Beispiel selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Monoaminoxidase-A-Hemmer sowie selektiv serotonerg und noradrenerg bzw. selektiv noradrenerg wirkende Antidepressiva. Bei leichtgradiger Depression kann Johanniskraut in hoher Dosierung therapeutisch eingesetzt werden.

Die Compliance der Patienten ist bei der Therapie von sehr großer Bedeutung, da die Wirklatenz der Antidepressiva meist eine bis drei Wochen beträgt. Für die Latenzphase können Benzodiazepine und Neuroleptika verordnet werden.

Als weitere Therapieoptionen können Schlafentzug (Wu et al. 1992) und als Ultima Ratio die Elektrokrampftherapie eingesetzt werden. Bei saisonalen Depressionen kommt die Lichttherapie zum Einsatz.

Die Kognitive Verhaltenstherapie und interpersonelle Psychotherapie kommen heute zur Korrektur negativer Realitäts- und Selbstbewertung zum Einsatz. Dabei werden bei der kognitiven Verhaltenstherapie die Alltagsprobleme der Patienten behandelt, wo diese lernen müssen, Lebensprobleme adäquat zu bewältigen. Liegen psychodynamische Konflikte vor, so gilt es in der Psychotherapie das Grunddrama zu erarbeiten, um es anschließend im therapeutischen Gespräch neu zu bewerten. Bei Beziehungsstörungen ist eine Paartherapie indiziert.

Im Grunde genommen ist das Ziel der Behandlung, dem Patienten Mut und Hoffnung zu vermitteln. Außerdem ist es vorteilhaft, die Familie des Patienten

in die Behandlung mit einzubeziehen, da die Familienangehörigen dadurch die Situation dadurch besser verstehen und dem Patienten Rückhalt und Unterstützung geben können.

2.3 Elektroenzephalogramm in der Medizin und Forschung

2.3.1 EEG und Spontanaktivität

Das Elektroenzephalogramm (EEG) misst die elektrische neuronale Massenaktivität der Hirnrinde, welche an der Kopfhaut abgeleitet wird. Diese entsteht primär im Kortex und wird durch thalamische und Hirnstammfunktionen beeinflusst. Das EEG gibt deshalb in der Regel eine unspezifische Information über die globale Hirnfunktion wieder. Zur Messung des EEG wird eine Anzahl von Elektroden an der Kopfhaut angebracht. Pro Kanal werden die Potenzialdifferenzen zwischen zwei Elektroden verstärkt (Elektrode-Referenzelektrode bzw. Elektrode-Elektrode) und aufgezeichnet. Die Positionierung der Elektroden erfolgt in der Regel nach der internationalen Vereinbarung des 10-20-Systems. Als ein nichtinvasives Verfahren liefert das EEG direkte, zeitlich hoch aufgelöste Informationen über die kortikale neuronale Aktivität. Der Nachteil des Verfahrens ist jedoch die schlechte räumliche Auflösung, die die Interpretation der Ergebnisse einschränkt.

Aus der Sicht der Diagnose kann die hirnelektrische Aktivität in Spontanaktivität und ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) unterteilt werden. Die Spontanaktivität kommt durch die Summation von kortikalen Spannungsänderungen zustande. Spontanaktivität ist durch mehr oder weniger rhythmische Komponenten gekennzeichnet und ist vom Aktivierungszustand abhängig.

2.3.2 Ereigniskorrelierte/Evozierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) sind ereignis bzw. stimulusgekoppelte, elektrische Aktivitäten des Kortex, bzw. der zuführenden Bahnen. Sie treten vor (z.B. Bereitschaftspotenzial), während und nach einem sensorischen, motorischen Reizen oder psychologisch bedeutsamen Ereignissen auf und können aus dem EEG extrahiert werden. Eine Sonderform bilden die evozierten Potenziale (EP), die nach sensorischer Reizung auftreten. Die Amplituden der EKP sind in der Regel deutlich kleiner als die der Spontanaktivität. Aus diesem Grunde ist

ein ereignisgekoppeltes Mitteln (averaging) erforderlich, um diese vom spontanen EEG, von anderer biologischer Aktivität oder Artefakten zu trennen zu können. Das Prinzip der ereignisgekoppelten Mittelung basiert auf dem Sachverhalt, dass sich die EKP/EP formähnlich (Amplitude und Latenz relativ konstant) bei jeder Reizwiederholung ausbilden. Durch die ereignisgetriggerte Ensemblemittelung wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert, d.h. nicht reizabhängige EEG-Komponenten werden gedämpft, sodass sich nur die auf den Reiz bezogenen Potenzialanteile summieren und „hervorgehoben“ werden können. Die Bezeichnung charakteristischer Potenzialwerte (Komponenten) ist nicht einheitlich und wird nach unterschiedlichen Klassifikationskriterien vorgenommen. Einige Potenzialwerte (Gipfel) werden nach der Polarität und der zeitlichen Reihenfolge ihres Auftretens mit P1, N1, P2, P3 usw. durchnummeriert, andere werden durch die Angabe der Polarität und der Gipfellatenz (z.B. N100, P200, P300) bezeichnet. Dabei werden negative Peaks mit P, positive mit N bezeichnet. Zusätzlich kann zwischen Früh- und Spätpotenzialen unterschieden werden (Kriterium: zeitlicher Verlauf). Frühe evozierte Potenziale haben Latenzen kleiner als 100 ms. Späte Potenziale besitzen dagegen Latenzen größer als 100 ms. Die Klassifikation nach Donchin, Ritter und McCallum (Donchin et al. 1978) unterscheidet zwischen exogenen und endogenen Potenzialen. Die intraindividuelle Schwankung von endogenen Potentialen kann zum großen Teil durch physikalische Stimulusparameter wie Modalität, Intensität bzw. Interstimulusintervall erklärt werden, sind aber nicht von psychologischen Variablen abhängig. Die Modulation von endogenen Potenzialen ist durch psychologische Prozessen, wie zum Beispiel Aufmerksamkeit, Motivation, Wachheit oder Informationsverarbeitungsstrategie, durch den Stimuluskontext sowie durch den Gesamtzustand und die Ausgangslage des Nervensystems, erklärbar. Dagegen sind sie von physikalischen Reizeigenschaften weitestgehend unabhängig. Die sehr frühen Potentiale sind eindeutig exogen, endogene Komponenten finden sich ab ca. 50 ms. Oft werden jedoch die frühen Potenziale als exogene und die späten Potenziale als endogene Potenziale bezeichnet.

Die elektrische Stimulation bei gleichzeitiger EEG-Ableitung führt zu einem somatosensorisch evozierten Potenzial (SSEP). Die früheste Aktivierung ist in einem Latenzbereich um 20 ms zu finden (Bromm 2001, Inui et al. 2003, Kakigi

et al. 2000). Es wird angenommen, dass diese Komponente Ausdruck der Verarbeitung schmerzunspezifischer Reizeigenschaften ist (Kakigi et al. 2000). Mittels einer MEG/EEG-Quellenanalyse konnte gezeigt werden, dass die Stimulation weiterhin zur Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex (S1) kontralateral zur Stimulationsseite im Latenzbereich bis 100 ms führt. Danach erfolgt die erste schmerzspezifische bilaterale Aktivierung im sekundären somatosensorischen Kortex (S2) sowie auch der Inselrinde im Bereich zwischen 100 und 150 ms (Bromm 2001, Inui et al. 2003, Kakigi et al. 2000, Yamasaki et al. 2000). Späte Potenziale lassen sich ab 200 ms bilateral in der S2-Region und der Inselrinde, aber auch im cingulären Kortex nachweisen (Bromm 2001, Kakigi et al. 2000, Yamasaki et al. 2000).

2.3.3 Vor- und Nachteile des EEG

Das EEG bildet direkt die kortikale neuronale Massenaktivität ab. Die hohe zeitliche Auflösung der EEG-Signals, die im Millisekundenbereich liegt, ist der wichtige Vorteil, da kognitive Prozesse im Millisekundenbereich ablaufen und deshalb beim Menschen mit diesem Verfahren untersucht werden können. Die Kooperation des zu Untersuchenden ist nicht zwingend erforderlich. Die räumliche Auflösung von ca. 2 cm ist jedoch im Vergleich zum fMRT eher schlecht. Zu bedenken ist auch, dass das EEG zwar sehr empfindlich kortikale Prozesse, subkortikale Prozesse aber nur indirekt oder gar nicht abbildet. Daher ist es bei EEG-Untersuchungen eher schwierig, Aussagen über den anatomischen Ursprung des EEG-Signals zu treffen. Das EEG ist weiterhin nicht in der Lage, zerebrale Läsionen zu entdecken und zu lokalisieren. Ein Grund hierfür ist, dass nur aktives kortikales Gewebe messbare Potenziale generiert. Nicht die Läsionen selbst, sondern Effekte dieser Läsionen auf die Funktion der noch aktiven kortikalen Strukturen können jedoch sichtbar gemacht werden.

Die Psychopharmakotherapie kann sich ebenfalls auf das EEG auswirken, da sich das EEG aus der Summation kortikaler postsynaptischer Potenziale ergibt, die durch kortikal freigesetzte Neurotransmitter induziert werden. Aus diesem Grund kann es durch Psychopharmaka mit ihrem neurochemischen Wirkansatz in vielfältiger Weise beeinflusst werden. Einen Vorteil erzeugt dieser Effekt bei

der Therapiekontrolle psychisch kranker Patienten, da Aussagen über den Therapieerfolg gemacht werden können bzw. um Complianceprobleme aufzudecken. In der Schmerzforschung ist dieser Effekt nachteilig, da die Ergebnisse der EEG-Untersuchung durch Psychopharmaka stark beeinflusst werden können.

2.4. Zerebrale Konnektivität

2.4.1 Konnektivität als zentrale Fragestellung

Die zerebrale Konnektivität bezieht sich auf Strukturen anatomischer Verbindungen (anatomische Konnektivität), statistische Abhängigkeiten (funktionale Konnektivität) oder gerichtete Wechselwirkungen (effektive Konnektivität) zwischen verschiedenen Bereichen eines neuronalen Systems. Die jeweiligen Einheiten können dabei einzelnen Neuronen, größeren neuronalen Populationen oder anatomisch getrennten Bereichen des Gehirns entsprechen. Die Verbindungen werden durch strukturelle Verbindungen wie Synapsen oder Axonbahnen gebildet, oder sie resultieren aus statistischen oder kausalen Zusammenhängen, die zum Beispiel als Kreuz-Korrelationen, Kohärenz oder Informationsfluss quantifiziert werden können. Die zerebrale Konnektivität ist somit entscheidend für die Aufklärung, wie neuronale Netzwerke Informationen verarbeiten.

Ein wichtiger Aspekt der Komplexität des Nervensystems bezieht sich auf dessen komplizierte Morphologie, vor allem auf die Kompatibilität ihrer neuronal verarbeitenden Elemente. Neuronale Verbindungsmuster erwecken schon seit langem die Aufmerksamkeit der Neuroanatomen (Brodmann 1909, Bota et al. 2005) und spielen eine entscheidende Rolle bei der Bestimmung der funktionellen Eigenschaften von Neuronen und neuronalen Systemen. In höher entwickelten Nervensystemen kann die zerebrale Konnektivität auf mehreren Ebenen beschrieben werden. Diese Ebenen beinhalten synaptische Verbindungen, die einzelne Neurone verbinden, Netzwerke, die Neuronenpopulationen verbinden sowie Hirnregionen, die durch Axonbahnen verbunden sind. Anatomische Verbindungen sind zugleich spezifisch und variabel. Die Spezifität wurde in der Anordnung der einzelnen synaptischen Verbindungen zwischen morphologisch und physiologisch verschiedenen neuronalen Zelltypen, in der räumlichen Ausdehnung und Verzweigungsmustern der axonalen Bäume und in lang gestreckten Verbindungen zwischen neuronalen Strukturen gefunden. Die Variabilität findet man sowohl in der Form einzelner Neurone, als auch in der Größe, Platzierung und der Zusammenschaltung der großräumigen Strukturen. Dementsprechend unterscheiden sich die neuronalen Strukturen sowohl zwischen den Individuen als

auch innerhalb der gleichen Person über einen Zeitraum als Folge von Wachstum, Plastizität, Reparatur sowie Erfahrungs- und Entwicklungsprozessen.

Wenn man also den Begriff „Verbindung“ auf das Gehirn anwendet, bezieht sich dieser Begriff auf verschiedene, miteinander verknüpfte Aspekte der Hirnorganisation (Horwitz 2003). Hier ist es deshalb wichtig, zwischen der anatomischen Konnektivität, der funktionalen Konnektivität und der effektiven Konnektivität zu unterscheiden.

2.4.2 Anatomische (strukturelle) Konnektivität

Die anatomische Konnektivität bezieht sich auf Netzwerke von physischen oder strukturellen (synaptischen) Verbindungen, die eine große Zahl von Nervenzellen miteinander verknüpfen. Mit anderen Worten, müssen diese Verbindungen einen Informationstransfer ermöglichen. Dabei unterscheidet man zwischen intrakortikalen Fasern, welche innerhalb einer Substanz verlaufende Axone, die Neurone des gleichen Areals verbinden, Assoziationsfasern, die verschiedene Areale in derselben Hemisphäre verbinden und Kommissurfasern, die beide Hemisphären verknüpfen. Die physikalische Struktur der anatomischen Konnektivität ist relativ stabil in kürzeren Zeitintervallen (Sekunden bis Minuten). Betrachtet man diese Verbindungen in größeren Zeitintervallen sind sie jedoch plastischen und erheblichen morphologischen Veränderungen unterworfen.

2.4.3 Funktionelle Konnektivität

Im Gegensatz zur strukturellen Konnektivität ist die funktionelle Konnektivität ein statistisches Konzept. In der Regel erfasst die funktionelle Konnektivität Abweichungen von der statistischen Unabhängigkeit zwischen verteilten und oft räumlich entfernten neuronalen Einheiten. Die statistische Abhängigkeit kann zum Beispiel durch Korrelation bzw. spektrale Kohärenz geschätzt werden. Funktionelle Verbindungen werden oft zwischen Elementen eines Systems berechnet, unabhängig davon, ob diese Elemente direkte strukturelle Verbindungen zueinander haben oder nicht. Im Gegensatz zur strukturellen Konnektivität, ist die funktionelle Konnektivität stärker zeitabhängig. So können bereits Signal-

schwankungen im Bereich von zehntel oder hundertstel Millisekunden relevant sein. Das Vorhandensein einer funktionellen Verbindung muss nicht zwingend ein Hinweis auf eine strukturelle Verbindung sein.

2.4.4 Effektive Konnektivität

Die Effektive Konnektivität ist wie die funktionelle Konnektivität ein statistisches Konzept, wobei hier gerichtete Verbindungen zwischen neuronalen Einheiten betrachtet werden. Bei der Untersuchung zur effektiven Konnektivität wird versucht, den Einfluss zu quantifizieren, den ein neuronales System auf ein anderes System ausübt. Während bei der funktionellen Konnektivität in der Regel modellfreie Ansätze zur Anwendung kommen (universelle Definition), basieren die meisten Verfahren zur Bestimmung von effektiver Konnektivität auf konkreten Modellannahmen (modellabhängige Definition, zum Beispiel autoregressive Modelle). Die Grundidee besteht darin, dass gekoppelte Systeme unter modifizierten Modellannahmen betrachtet werden können. Damit ist es möglich, einzelne Systemkomponenten zu modifizieren oder sogar auszuschalten. Bewirkt eine gezielte Modifikation von einer oder mehreren Systemkomponenten eine Veränderung anderer Systemkomponenten, so wird ein effektiver (gerichteter) Einfluss der modifizierten Komponente angenommen.

Ein wichtiges Merkmal der Interaktion zwischen zwei Signalkomponenten ist die Richtung der Interaktion, welche mit Methoden zur Analyse der effektiven Konnektivität untersucht werden kann. Im Bereich der Neurowissenschaften haben sich in den letzten Jahren verschiedene Ansätze etabliert (Granger 1969, Liao et al. 2010, Deshpande et al. 2008, Baccala und Sameshima 2001, Baccala et al. 2007, Chen et al. 2009, Holder und Lewis 2003, Lunter et al. 2005, Kaminski et al. 2001, Pereda et al. 2005, Sameshima und Baccala 1999, Babiloni et al. 2005). Zu den derzeit populärsten Methoden zählen die Partielle Gerichtete Kohärenz (PDC) (Baccala und Sameshima 2001) und die Granger Kausalität (GK) (Granger 1969, Hesse et al. 2003). Im linearen Fall basieren beide Ansätze auf multivariaten autoregressiven (AR) Modellen. Die Granger Kausalität arbeitet im Zeitbereich, ist nicht frequenzabhängig und liefert keine Aussage über die Intensität der Verbindung (Sato et al. 2009). Im Gegensatz dazu arbeitet die

PDC im Frequenzbereich und ermöglicht eine Quantifizierung der Stärke einer Verbindung (Astolfi et al. 2007). Dies stellt einen Vorteil im Sinne der statistischen Vergleichbarkeit dar, wenn die Konnektivität von verschiedenen experimentellen Situationen oder zwischen verschiedenen Gruppen beurteilt werden sollten. Denn so ist es möglich, auch die Verbindungsstärke in die Betrachtung mit einzubeziehen, um zum Beispiel unterscheiden zu können, welche Signalkomponente von welcher anderen Signalkomponente am stärksten beeinflusst wird.

2.4.5 Konzept der Granger-Kausalität

Der Begriff der Granger Kausalität (GK) wurde 1960 entwickelt und wurde seit dieser Zeit in großem Umfang in der Wirtschaft verwendet. In der Neurowissenschaft gewann dieser erst in den letzten Jahren an Popularität.

Oben dargestellte Granger Kausalität beschreibt ein statistisches Konzept und kann durch verschiedene Ansätze quantifiziert werden (Granger 1969). Ein Ansatz der GK basiert auf dem Prinzip der Vorhersagbarkeit. Die Grundidee besteht im Folgenden: wenn ein Signal X ein Signal Y beeinflusst, dann müssen laut der Granger Kausalität vergangene Werte von X Informationen enthalten, die helfen, Y genauer vorherzusagen, als wenn für die Vorhersage von Y nur die vergangenen Werte von Y allein verwendet werden.

Häufig wird das Konzept der Granger Kausalität (Granger 1969) mit autoregressiven (AR) Modellen verbunden. Das AR-Modell bezeichnet dabei lineare Modelle für stationäre, zeitdiskrete stochastische Prozesse. Sie werden u.a. zur Zeitreihenanalyse eingesetzt. In das Modell fließen Rauschterme, so genannte Störgrößen \mathbf{E}_t und gewichtete frühere Werte \mathbf{Y}_{t-i} der Zeitreihe \mathbf{Y} linear ein. Somit wird die Gegenwart \mathbf{Y}_t vom Prozess \mathbf{Y} als Linearkombination aus der eigenen Vergangenheit plus der Störgröße \mathbf{E}_t modelliert.

$$\mathbf{Y}_t = \mathbf{A}_1 \mathbf{Y}_{t-1} + \mathbf{A}_2 \mathbf{Y}_{t-2} + \dots + \mathbf{A}_p \mathbf{Y}_{t-p} + \mathbf{E}_t \quad (1)$$

$$\mathbf{Y}_t = \sum_{r=1}^p \mathbf{A}_r \mathbf{Y}_{t-r} + \mathbf{E}_t \quad (2)$$

Das AR-Modell beschreibt damit die mittlere Entwicklung von D Variablen $(Y_1, \dots, Y_d)^T = \mathbf{Y}$ über die Zeit als Funktion ihrer eigenen Vergangenheit. Die einzelnen Komponenten des multivariaten Rauschprozesses \mathbf{E} haben dabei einen Erwartungswert von Null und sind unkorreliert. Die Anzahl p der Werte aus der Vergangenheit (Regressoren) wird Modellordnung genannt. Die Modellparameter sind in p quadratischen Matrizen $A_r = (a_{ij}^r)_{i=1\dots D, j=1\dots D}$ der Dimension $D \times D$ enthalten (1).

Um im Sinne der effektiven Konnektivität den Einfluss einer Komponente Y_i auf die anderen Komponenten $Y_1, \dots, Y_{i-1}, Y_{i+1}, \dots, Y_D$ zu untersuchen, werden zwei Modelle an Messdaten angepasst: ein volles (bzgl. $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_d)^T$) und ein um die Komponente i reduziertes Modell (bzgl. $\mathbf{Y}^i = (Y_1, \dots, Y_{i-1}, Y_{i+1}, \dots, Y_D)^T$)

$$\mathbf{y}_t = \sum_{r=1}^p \hat{\mathbf{A}}_r \mathbf{y}_{t-r} + \hat{\mathbf{e}}_t \quad (3)$$

$$\mathbf{y}_t^{-i} = \sum_{r=1}^p \hat{\mathbf{A}}_r^{-i} \mathbf{y}_{t-r}^{-i} + \hat{\mathbf{e}}_t^{-i} . \quad (4)$$

Die Vorhersagen der Modelle können mittels der empirischen Varianzen (Vorhersagefehler) der Residuen $\hat{\mathbf{e}}$ und $\hat{\mathbf{e}}^{-i}$ quantifiziert werden. Die GK von der Komponente i auf die Komponente j ist definiert durch

$$\gamma_{i \rightarrow j} = \log \frac{\text{var}(\hat{e}_j^{-i})}{\text{var}(\hat{e}_j)} . \quad (5)$$

2.4.6 Partial directed coherence

Um eine Beschreibung der Granger-Kausalität im Frequenzbereich zu ermöglichen, haben Baccala und Sameshima (2001) das Konzept der partiellen gerichteten Kohärenz (PDC) eingeführt. Es basiert wie die GK auf einer multivariaten AR-Modellierung der zugrunde liegenden Prozesse. Im Gegensatz zu den dort verwendeten Vorhersagefehlern, werden hier direkt die Modellparameter \mathbf{A}_r verwendet (Baccala und Sameshima 2001). Eine Möglichkeit die PDC zu definieren ist

$$\pi'_{ij}(\lambda) = \frac{|\alpha_{ij}(\lambda)|}{\sqrt{\sum_{i=1}^D |\alpha_{ij}(\lambda)|^2}}, \quad (6)$$

wobei durch $\alpha_{ij}(\lambda)$ die Fouriertransformierte der AR-Koeffizienten \mathbf{A}_r

$$\alpha_{ij}(\lambda) = \delta_{ij} - \sum_{r=1}^p a_{ij}^r \cdot e^{-2\pi\lambda r\sqrt{-1}} \quad (7)$$

gegeben ist. Dabei gilt $\delta_{ij} = 1$, wenn $i=j$ ist, sonst ist $\delta_{ij} = 0$. Dementsprechend kann π'_{ij} Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

Die PDC quantifiziert den Einfluss der Prozesskomponente Y_j auf die Prozesskomponente Y_i in einer multivariaten Zeitreihe bei der Frequenz λ . Liegen dabei die PDC-Werte nahe 0, so wird der Einfluss von Y_j auf Y_i als gering indiziert. Bei der Annäherung der PDC-Werte an 1 können die entsprechenden Frequenzanteile von Y_i -Werten fast vollständig durch Y_j erklärt werden. Da in dieser Arbeit die Analyse auf EEG-Signalen basiert, sind nur bestimmte Frequenzanteile von Interesse. Somit ist es auch sinnvoll, die Konnektivitätsanalyse im Frequenzbereich durchzuführen.

Baccala und Mitarbeiter schlugen eine geeignete Normalisierung im Falle von Dysbalancen der Varianzen der einzelnen Rauschkomponenten E_i vor (Baccala et al. 2007). Daraus ergibt sich die generalisierte PDC (gPDC), wo die empirischen Varianzen σ_i^2 der E_i berücksichtigt werden. Dementsprechend ist die gPDC definiert durch

$$\pi_{ij}(\lambda) = \frac{|a_{ij}(\lambda)| / \sigma_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^D |a_{ij}(\lambda)|^2 / \sigma_i^2}}. \quad (8)$$

3 Ziele dieser Dissertation

In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass Depression eine häufige Komorbidität vom chronischen Schmerz ist (Currie und Wang 2004). Umgekehrt ist der chronische Schmerz ein allgemeines, häufiges Symptom depressiver Patienten (Corruble und Guelfi 2000, Lautenbacher und Krieg 1994). Das gehäufte gemeinsame Auftreten beider Störungen lässt darauf schließen, dass eventuell gemeinsam zugrunde liegende Mechanismen eine Rolle spielen oder sich die beiden Störungen gegenseitig bedingen. So wurde in den letzten Jahren angenommen, dass es einen Zusammenhang zwischen Depressionen und Schmerzen gibt. Auf der Grundlage dieser engen Beziehung zwischen Schmerz und Depression wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Schwelle für eine akute schmerzhaft stimulierte bei depressiven Patienten signifikant niedriger sein müsste als bei gesunden Kontrollpersonen (Strigo et al. 2008). Diese Annahme wurde von einigen Studien bestätigt (Klaunberg et al. 2008). Allerdings haben andere Studien genau das Gegenteil gezeigt, nämlich eine erhöhte akute Schmerzschwelle bei depressiven Patienten (Bär et al. 2005, Bär et al. 2007, Lautenbacher und Krieg 1994, Lautenbacher et al. 1999). Die physiologische Grundlage für die Hypalgesie depressiver Patienten, wenn diese nozizeptiv stimuliert werden, ist jedoch noch nicht geklärt. Man vermutet, dass die Verarbeitung der Reize in der so genannten "Schmerz-Matrix", also in den an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnarealen, bei diesen Patienten so verändert sein könnte, dass sich die effektiven Verbindungen innerhalb des Netzes im Vergleich zu den Verbindungen der gesunden Kontrollpersonen unterscheiden.

Daher war das Ziel dieser Arbeit, die Hypothese der veränderten Schmerz-Matrix und Wechselwirkungen innerhalb der Schmerz-Matrix während der Stimulation, bei Patienten mit einer Major Depression (MD) zu untersuchen und mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden mittels PDC zu vergleichen, sowie die Anwendbarkeit der Methoden auf die vorliegenden Art von Daten zu zeigen.

Es sollte untersucht werden, ob ein frequenzselektives Konnektivitätsmaß auf die SSEPs angewendet werden kann, bzw. ob es in der Lage ist, Veränderungen,

die durch das Experiment innerhalb der einzelnen Probanden hervorgerufen wurden, zu zeigen. Dafür sollten PDC-Werte vor und nach dem Stimulus bestimmt und miteinander verglichen werden. Damit sollte gezeigt werden, dass die Stimulation neben der bekannten Aktivitätsänderung zu einer veränderten Interaktionsstruktur innerhalb der Schmerz-Matrix führt.

Eine Analyse der Post-Stimulus PDC-Werte und der dazugehörigen Netzwerke erlaubt die Untersuchung von Unterschieden in der Schmerzverarbeitung zwischen den Patienten mit MD und den gesunden Kontrollpersonen. Zur Analyse der Schmerz-Matrix während der Verarbeitung der schmerzhaften Reize, sollte deshalb eine gruppenspezifische Untersuchung anhand der PDC-Werte nach dem Stimulus erfolgen. Dazu war ein Vergleich der Post-Stimulus-PDC-Werte zwischen den Gruppen notwendig.

Um zu unterscheiden, ob die Schmerzverarbeitung nicht schon vor dem Stimulus verändert ist, soll separat zur Post-Stimulus-Situation eine Analyse von Signalen unmittelbar vor der Schmerzapplikation durchgeführt werden.

Aus den ermittelten PDC-Werten sollten signifikante Interaktionen identifiziert werden, auf deren Grundlage gruppen- und seitenspezifische Netzwerke erstellt werden. Die in diesen Netzwerken enthaltenen Interaktionsmuster sollen sowohl in der Prä- als auch in der Post-Stimulus-Situation untersucht werden.

4 Material

4.1 Probanden

Für das Experiment wurden zwei Versuchsgruppen rekrutiert. Die erste Gruppe (MD) bestand aus 18 Patienten (10 Frauen, 8 Männer) mit einer depressiven Störung, die zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär oder ambulant in der Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden. Die Diagnose einer Major Depression wurde bei den Patienten, die an dem Experiment teilnahmen, von einem Mitarbeiter der Psychiatrie nach DSM IV-Kriterien mit einem strukturierten Interview [SCID (Maffei et al. 1997)] gesichert. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde ebenfalls ausgewertet. Die BDI-Werte der Patienten lagen zwischen 19 und 48 (23 ± 10 , Median und Interquantilabstand). Alle Personen waren Rechtshänder. Einer der 18 Patienten musste aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, da dieser nicht in der Lage war, den Instruktionen während des Versuchs zu folgen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 38,9 Jahre (Standardabweichung = 15,5). Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden fünf Patienten mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern SSRI behandelt, vier mit Norepinephrin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern NaSRI, während die übrigen Patienten und alle gesunden Probanden keine Medikation erhielten.

In der zweiten Gruppe (HC) befanden sich 18 gesunde Probanden als Kontrollgruppe, die bezogen auf Alter und Geschlecht den depressiven Patienten entsprachen. Zwei Probanden mussten von der Untersuchung ausgeschlossen werden, da bei einer Probandin sich ein BDI-Wert von 13 herausstellte, der einer milden Depression entspricht. Die andere Versuchsperson konnte aufgrund chronischer Schmerzen nicht in die Datenauswertung einbezogen werden. Das Durchschnittsalter der gesunde Probanden betrug 39,3 Jahre (Standardabweichung = 14,8). Die BDI-Werte von der Kontrollgruppe lagen zwischen 0 und 7 (2 ± 2) (siehe Tab. 1).

Ein T-Test für unabhängige Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den depressiven Patienten und den gesunden Probanden bezüg-

lich des Alters ($p = 0,863$). Auch hinsichtlich des Geschlechts konnten keine signifikanten Unterschiede anhand eines Chi-Quadrat-Tests nachgewiesen werden ($p = 0,870$).

	Major Depression	gesunde Kontrollpersonen
Anzahl	17	16
BDI	23 \pm 10 (19 - 48)	2 \pm 2 (0 - 7)
Alter	38,9 \pm 15,5 (21 - 62)	39,3 \pm 14,8 (19 - 62)
Händigkeit	Rechtshänder	

Tabelle 1.: Baseline Daten von Patienten und Probanden. Plus-Minus-Werte bezeichnen den Mittelwert \pm Standardabweichung (Alter) bzw. den Median \pm Interquantilabstand (BDI). Zahlen in Klammern bezeichnen das Range.

Vor dem eigentlichen Experiment wurden alle Personen über die Zielsetzung und die Verfahren des Versuchs ordnungsgemäß informiert und unterschrieben eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt.

4.2 Versuchsablauf

Bei depressiven Patienten wurde das Experiment in zwei Sitzungen durchgeführt. Zur Vorbereitung auf die Ableitung der evozierten Potenziale und die elektrische Fingerstimulation mussten die Patienten folgende Fragebögen ausfüllen:

- Beck-Depressions-Inventar (BDI)
- State-Trait-Angst-Inventar (Fragebogen zur Kontrolle des Ausmaßes der Ängstlichkeit)
- McGill-Pain-Questionnaire (Melzack 1975) (Fragebogen zur Erfassung von akuten oder chronischen Schmerzen)
- Händigkeitsfragebogen (deutsche Version des Edinburgh Handedness Inventory, (Oldfield 1971)).

Danach wurden die folgenden Untersuchungsteile durchgeführt:

1. Bestimmung der Schwellen für die elektrische Fingerstimulation
2. Elektrische Stimulation mit Ableitung der evozierten Potenziale

Die Untersuchungssitzungen fanden an zwei aufeinander folgenden Tagen statt.

Bei den Kontrollpersonen wurden alle Untersuchungen an einem Tag durchgeführt. Eine Pause trennte beide Untersuchungsabschnitte voneinander.

Alle Untersuchungsteile wurden an beiden Körperseiten, links wie auch rechts, durchgeführt. Bei der einen Hälfte der Versuchspersonen wurde auf der rechten, bei der anderen Hälfte auf der linken Seite mit den Messungen begonnen. Die Zuteilung erfolgte dabei randomisiert, indem nach der Reihenfolge der untersuchten Patienten jeweils abwechselnd rechts oder links begonnen wurde.

4.3 Versuchsvorbereitung

Zur Ableitung des EEG wurden mit Hilfe einer elastischen Elektrodenhaube (Easy Cap, Falk Minow Services, Deutschland) 60 Elektroden an der Kopfoberfläche angebracht. Für die Registrierung der horizontalen und vertikalen Augenbewegungen, wurden drei weitere Elektroden platziert. Die Verteilung der Elektrodenpositionen auf der Kopfoberfläche erfolgte nach dem internationalen 10-20-System. Die für die Aufzeichnung der vertikalen Augenbewegungen benötigte Elektrode wurde unterhalb des Auges mit Hilfe eines Kleberings befestigt. Zusätzlich wurde jeweils eine Elektrode am rechten und linken Ohrläppchen platziert, um bei der späteren Datenanalyse die verbundenen Ohrelektroden als Referenzkanal verwenden zu können.

Zur weiteren Vorbereitung wurden die individuellen Reiz-Reaktions-Eigenschaften auf intracutane elektrische Reize (Bromm und Meier 1984) bestimmt. Die elektrischen Reize wurden in Form von bipolaren Rechteckreizen von jeweils 10 ms Dauer mit einem Elektrostimulator (DS7H; Digitimer, Welwyn Garden City, UK) erzeugt. Die Stimuli wurden intracutan an der Spitze des Mittelfingers der rechten und der linken Hand durch eine isolierte, goldene Nadelelektrode mit einem Durchmesser von 0,95 mm und einer Länge von 1 mm appliziert (für Details der Stimulation siehe (Straube et al. 2009b, Straube et al. 2009a)). Der Stift der Stimulationselektrode wurde in eine kleine epidermale Caverne von ca. 1 mm Durchmesser und ca. 1 mm Tiefe eingebracht und mit Klebeband fixiert. Dazu wurde vorher ein kleines Hautschüppchen entfernt und mit Hilfe eines Rosenbohrers eine kleine Vertiefung in die Hornhaut gebohrt. Dabei wurde darauf geachtet, dass bei dieser Präparation keine schmerzhafte Empfindung auftrat und die Haut nicht blutete. Der Zweck dieser Vorbereitung war, den Hautwiderstand und damit den für die Auslösung einer Schmerzempfindung notwendigen Strom zu reduzieren. Eine flexible Edelstahlelektrode, welche lose um das erste Fingerglied fixiert wurde, diente als Referenzelektrode. Zusätzlich wurden die Probanden mit Hilfe eines breiten, flexiblen und mit NaCl-Lösung (0.9%) angefeuchteten Elektrodenbandes, das ca. 5 cm oberhalb des Handgelenkes der stimulierten Hand angelegt wurde, geerdet, um verbliebene Restströme und damit Artefaktquellen für das EEG zu minimieren. Die Haut unterhalb der

Referenzelektrode und unterhalb des Erdebandes wurde vorher mit Isopropanol und der abrasiven Hautreinigungsemulsion gereinigt. Um auch hier den Übergangswiderstand zu minimieren, wurde weiterhin zwischen der Haut und dieser Elektrode eine Elektrodenpaste (Elefix) aufgetragen. Zur Schwellenbestimmung wurde die Stromstärke zwischen der Goldstiftelektrode am Finger und der Rinnelektrode für jeden Reiz um jeweils 50 μA erhöht. Die maximale Stromstärke betrug bei dieser Einstellung 1 mA. War bis zu dieser Intensität die Schmerzschwelle nicht erreicht, so wurde in einem weiteren Durchgang die Stromstärke nochmals beginnend mit 0 μA in Schritten von jeweils 200 μA erhöht. Die maximale Stromstärke des Elektrostimulators für diese Einstellung lag bei 10 mA. Insgesamt variierte die Stromstärke zwischen 10 μA und 1 mA. Die Teilnehmer wurden gebeten, jeden elektrischen Impuls auf einer Skala von 0 bis 6 zu beurteilen (0 = keine Empfindung; 1 = nur wahrgenommen, nicht schmerzhaft; 2 = deutlich wahrgenommen, aber nicht schmerzhaft; 3 = geringer Schmerz; 4 = mäßiger Schmerz; 5 = starker Schmerz, aber erträglich; 6 = unerträglicher Schmerz (siehe (Weiss et al. 1997))). Als Schmerzschwelle wurde die Intensität definiert, die eine Empfindung auslöst, welche als ein scharfer schmerzhafter Nadelstich beschrieben wird. Demzufolge entspricht diese Intensität einem Wert von "3".

4.4 EEG-Ableitung

Die Elektrode Cz wurde als Referenz und die Elektrode POz als Erdung verwendet. Um den Hautübergangswiderstand zu reduzieren, wurde vor der Platzierung der Elektroden die Haut jeweils mit 70%-igem Isopropanol und mit einer abrasiven Hautreinigungsemulsion (everi) gereinigt. Zur Verbesserung des Kontaktes zwischen Kopfhaut und Elektrode wurden die an der Haube angebrachten Elektrodenadapter mit Elektroden gel (ECI Elektro-Gel) gefüllt. Die Impedanzen jeder Elektrode wurden unter $5\text{ k}\Omega$ gehalten.

Im Experiment wurde eine mittlere Reizintensität, die sich individuell oberhalb der Schmerzschwelle befand und somit eine Bewertung von "4" hervorrief, verwendet. Während des Experiments wurden 90 mäßig schmerzhaft elektrische Reize, mit einem Intervall zwischen den jeweiligen Stimuli von 3 s, intracutan auf dem linken und rechten Mittelfinger verabreicht. Nach jeweils 30 Stimulationen war eine Pause notwendig, in der die Bewertung der Reizintensität erfasst wurde.

Das während der Stimulation aufgenommene EEG wurde analog gefiltert (0,1-100 Hz) und mit 500 Hz abgetastet.

Alle oben genannten Experimente, deren Planung sowie die Datenaufnahmen wurden am Institut für Biologische und klinische Psychologie an der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften durchgeführt.

5 Methoden

5.1 Vorverarbeitung

In dieser Studie wurden Daten von 9 Elektroden (Zielelektroden) verwendet: F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz und P4 entsprechend dem internationalen 10-20 System der Elektrodenplatzierung. Die Elektroden und ihre Bezeichnungen sind schematisch in der Abbildung 2 dargestellt. Diese Elektroden wurden ausgewählt, weil sie sich über wichtigen Regionen der Schmerzverarbeitung, der Aufmerksamkeit und der Depression befinden (frontale, zentrale und parietale Hirnregion) (Leistritz et al. 2010). Diese Gebiete allein decken nicht das gesamte Gehirn ab. Einige interessante Bereiche der Schmerzverarbeitung und der Depressionen, wie die Insula oder der präfrontale Kortex, werden nicht vollständig erfasst (Abb. 3). Darüber hinaus wurde vermieden, benachbarte Elektroden zu verwenden, weil sie in der Regel stark miteinander korrelieren, welches nachteilig für jegliche Granger Kausalität oder PDC-Analyse auf der Grundlage einer autoregressiven Modellierung ist.

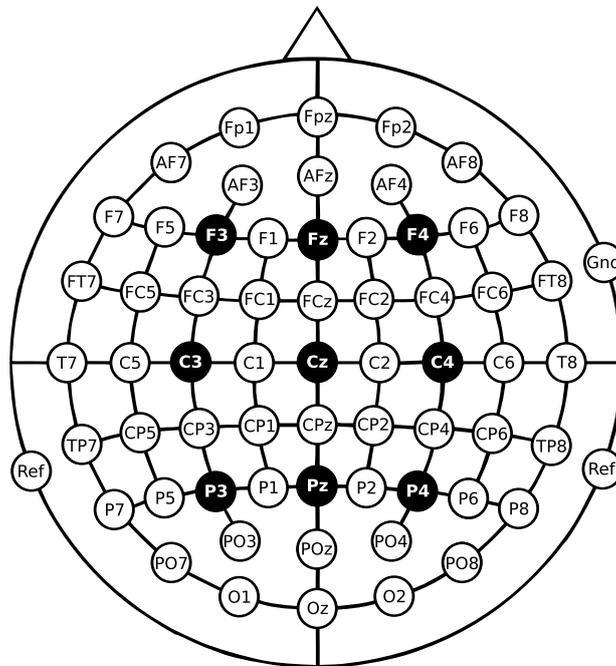


Abbildung 2.: Elektrodenschema für die Elektrodenplatzierung. Für die Analyse wurden nur die Elektroden F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, und P4 (schwarz) verwendet.

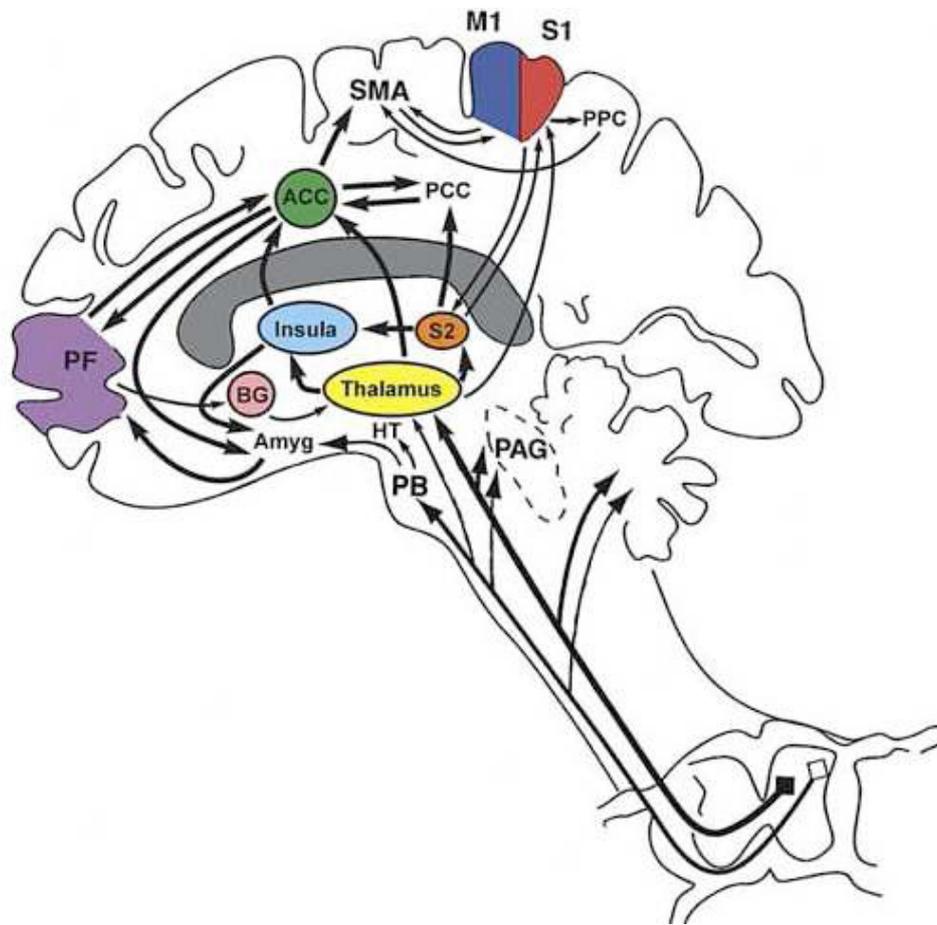


Abbildung 3.: wichtige Regionen der Schmerzverarbeitung, der Aufmerksamkeit und der Depression (Quelle: Apkarian AV et. al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and diseases. Eur J Pain. 2005, Fig. 1a).

5.2 Artefaktkorrektur

Da die aufgenommenen EEG-Daten nicht ausschließlich für diese Studie aufgenommen waren, wiesen sie anfangs eine Referenzierung auf die Elektrode Cz auf. Unter dem Vertex, direkt an der Stelle von Cz, befinden sich jedoch Gehirnareale, die für unsere Betrachtung von besonderem Interesse sind. Aus diesem Grund war es notwendig die Ableitungen umzureferenzieren. Als Referenz wurden dabei die verbundenen Ohr-Elektroden (A1, A2) verwendet, da diese bei der Aufnahme der EEG-Daten ebenfalls aufgezeichnet wurden.

Während der EEG-Aufzeichnung wurden die Versuchspersonen mit noxischen Reizen stimuliert. Das für unsere Untersuchung wichtige Korrelat der Stimuli (somatosensorisch evoziertes Potential) war im EEG in der Zeitspanne von 0 bis 700 ms zu sehen (Abb. 4). Dementsprechend wurde der Zeitbereich von 0 bis 700 ms nach dem jeweiligen Stimulus aus den EEG-Daten segmentiert. Für die Analyse der prä-Stimulus Bedingung wurden darüber hinaus noch Signalabschnitte von -700 ms bis 0 verwendet.

Die Ableitungen wiesen zum Teil beträchtliche Artefakte auf. Dabei waren die Artefakte auf den Kanälen (Artefaktelektroden) Fp1, AF7, AF1, AF5, Fp2, AF8, AF2, AF6, O1, O2, Oz, T7, T8, F7, F8 am größten. Dies ist vermutlich auf Augenbewegungen und die Aktivität der Kaumuskulatur der Probanden während der Messung zurückzuführen. Diese Artefakte waren auch in den Ableitungen der Zielelektroden enthalten. Deshalb wurde eine einfache Artefakterkennung angewendet. Bei der Artefaktkorrektur wurde zuerst anhand der Gleichung (9) ein Artefakt in einem Einzeltrial k definiert, wenn die Bedingung

$$\max_{i,t} \left\{ \left| y_i^{\{k\}}(t) \right| : i = 1, \dots, D, t \in [0, 700] \text{ms} \right\} > 200 \mu\text{V} \quad (9)$$

erfüllt wurde. Das bedeutet, dass ein Einzeltrial $y^{\{k\}}$ als artefaktbehaftet definiert wird, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt t (0-700 ms) in irgendeinem der oben genannten Kanäle die Amplitude größer 200 μV oder kleiner -200 μV ist. Anschließend wurden die Trials der Zielelektroden (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4), die den artefaktbehafteten Trials auf den Ableitungen der Artefaktelektroden entsprechen, verworfen. Die Konsequenz der Korrektur war auf der einen

Seite, dass die Daten größtenteils artefaktfrei wurden, auf der anderen Seite sind dadurch einige Messreihen weggefallen. Da bei einer Versuchsperson (ID=15) zu wenig artefaktfreie Einzeltrials übrig geblieben sind, wurde diese von der Analyse ausgeschlossen.

Bei der Betrachtung der Ableitungen wurde darüber hinaus deutlich, dass die 50 Hz Netzspannung als eine zusätzliche starke Störung die Potentiale überlagerte. Dies war jedoch unproblematisch, da diese Störung nicht im interessierenden Frequenzbereich liegt.

5.3 Frequenzbereich

Bei der Betrachtung des Grand Average (Abb. 4) und der Auswertung des dazugehörigen Frequenzspektrums (Abb. 5) hat sich gezeigt, dass das Delta-, Theta- wie auch das Alpha-Band (1 bis 13 Hz) die relevanten Frequenzbereiche für die Analyse der somatosensorisch evozierten Potentiale (SSEP) sind. Der Grund hierfür ist, dass die Leistung der Signale vorwiegend in diesen Bereichen konzentriert ist.

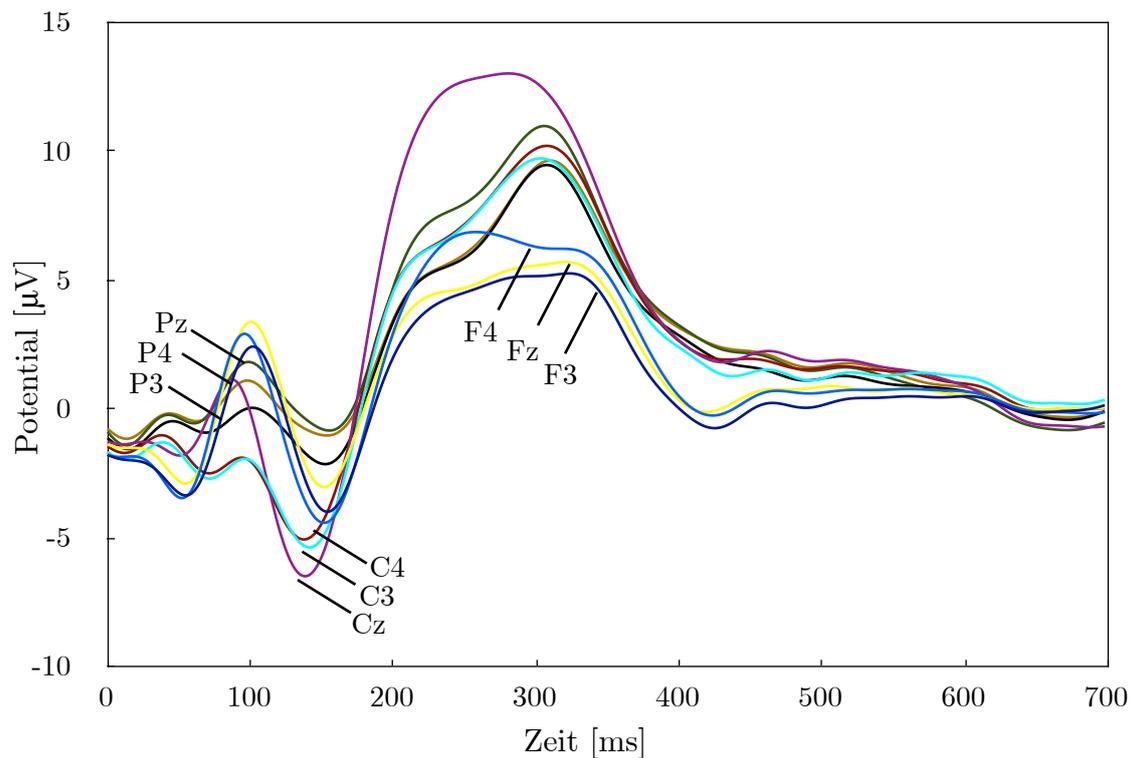


Abbildung 4.: Grand Average (0-700ms post Stimulus) für alle Versuchspersonen, sowie die linke und rechte Stimulusseite (Ionov et al. 2009, Leistriz et al. 2010).

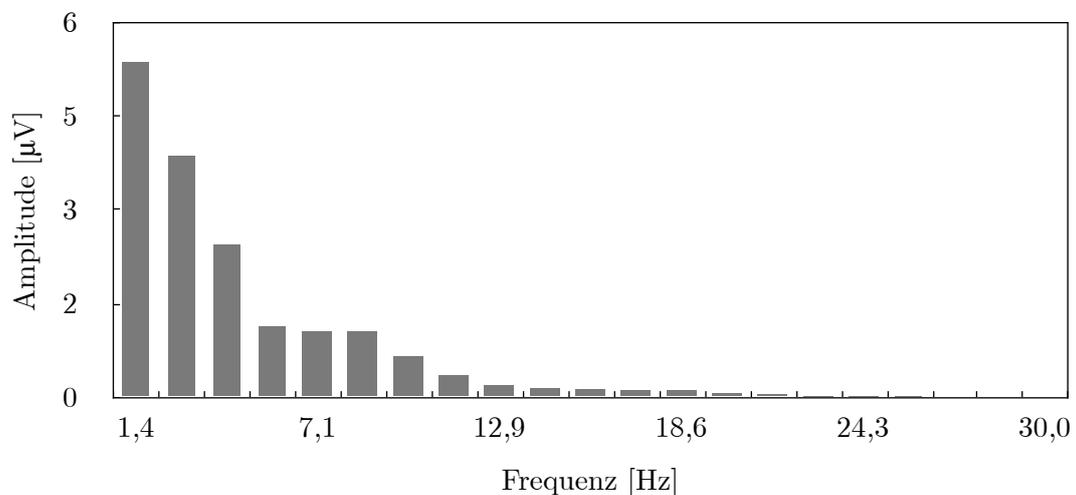


Abbildung 5.: Amplitudenspektrum der Elektrode Cz des Grand Avarage, welches zeigt, dass die Hauptaktivität im Bereich zwischen 1 Hz und 13 Hz liegt. Frequenzen über 30 Hz zeigen im Grand Avarage keine Leistung.

5.4 Konnektivitätsanalyse

5.4.1 GK oder gPDC

In dieser Arbeit basiert die Analyse auf EEG-Signalen, bei denen nur bestimmte Frequenzanteile von besonderem Interesse sind. Daher ist es vorteilhaft, die Konnektivitätsanalyse im Frequenzbereich durchzuführen. Alternativ könnte man vor einer GK-Analyse geeignete Filter anwenden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Wahl des Filters einen entscheidenden Einfluss auf die Konnektivitätsanalyse hat (Florin et al. 2010). Aus diesem Grund war es sinnvoller, die Analyse anhand des PDC-Konzepts durchzuführen. Da in diesem Fall mehrere Datensätze mit deutlich verschiedenen Varianzen σ_i auftraten, wurde in dieser Arbeit die gPDC verwendet (8). Für eine konsolidierte Analyse wurden die gPDCs des relevanten Frequenzbereiches (1-13 Hz) zu einer Größe

$$\pi_{ij} = \frac{1}{13} \sum_{k=1}^{13} \pi_{ij}(k / 500), \quad (10)$$

durch Mittelung über den Frequenzbereich, gebündelt. π_{ij} soll im Folgenden als mittlere PDC bezeichnet und durch aPDC (averaged PDC) abgekürzt werden.

5.4.2 Ordnungsschätzung

Für die AR-Modellierung der evozierten Potentiale wurde die Ordnung p nach dem AIC (Akaike 1981) Kriterium ausgewählt und anschließend so abgestimmt, dass das geschätzte parametrische Spektrum weitgehend dem Fourierspektrum des Signals gleicht (Ionov et al. 2009, Leistriz et al. 2010).

Dieser Abgleich berücksichtigt, dass das AIC Kriterium oft zu einer zu hoch geschätzten Modellordnung führt. Andererseits führt der Abgleich zu einer gewissen subjektiven Komponente bei der Bestimmung der Ordnung. Generell muss eine zu geringe Modellordnung vermieden werden, da sonst die autoregressive Struktur der Prozesse nicht korrekt modelliert werden kann. Eine zu hohe Modellordnung hat einen negativen Einfluss auf die Qualität der Schätzung der gPDC. Zwischen den beiden Extremen gibt es in der Regel einen breiteren Be-

reich, wo verschiedene Modellordnungen zu ähnlichen, gerichteten Interaktionen führen. Das Vorhandensein eines solchen Bereichs reduziert wiederum die subjektive Komponente der Bestimmung der Modellordnung. Schließlich wurde eine feste Ordnung von $p = 40$ und ein Kleinst-Quadrat-Schätzer für alle zugrundeliegenden AR-Modelle verwendet.

5.4.3 Prüfung der gerichteten Interaktion von Y_j auf Y_i

Bei der Analyse der gerichteten Interaktion von Y_j auf Y_i stellte sich die Frage, ob der aPDC-Wert π_{ij} signifikant erhöht gegenüber dem aPDC-Wert ist, den man erhalten würde, wenn keine gerichtete Wechselwirkung zwischen Y_j und Y_i vorhanden ist. Diese Frage kann mittels statistischer Tests untersucht werden.

Eine nicht vorhandene gerichtete Interaktion von Y_j auf Y_i wird als Null-Hypothese H_0 definiert. Die Verteilung der aPDC unter dieser Null-Hypothese ist bis jetzt analytisch nicht bekannt, sodass zum Beispiel Bootstrap-Verfahren genutzt werden, um Ablehnungsbereiche von statistischen Tests oder Konfidenzintervalle zu bestimmen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Verfahren verwendet, das von (Sato et al. 2009) vorgeschlagen wurde. Dabei wurden aus der gemessenen Zeitreihe (Versuchszeitreihe) mehrfach künstliche Zeitreihen unter H_0 generiert, bei denen keine gerichteten Interaktionen von Y_j auf Y_i existieren. Anschließend wurden für alle künstlich generierten Zeitreihen (Bootstrap Replikationen) die aPDC-Werte (unter H_0) berechnet. Aus diesen berechneten Werten wird die Prüfverteilung der aPDC Π_{ij} unter H_0 geschätzt. Liegt dabei der tatsächliche, aus der Versuchszeitreihe geschätzte aPDC-Wert π_{ij} oberhalb des $(1 - \alpha)$ -Quantils der Prüfverteilung, so kann die Null-Hypothese für die untersuchten Elektroden abgelehnt werden. Das heißt mit einer Wahrscheinlichkeit von $1 - \alpha$ kann eine signifikante Interaktion von Y_j auf Y_i angenommen werden (Abb. 6).

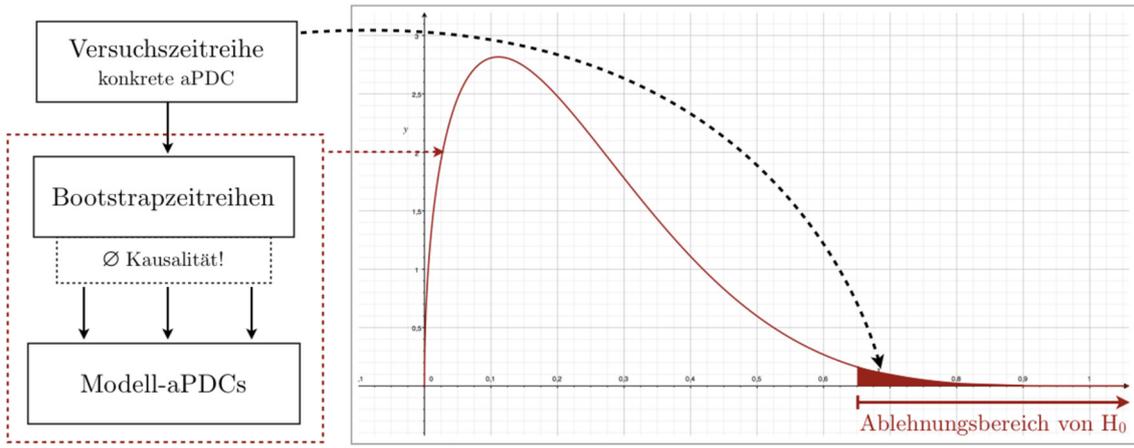


Abbildung 6.: Schematischer Ablauf der statistischen Analyse mittels Bootstrap zur Überprüfung der Null-Hypothese.

Ein Nachteil dieses Ansatzes ist, dass teilweise die Verteilung der aPDC unter H_0 nicht bestimmt werden kann, weil sich die künstlichen Zeitreihen nicht notwendig realisieren lassen. In diesem Fall kann keine Signifikanz bestimmt werden. In dieser Studie trat der Fall in ca. 3,8% aller möglichen gerichteten Interaktionen auf. In einem solchen Fall wurden die entsprechenden Verbindungen als fehlende Werte geführt und berücksichtigt.

Da gerichtete Netzwerke mit 9 Knoten betrachtet werden, ergaben sich daraus 72 gerichtete Interaktionen, die getestet werden mussten. Da dies 72 Null-Hypothesen entspricht, ist es in diesem Fall notwendig, multipel zu testen. Für alle multiplen Prüfverfahren wurde die Holm-Korrektur mit einem multiplen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ angewendet (Holm 1979). Bei der Verwendung multipler Testverfahren müssen in der Regel Quantile mit Werten sehr nahe an Eins geschätzt werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit von sehr vielen Bootstrap-Replikationen. Eine Alternative wäre durch parametrische Quantilschätzer gegeben, die spezielle Verteilungsannahmen verwenden. Allerdings ist bisher die Verteilung der Teststatistiken $\pi_{ij}(\lambda)$ analytisch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass eine Beta-Verteilung erster Art nach dem Pearsons-Verteilungssystem (Rasch 1989) vorliegt. Das heißt, die Dichtefunktion würde die allgemeine Form

$$f(x) = x_0(x - A_1)^{n_1}(A_2 - x)^{n_2} \quad (11)$$

mit $A_1 < x < A_2$, $x_0 > 0$ und $-1 < n_1 \leq n_2$ haben. Da die gPDC und damit auch die aPDC per Definition Werte zwischen Null und Eins annehmen kann, muss $A_1 = 0$ und $A_2 = 1$ gelten. Folglich gilt

$$f(x) = x_0 x^{n_1} (1-x)^{n_2}. \quad (12)$$

Basierend auf dem vorliegenden Datensatz wurden zufällig (Versuchsperson und Interaktionsrichtung) 400 verschiedene Bootstrap-Stichproben im Umfang von je 500 generiert. Anschließend wurden die Parameter x_0 , n_1 und n_2 geschätzt und die Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeitsverteilungen mit der Referenzwahrscheinlichkeitsverteilung nach der Gleichung (12) mit Hilfe des Kolmogorov–Smirnov-Tests ($\alpha = 0,05$) geprüft. Dabei konnte in keiner der 400 Fälle eine signifikante Abweichung von der Verteilung (12) nachgewiesen werden. Dies könnte ein geeigneter Ausgangspunkt für eine parametrische Herangehensweise sein, um so zukünftig den notwendigen Rechenaufwand zur Identifikation von Signifikanzen deutlich zu reduzieren.

5.5 Darstellung der Netzwerke

Um das Verständnis der räumlichen Zusammenhänge bei der Verarbeitung der Reize zu verbessern, wurden anhand der ermittelten aPDC-Werte gruppen- und seitenspezifische Netzwerke erstellt. Dabei erfolgte die Darstellung der Netzwerke als gerichteter Graph mit neun Knoten. Alle Knoten enthalten eine eindeutige Markierung, da sie die bei der Konnektivitätsanalyse verwendeten Elektroden repräsentieren, die selbst eine eindeutige Bezeichnung besitzen. Wie die Abbildung 7 zeigt, ist die Auswertung der Einzelnetze schwierig. Deshalb wurde der Übergang auf gruppenbezogene Netzwerke als sinnvoll erachtet.

Die gerichtete Interaktion von einer Elektrode auf die andere wurde als Pfeil dargestellt, wenn die Interaktion bei signifikant mehr als 50 % der Gruppenmitglieder (multiple $\alpha = 0,05$) nachzuweisen war.

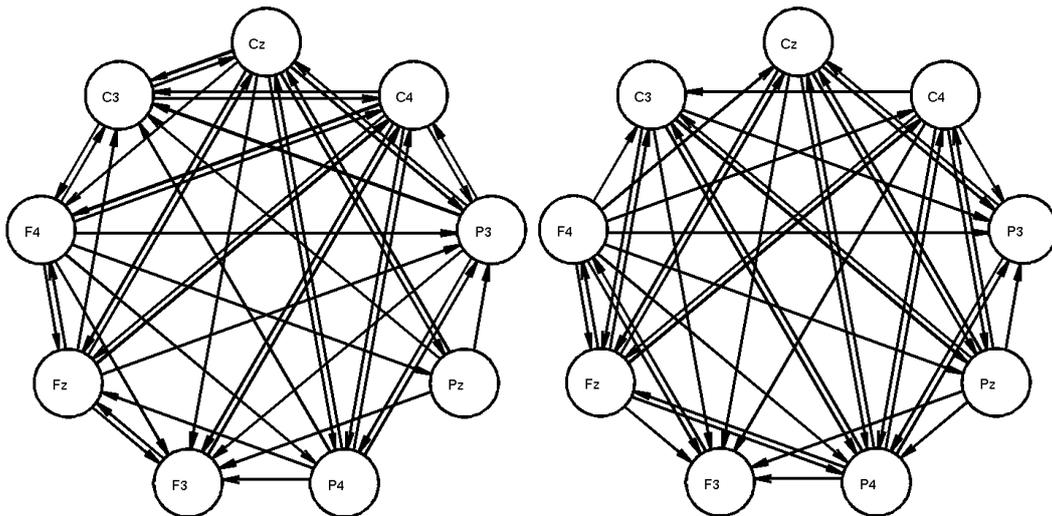


Abbildung 7.: Zwei zufällig ausgewählte Einzelnetzwerke schmerzinduzierter neuronaler Aktivität. Links: HC Post-Stimulus rechte Hand. Rechts: MD Post-Stimulus linke Hand.

Formal werden Netzwerke durch so genannte Adjazenzmatrizen definiert. Darin wird ein Netzwerk durch eine Matrix aus 9×9 Nullen und Einsen beschrieben. Dabei finden sich auf der Diagonale in unserem Fall immer Nullen, da die Diagonale die Verbindung der Elektrode auf sich selbst kennzeichnet (Abb. 8).

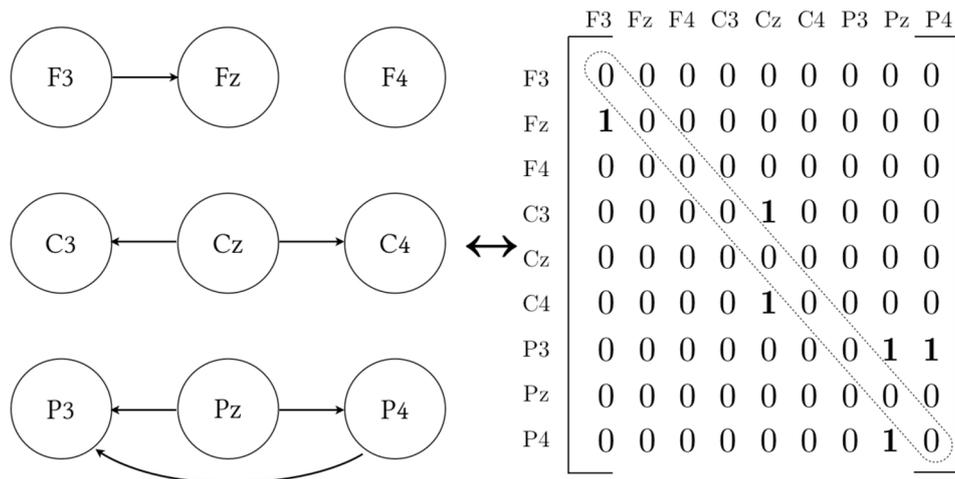


Abbildung 8.: Beispiel für eine Adjazenzmatrix (rechts) mit dazugehörigem Netzwerk (links). In der Matrix sind gerichtete Konnektivitäten zwischen den Elektroden dargestellt. Dabei wird die Interaktion von einer Elektrode auf die andere in der Matrix als Eins und im Netzwerk als Pfeil dargestellt.

Vernachlässigt man die Diagonale der Adjazenzmatrix, ist ein Netzwerk mit neun Elektroden durch 72 binäre Variablen bestimmt, welche statistisch ausgewertet werden können.

6 Ergebnisse

6.1 Prä/Post-Stimulus Vergleich

Die ersten Ergebnisse betreffen die Veränderungen der medianen aPDC, die durch den Reiz verursacht wurden. Dazu wurde, gesondert für die beiden Gruppen als auch für die linke und rechte stimulierte Seite, ein Vergleich zwischen den medianen aPDCs vor und den medianen aPDCs nach der Stimulation (prä/post-Stimulus Vergleich) mit Hilfe des exakten Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben ($\alpha = 0,05$) durchgeführt.

Die Anzahl der aPDC Veränderungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Die maximal mögliche Anzahl der aPDC Veränderungen ist 72, wobei es sich hier bei der Anzahl um Verbindungen von jeder auf jede Elektrode, außer auf sich selbst, handelt. Dabei kann man feststellen, dass der Reiz überhaupt zu Veränderungen der medianen aPDC-Werte und demzufolge die Stimulation zu identifizierbaren Änderungen in den interagierenden Gehirnstrukturen führt. Darüber hinaus kann man beobachten, dass in der vorliegenden Stichprobe Patienten mit MD weniger Veränderungen im Vergleich zu den Kontrollen zeigten. Weiterhin findet man bei der Stimulation auf der rechten Seite häufiger aPDC Änderungen als bei der Reizung auf der linken Seite. Generell konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass eine überschwellig schmerzhaft Stimulation im prä/post-Stimulus Vergleich zu einer vorwiegenden Erhöhung der medianen aPDC-Werte führte.

	Major Depression	gesunde Kontrollpersonen
linke Seite	5 [3 ⁺ ,2 ⁻] ($n = 16$)	13 [10 ⁺ ,3 ⁻] ($n = 16$)
rechte Seite	15 [10 ⁺ ,5 ⁻] ($n = 15$)	17 [13 ⁺ ,4 ⁻] ($n = 16$)

Tabelle 2.: Anzahl der signifikanten Änderungen der medianen aPDC in einem Vergleich vor und nach der Stimulation. Die Zahlen in eckigen Klammern zeigen die Anzahl der Erhöhungen (+) und Senkungen (-) der aPDC.

6.2 Vergleich der aPDC beider Gruppen

Das zweite Ergebnis betrifft die Unterschiede in den medianen aPDCs zwischen den beiden Gruppen in der Zeit nach der Stimulation (post Stimulus). Dabei wurde für den Vergleich der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ($\alpha = 0,05$) herangezogen. Ähnlich zu den oben beschriebenen Ergebnissen, wurden auch hier häufiger signifikante Unterschiede der aPDC-Werte bei der Stimulation auf der rechten Seite gefunden. Darüber hinaus gab es mehr erhöhte mediane aPDCs bei den Kontrollpersonen als bei MD-Patienten (Tabelle 3).

	Major depression	gesunde Kontrollpersonen
Stimulation des linken Mittelfingers	—	Cz → F3 Cz → C3
		F3 → F4 C3 → F4
Stimulation des rech- ten Mittelfingers	Fz → C3	Cz → C3
	C4 → Cz	F4 → Cz
		Cz → P3
		C4 → P3

Tabelle 3.: Unterschiede in der medianen aPDC post Stimulus (vom Stimulusbeginn bis 700 ms nach Stimulus) zwischen Patienten mit schwerer Depression und gesunden Kontrollpersonen. Die Tabelle zeigt die Verbindungen mit signifikant erhöhten medianen aPDCs für die jeweilige Gruppe. So zum Beispiel zeigen gesunde Kontrollpersonen eine deutlich stärkere Verbindung von Elektrode Cz auf F3 während der Stimulation des linken Mittelfingers im Vergleich zu MD.

Ein Vergleich der medianen aPDCs zwischen den beiden Gruppen in der Zeit vor der Stimulation (prä Stimulus) ergab keine eminenten Unterschiede. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass depressive Patienten eine deutlich stärkere Verbindung von der Elektrode P3 auf Fz, vor der Stimulation des linken Mittelfingers, aufwiesen, wohingegen die Verbindung von Fz auf P4, vor der Stimulation des rechten Mittelfingers, bei gesunden Probanden stärker war (Tabelle 4). Auch für dieser Analyse wurde der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ($\alpha = 0,05$) benutzt.

	Major depression	gesunde Kontrollpersonen
Stimulation des linken Mittelfingers	P3 → Fz	—
Stimulation des rechten Mittelfingers	—	Fz → P4

Tabelle 4.: Unterschiede in der medianen aPDC prä Stimulus (700 ms vor dem Stimulus bis Stimulusbeginn) zwischen Patienten mit schwerer Depression und gesunden Kontrollprobanden. Die Tabelle zeigt die Verbindungen mit signifikant erhöhten medianen aPDCs für die jeweilige Gruppe.

6.3 Vergleich der Post-Stimulus-Netzwerke

Der dritte Aspekt umfasst die Analyse der interagierenden Gehirnstrukturen in der Zeit nach der Stimulation, die von entscheidender Bedeutung ist, um das Verständnis der räumlichen Zusammenhänge bei der Verarbeitung der Reize zu verbessern. Die Abbildung 9 zeigt Netzwerke, die für die entsprechenden Gruppen ermittelt wurden. Die Interaktion zwischen den Elektroden wird durch einen Pfeil gekennzeichnet, wenn die Interaktion bei signifikant mehr als 50% der Gruppenmitglieder (multipel $\alpha=0,05$) zu finden war. Im Gegensatz zum Vergleich der aPDC werden bei der Analyse der Netzwerke die Adjazenzmatrizen betrachtet (siehe Abbildung 8) und somit nur signifikante Interaktionen verglichen (Binarisierung der aPDC-Werte).

In der Netzwerkstruktur konnten sowohl Gruppen- als auch Seitenunterschiede beobachtet werden. Zum einen sieht man einen Unterschied in der Interaktionsrichtung zwischen den Elektroden F3 und Fz in Abhängigkeit von der stimulierten Seite. So erzeugt die Reizung am linken Mittelfinger eine gerichtete Interaktion von Fz zu F3. Bei der Stimulation des rechten Mittelfingers invertiert die Richtung von F3 zu Fz. Beim Vergleich der Gruppen hat sich gezeigt, dass die Verbindung von P3 auf Cz, unabhängig von der stimulierten Seite, nur bei gesunden Probanden zu finden ist. Hingegen ist die Interaktion zwischen Pz und P4, ebenfalls unabhängig von der stimulierten Seite, nur bei Major Depression Patienten zu erkennen. Unabhängig von der Gruppenzuordnung und der stimulierten Seite, ist die Verbindung von P4 auf P3 immer vorhanden.

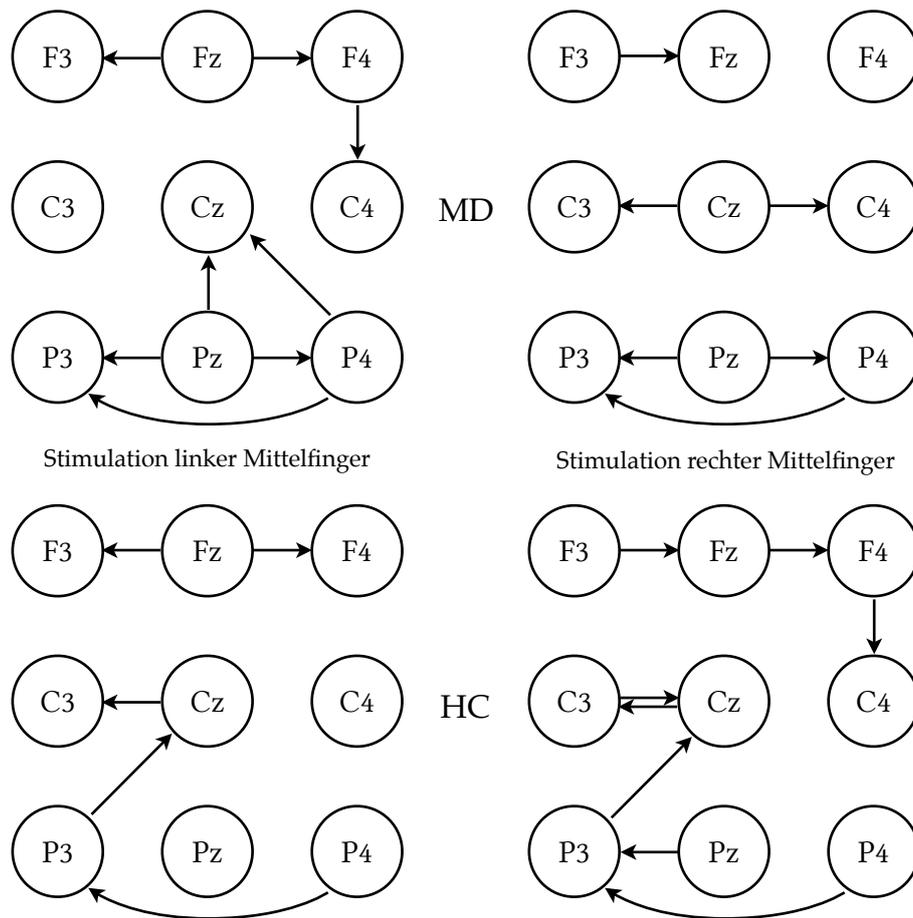


Abbildung 9.: Interaktionsmuster für Patienten mit Major Depression (MD) und gesunden Kontrollpersonen (HC) nach dem Stimulus. Ein Pfeil zeigt an, dass signifikant mehr als 50% der Gruppenmitglieder die Verbindung aufweisen. Die gruppenbezogenen Netzwerke für die MD-Gruppe sind in der oberen Zeile dargestellt, die entsprechenden gruppenbezogenen Netzwerke für die HC-Gruppe sind in der unteren Reihe dargestellt. Die linke Spalte zeigt die Netze, wenn der linke Mittelfinger gereizt wurde, die rechte Spalte steht für die Stimulation des rechten Mittelfingers.

6.4 Vergleich der Prä-Stimulus-Netzwerke

Um zu untersuchen ob die MD-Patienten ein vergleichbares neuronales Ausgangsniveau wie die Kontrollpersonen aufwiesen, wurden die Prä-Stimulus-Netzwerke für das Zeitintervall von 700 ms vor dem Stimulus ermittelt (Abb. 10). Analog zu den Post-Stimulus-Netzwerken wird auch in diesem Fall die Interaktion zwischen den Elektroden durch einen Pfeil dann gekennzeichnet, wenn die Interaktion bei signifikant mehr als 50 % der Gruppenmitglieder (multipel $\alpha = 0,05$) zu finden war.

Bei der Analyse des Netzwerks wird ersichtlich, dass die Verbindungen von Fz auf F4 und von Cz auf C4 unabhängig von der Gruppenzuordnung und der stimulierten Seite immer vorhanden sind. Beim Vergleich der Prä- und Post-Stimulus-Netzwerke miteinander konnte gezeigt werden, dass einige Verbindungen sowohl vor als auch nach dem Stimulus vorhanden sind (Tab. 5).

	Major depression	gesunde Kontrollpersonen
links	Fz → F3	Fz → F4
	Fz → F4	Cz → C3
	F4 → C4	P3 → Cz
	Pz → Cz	
rechts	Cz → C3	Fz → F4
	Cz → C4	F4 → C4
		P4 → P3

Tabelle 5.: Gemeinsamkeiten der Prä- und Post-Stimulus-Netzwerke. Es sind Verbindungen aufgelistet, die sowohl vor dem Stimulus, als auch nach dem Stimulus vorhanden waren.

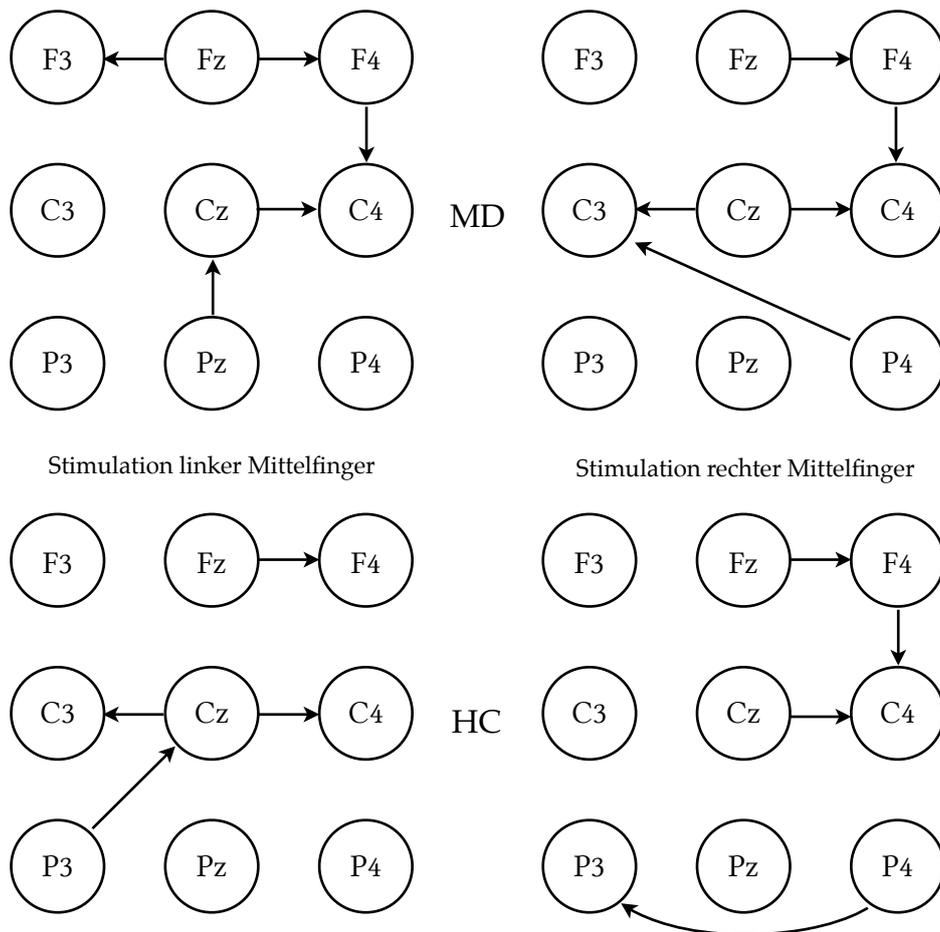


Abbildung 10.: Interaktionsmuster für Patienten mit Major Depression (MD) und gesunden Kontrollpersonen (HC) prä Stimulus. Ein Pfeil zeigt an, dass signifikant mehr als 50% der Gruppenmitglieder die Verbindung aufweisen. Die gruppenbezogenen Netzwerke für die MD-Gruppe sind in der oberen Zeile dargestellt, die entsprechenden gruppenbezogenen Netzwerke für die HC-Gruppe sind in der unteren Reihe dargestellt. Die linke Spalte zeigt die Netze, wenn eine Reizung des linken Mittelfingers erfolgte, die rechte Spalte steht für die Stimulation des rechten Mittelfingers.

6.5 Prä/Post-Stimulus Netzwerk Vergleich

Zusätzlich wurden die Prä- und Post-Stimulus Netzwerke auf die Unterschiede in der Anzahl der Verbindungen zwischen der HC- und der MD-Gruppe untersucht (Tab. 6).

Da die Interpretation einer 9×9 Adjazenzmatrix sehr kompliziert ist, wurden die Netzwerke auf ein geeignetes Maß, nämlich wie oben beschrieben, auf die Anzahl der Verbindungen reduziert. Für die statistische Untersuchung der Verbindungsanzahl wurden allgemeine lineare Modelle verwendet, bei denen die Stimulationsseite als ein Faktor eingeht. So wies die MD-Gruppe vor dem Stimulus im Mittel 35,9 ($n = 32$) und die HC-Gruppe 33,7 ($n = 32$) Verbindungen auf. Ein Vergleich der beiden Gruppen ergab einen p-Wert von 0,354 (MD prä vs. HC prä). Dies beschreibt, dass kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Verbindungen zwischen den Patienten und Probanden vor der Stimulation nachweisbar war. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei der Untersuchung der Post-Stimulus-Netzwerke. In diesem Fall wies die MD-Gruppe im Mittel 38,3 ($n = 31$) und die HC-Gruppe 39,4 ($n = 32$) Verbindungen auf. Auch hierbei konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,706$) in der Anzahl der Verbindungen zwischen den Patienten und Probanden nach der Stimulation (MD post vs. HC post) gezeigt werden.

Wurden jedoch die Prä- und Post-Netzwerke innerhalb der Gruppen verglichen, so ergab sich ein interessanter Sachverhalt. Ein Vergleich der Anzahl der Verbindungen prä (Mittel = 36,5, $n = 31$) und post (Mittel = 38,3, $n = 31$) innerhalb der MD-Gruppe ($p = 0,272$) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Situation vor und nach dem Stimulus (MD prä vs. MD post). Das heißt, ein Schmerzreiz führt bei depressiven Patienten zu keinem signifikanten Anstieg der Verbindungsanzahl. Bei gesunden Probanden wurde das gegenteilige Phänomen gefunden. Denn in diesem Fall ergab der Vergleich der Anzahl der Verbindungen prä (Mittel = 33,7, $n = 32$) und post (Mittel = 39,4, $n = 32$) innerhalb der HC-Gruppe ($\alpha = 0,05$ $p < 0,001$) einen signifikanten Konnektivitätszuwachs nach der Stimulation (HC prä vs. HC post), was darauf deutet, dass der Schmerzreiz bei der HC-Gruppe, im Gegensatz zu der MD-Gruppe, zu einem signifikanten Anstieg der Verbindungsanzahl führt.

	Prä-Stimulus	vs.	Post-Stimulus
MD	35,9	$p = 0,252$	38,3
vs.	$p = 0,568$		$p = 0,723$
HC	33,7	$p < 0,001$	39,4

Tabelle 6.: Dargestellt sind die Anzahl der Verbindungen in den Netzwerken prä- und post-Stimulus sowohl für depressive Patienten (MD) als auch für die Kontrollpersonen (HC), sowie die dazugehörigen p-Werte beim Vergleich der Verbindungsanzahlen untereinander.

Obwohl die Änderung der Verbindungsanzahl bei MD prä vs. HC prä, bei MD post vs. HC post, und bei MD prä vs. MD post nicht signifikant ist, kommt es dennoch zu einer „Aufschaukelung“ der Einzeleffekte, wodurch der Verbindungszuwachs beim Vergleich der HC prä- mit HC post-Werten signifikant wird.

7 Diskussion

7.1 Auswertung und Vergleich mit ähnlichen Studien

Die Ergebnisse der Untersuchung zu reizinduzierten Veränderungen der medianen aPDC haben gezeigt, dass aPDC in der Lage ist, Veränderungen, die durch das Experiment innerhalb der einzelnen Probanden hervorgerufen wurden, zu zeigen. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit anderen Studien, die ebenfalls reizinduzierte Veränderungen der Konnektivitätsmuster bei Probanden sowohl anhand von fMRI- als auch anhand von EEG-Daten, sowie auch unter Annahme anderer Paradigmen nachweisen konnten (Hemmelmann et al. 2009, Weiss et al. 2008b). Der Nachweis dieser Veränderungen war eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit der aPDC für weitere Analysen. Als folgender Aspekt konnte beobachtet werden, dass MD-Patienten eine geringere Anzahl der Änderungen im Vergleich zu gesunden Probanden (HC) aufwiesen. Dieses Phänomen war bei der Stimulation des linken Mittelfingers am deutlichsten ausgeprägt. Diese Feststellung ist wichtig im Hinblick auf die Grundhypothese der veränderten Verarbeitung nozizeptiver Reize in der Schmerz-Matrix bei MD-Patienten. Dies ist ein Hinweis dafür, dass sich die effektiven Verbindungen bei der Verarbeitung von Schmerzreizen bei gesunden Probanden und MD-Patienten grundsätzlich unterscheiden.

Die Kontrollpersonen weisen nicht nur mehr Veränderungen in den Verbindungen auf, sondern es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sie auch mehr stärkere Verbindungen zeigen (Tab. 3). Die Tatsache, dass MD-Patienten eine geringere Anzahl stärkerer Verbindungen aufweisen, könnte erklären, warum MD-Patienten in Versuchsreihen einen höheren Schmerzschwellenwert zeigen (z.B. (Lautenbacher et al. 1999, Bär et al. 2003)). Möglicherweise ist eine höhere Reizstärke notwendig, um das neuronale System im gleichen Umfang zu stimulieren, wie dies bei den Kontrollpersonen der Fall ist. Dafür existieren mehrere Gründe. Das Netzwerk, das in Verarbeitung experimenteller nozizeptiver Reize einbezogen ist, kann bei MD-Patienten, zumindest teilweise, bei der Verarbeitung affektiver Stimmungen beteiligt sein. Als Folge könnte es einen Wettbe-

werb um die Ressourcen geben, der seinerseits zu einer geringeren Aktivierung der Netzwerke bei MD-Patienten führt. Diese Hypothese wird durch die Untersuchung der Prä- und Post-Netzwerke auf die Unterschiede in der Anzahl der Verbindungen zwischen der HC- und der MD-Gruppe unterstützt. So führte der applizierte Schmerzreiz bei depressiven Patienten zu keiner Steigerung der Verbindungsanzahl. Das heißt, es konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Verbindungen zwischen den Prä- und Post-Stimulus-Netzwerken gezeigt werden. Bei gesunden Probanden wurde das gegenteilige Phänomen gefunden. In diesem Fall steigt die Anzahl der Verbindungen von der Prä- zur Post-Stimulus Situation. Dies lässt darauf deuten, dass der Schmerzreiz bei der HC-Gruppe zu einem umfangreicheren Verbindungsaufbau führt als bei der MD-Gruppe, bzw. wenn die Hypothese zutrifft, dass die cerebralen Ressourcen der MD-Gruppe auf eine andere Art genutzt werden und der Schmerzreiz somit auf eine andere Weise verarbeitet wird als in der HC-Gruppe. Hierbei stellt sich jedoch die Frage, ob ein Zuwachs an Verbindungen auch zur einer gesteigerten oder effektiveren Verarbeitung führt?

Das menschliche Gehirn ist nur in der Lage, eine bestimmte Menge von Verarbeitungsprozessen gleichzeitig auszuführen. So wird der Schmerz z.B. weniger intensiv empfunden, wenn die Person dabei abgelenkt ist. Mit anderen Worten stehen unserem Gehirn bestimmte Ressourcen bzw. eine bestimmte Kapazität zu Verfügung. Werden diese überschritten, so wird die hinzukommende Information nur rudimentär wahrgenommen, bzw. es ist eine höhere Reizintensität notwendig, um wahrgenommen zu werden. Das heißt, unter der Annahme, dass ein Zuwachs der Verbindungsanzahl mit einem Anstieg der Verarbeitungsaktivität einhergeht, würde es bedeuten, dass die cerebralen Ressourcen der MD-Gruppe bereits vor dem Schmerzreiz durch beispielsweise affektive Komponente der Depression, belegt sind und für die Verarbeitung der Schmerzreize nicht mehr in vollem Maße zur Verfügung stehen. Demzufolge würde es einen Ansatzpunkt für die Erklärung unterschiedlicher Schmerzschwellen zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den depressiven Patienten darbieten. Parallel dazu kann der Zuwachs der Verbindungsanzahl auch mit Steigerung der Anzahl möglicher Verbindungswege von einer Elektrode bzw. Verarbeitungsstruktur auf die Anderen einhergehen. Das würde bedeuten, dass das Gehirn damit mehr Interakti-

onsmöglichkeiten, Redundanzen und somit auch mehr freie Kapazitäten hätte. Im Umkehrschluss würde es auf die Ergebnisse bezogen bedeuten, dass die MD-Gruppe entweder freie Kapazitäten, wie bereits beschrieben, schon vor der Stimulation belegt hat, oder die vor der Stimulation aufgebaute Verbindungswege nach der Stimulation lediglich stärker nutzt. Auf der anderen Seite kann die Steigerung der Anzahl der Verbindungswege zu einer gewissen Fehlertoleranz des Gehirns führen. So würde ein Ausfall einer Struktur keinen Zusammenbruch der Verarbeitung bedeuten, da noch weitere Verbindungen über andere Areale bestehen. An diesem Punkt stellt sich jedoch die Frage, ob ein volles, bzw. ein stärker ausgebautes Verarbeitungsnetz besser ist als ein weniger starkes Netzwerk.

Eine alternative Interpretation ergibt sich aus der Betrachtung der Netzwerkstruktur. Es ist nun bekannt, dass die bewusste Verarbeitung von der Tätigkeit des gesamten Netzwerkes abhängig ist (He und Raichle 2009, Searle 2000, Vaitl et al. 2005). Dabei kann das Gehirn in verschiedenen Zuständen sein und von einem Zustand zum anderen wechseln (Gilbert und Sigman 2007, Tononi 2008). Es ist denkbar, dass der applizierte Reiz in der vorliegenden Studie bei MD-Patienten nicht ausreichte, um einen Wechsel zu einem dieser Zustände zu provozieren. Ein ähnlicher Mechanismus kam auch bei der Erklärung der hypnotischen Analgesie zur Anwendung (Friederich et al. 2001, Miltner und Weiss 2007).

Bei der Analyse der interagierenden Strukturen nach dem Stimulus ergaben sich gruppenspezifische Netzwerke, die einerseits Ähnlichkeiten aber auch Unterschiede sowohl beim Vergleich zwischen den Gruppen als auch zwischen den stimulierten Seiten zeigten. In der Tat ist die gerichtete Interaktion von P4 bis P3, unabhängig von der Gruppenzuordnung und der gereizten Seite, immer vorhanden. Diese Tatsache könnte auf eine aufmerksame Vorbereitung auf den nachfolgenden Reiz zurückzuführen sein, da P4 die Quelle der Interaktion ist. In der Summe zeigen die aPDCs Netzwerke, die beide Aufmerksamkeitsgebiete einschließen, vor allem in parietalen und frontalen Regionen, sowie Netzwerke in nozizeptiven Bereichen mit Verbindungen in centroparietalen Regionen. Die Aktivierung dieser Netzwerke erscheint plausibel, wenn man das untersuchte Zeitfenster von 0 bis 700 ms nach dem Reiz bedenkt. Allerdings gibt es auch erheb-

liche Unterschiede in den Netzwerken. So gibt es einen Seitenunterschied in der Richtung der Interaktion zwischen F3 und Fz bezüglich dessen, ob am linken oder rechten Mittelfinger stimuliert wurde. Während F3 die Quelle im Falle der Stimulation des rechten Mittelfingers ist, ist Fz dagegen die Quelle bei der Stimulation des linken Zeigefingers. Dies ist ein unerwartetes Ergebnis. Denn es war eher zu erwarten, dass sich bei der Verarbeitung ein Übergewicht auf der kontralateralen Seite manifestiert. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass eine Reihe von wichtigen Strukturen der Schmerz-Matrix (Apkarian et al. 2005, Peyron et al. 2000, Weiss et al. 2008a) in der Nähe der Mittellinie des Gehirns (z.B. ACC) positioniert sind, während die Dipolaktivität der anderen Bereiche zu den mittleren Elektroden gerichtet ist (z.B. sekundärer somatosensorischer Kortex und/oder Insula) (Tarkka und Treede 1993, Valeriani et al. 2001, Valeriani et al. 2000, Weiss et al. 2008b). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der posterioren Region könnten durch differenzierte Aufmerksamkeitsvorgänge während der Stimulusevaluation oder durch die affektive Verarbeitung im ventralen visuellen Bereich bei depressiven Patienten erklärt werden (Moratti et al. 2008). Darüber hinaus deuten Alpha-Band-Asymmetrien bei EEG-Untersuchungen auf eine geringere, rechts posteriore Aktivität bei Patienten mit Depressionen im Vergleich zu den Kontrollpersonen hin, was die Hypothese der Dysfunktion der rechts temporalen Hemisphäre bei einer Depression unterstützt (Moratti et al. 2008).

7.2 Einordnung der Arbeit

Angesichts des aktuellen Forschungsstandes ist die bei dieser Arbeit angewendete Methodik der Konnektivitätsanalyse noch sehr neu. Zurzeit gibt es zu dem nur wenige vergleichbare Studien mit ähnlich großem Stichprobenumfang und diese beschäftigen sich eher mit deskriptiver Statistik empirischer Daten. Daher ist die Interpretation der einzelnen Ergebnisse derzeit noch sehr zurückhaltend, da die Schmerzverarbeitung sowie auch die Depression komplexe und noch nicht vollständig verstandene Vorgänge sind. Es konnte in postmortalen, sowie bildgebenden Untersuchungen gezeigt werden, dass Patienten mit Depression eine Verminderung der grauen Substanz im präfrontalen Kortex aufwiesen (Sheline 1996, Sheline et al. 1999, Sheline et al. 1996, Frodl et al. 2002). Der präfrontale Kortex ist seinerseits an der Verarbeitung der Schmerzimpulse beteiligt, indem er das endogene Schmerzhemmsystem moduliert. So liegt die Vermutung nah, dass morphologische Veränderungen in diesem Bereich auch zu Änderungen in der Schmerzverarbeitung führen. Ein interessanter Aspekt dabei ist, dass das Schmerzhemmsystem seine Funktion anhand von serotonergen und adrenergen Bahnsystemen ausübt. Und nach der am weitesten verbreiteten Hypothese liegt bei Patienten mit Major Depression ein Noradrenalin- (Schildkraut 1965) und Serotoninmangelzustand (Coppin 1967) im synaptischen Spalt der zerebralen Neurone vor. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Läsionen im Inselkortex zu erhöhten Schmerztoleranzen und inadäquaten emotionalen Reaktionen neigen (Berthier et al. 1988). So ist es auch an dieser Stelle verständlich, dass in der klinischen Praxis ein enger Zusammenhang zwischen der Depression und chronischen Schmerzen gesehen wird (Corruble und Guelfi 2000, Lautenbacher und Krieg 1994, Currie und Wang 2004). Auf der Grundlage dieser engen Beziehung zwischen Schmerz und Depression wurden Hypothesen aufgestellt, die Unterschiede in der Schmerzverarbeitung bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen postulieren (Lautenbacher und Krieg 1994, Lautenbacher et al. 1999, Bär et al. 2005, Bär et al. 2007, Strigo et al. 2008, Klauenberg et al. 2008). Diese Arbeit konnte ein weiteres Indiz sowohl für den Zusammenhang zwischen Depression und chronischen Schmerzen, als auch für die Unterschiede in der Schmerzverarbeitung anhand der EEG-Daten liefern.

Neben der Konnektivitätsanalyse mit Hilfe der aPDC wurde ebenfalls die Anwendbarkeit der Granger Kausalität untersucht. Da die Leistung der EEG-Signale vorwiegend im Delta-, Theta- und Alpha-Band (1 bis 13 Hz) liegen, ist der Frequenzbereich für die SSEP-Analyse eingeschränkt. In diesem Fall gibt es für die Untersuchung grundsätzlich zwei alternative Ansätze. Der Erste ist das Filtern der Daten mit anschließender Granger-Kausalitäts-Analyse. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Wahl des Filters einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Konnektivitätsanalyse hat, wenn sich die Analysen auf die Granger Kausalität stützen (Florin et al. 2010). Die zweite Möglichkeit ist der vorgestellte Ansatz, indem nur PDCs von einem bestimmten Frequenzbereich betrachtet werden. In diesem Fall ist kein Filtern notwendig. Deshalb wurde der Granger-Kausalitäts-Ansatz bei den vorliegenden Daten nicht weiter verfolgt und der PDC Ansatz gewählt.

Der Vergleich von PDC-Werten zwischen verschiedenen Situationen und der Vergleich der gruppenbezogenen Netzwerke vermittelt verschiedene Perspektiven mit unterschiedlichen Hintergründen. Ein Vergleich der reinen PDC-Werte liefert uns Informationen darüber, ob der Anteil einer Prozesskomponente Y_j bezogen auf die Komponente Y_i , bei unterschiedlichen Bedingungen verschieden ist. In diesem Sinne zielen solche Vergleiche auf die Untersuchung der Stärke der Wechselwirkungen innerhalb gekoppelter Systeme hin. Im Gegensatz dazu stellen die identifizierten Netzwerke diejenigen Verbindungen dar, die sich signifikant von Zufallsmodellen unterscheiden. Daher sind in allen Netzwerkvergleichen nur binäre Kenngrößen berücksichtigt. Das heißt, die Netzwerke zeigen, ob eine signifikante Verbindung besteht, allerdings nicht wie stark diese ist. Daher ergänzen sich beide Ansätze.

7.3 Ansätze für die weitere Forschung

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern einen Einstieg in die Konnektivitätsanalyse bei der Verarbeitung schmerzhafter Reize. Die Studie liefert Ansatzpunkte für weitere Forschung.

Zum einen ist es sinnvoll, die Anzahl der Versuchspersonen zu erhöhen. Auf diese Weise kann die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht werden. Es wäre dadurch auch möglich, Subgruppen zu bilden, um zum Beispiel den Einfluss der Medikation der Versuchspersonen auf die Ergebnisse zu überprüfen oder Patienten mit verschiedenen BDI-Scores miteinander zu vergleichen.

Weiterhin kann die Analyse auch zeitabhängig durchgeführt werden. So könnten zum Beispiel die Ereignisse in Bereichen von 0 bis 100 ms, 100 bis 200 ms etc. nach dem Stimulus einzeln untersucht bzw. auch miteinander verglichen werden. Dies gäbe auch die Möglichkeit für die jeweiligen Zeitintervalle einzelne Netzwerke zu erstellen, um beispielsweise den Verlauf der Schmerzverarbeitung nachzuvollziehen bzw. um einen „Schmerzpfad“ zu erstellen und in den Gruppen zu vergleichen. Weiterhin können statt Gruppennetzwerken auch die Netzwerke einzelner Versuchspersonen analysiert und miteinander verglichen werden. So entstand zeitgleich zu dieser Arbeit eine Diplomarbeit, die sich basierend auf den Daten und Ergebnissen dieser Arbeit, mit „Motivdetektion bei Netzwerken schmerzinduzierter neuronaler Aktivität“ (Schmidt 2010) beschäftigte. Denn viele Netzwerke setzen sich aus Netzwerkmotiven zusammen. Dies sind kleine Teilgraphen, die für die vom Netzwerk repräsentierten Prozesse eine funktional wichtige Rolle haben können. So wurden Netzwerk motive aus zwei oder drei Knoten detektiert. Anhand der Motivfrequenzspektren, die aus der Detektion der Netzwerk motive resultierten, ließen sich charakteristische Unterschiede der Motivzusammensetzung in den Netzwerken beider Gruppen erkennen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen sich auf die Informationen von neun EEG-Elektroden. Es ist zwar ein sehr gutes Verfahren, um Signale im Millisekundenbereich zu analysieren, es können jedoch keine eindeutigen Aussagen über die räumlichen Strukturen gemacht werden. Das heißt, es ist schwierig zu sagen, von welcher anatomischen Struktur die Aktivität herkommt, die von der jeweiligen Elektrode aufgezeichnet wird. Dieser Sachverhalt macht demzu-

folge die Interpretation der Ergebnisse kompliziert. Es wäre daher denkbar, ähnliche Analysen mit anderen Verfahren durchzuführen, mit denen die Ortsauflösung eines fMRT und die Zeitauflösung eines EEG kombiniert werden könnten. So sind auch eindeutigere Aussagen über den Weg der Schmerzverarbeitung sowie über die Areale, die bei der Schmerzverarbeitung eine Rolle spielen, möglich. Es könnten auch Bereiche detektiert werden, die bei depressiven Patienten andere Aktivität zeigen als bei gesunden Probanden. Wenn es dabei noch gelingen würde, die Artefakte minimal gering zu halten, wäre es in diesem Fall auch zu erwägen, weitere Elektroden in die Auswertung einzubeziehen, um mehr Informationen aus den frontalen und temporalen Gehirnarealen zu bekommen.

8 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt die Möglichkeiten von Interaktionsanalysen mittels der Partiellen Gerichteten Kohärenz, die auf Daten evozierter Potentiale angewendet wurde, um ein besseres Verständnis der Verarbeitung nozizeptiver Reize zu erreichen. Es wurde gezeigt, dass die PDC ein geeignetes Mittel ist, um Konnektivitätsanalysen in ausgewählten Frequenzbereichen durchführen zu können. Die Betrachtung von signifikanten Interaktionen als binäre Kenngrößen und die Quantifizierung der Interaktionsstärke liefern dabei sich ergänzende Sichtweisen auf die Analyse interagierender Hirnregionen.

Insgesamt sind die Ergebnisse sehr vielversprechend und werfen weitere interessante Fragen auf, zum Beispiel die Untersuchung der zeitlichen Entwicklung der Interaktionsmuster mittels zeitvarianter Methoden (Hemmelmann et al. 2009, Hesse et al. 2003), sowie die Beschreibung der Netzwerkeigenschaften mit Hilfe von graphentheoretischen Mengen (Bullmore und Sporns 2009).

In dieser Arbeit ist das Vorhandensein bzw. das Nicht-Vorhandensein einer depressiven Störung das Unterscheidungsmerkmal zwischen den Versuchsgruppen. Anhand dieses Hintergrundes und der Ergebnisse der Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Major Depression schmerzhaft Reize funktionell anders verarbeiten als gesunde Probanden. Diese Feststellung ist anhand aller Ergebnisse zu erkennen. Am deutlichsten ist dies jedoch bei der Betrachtung der Änderung der Verbindungsanzahl von Prä- zu Post-Stimulus-Netzwerken zu evaluieren. So führte der applizierte Schmerzreiz bei depressiven Patienten zu keiner Steigerung der Verbindungsanzahl. Nach Validierung dieser Ergebnisse in weiteren Studien wäre es denkbar, einen Test zu etablieren, der auf dem schmerzreizinduzierten Konnektivitätsmuster von Patienten basiert, um zum Beispiel die Therapieverläufe objektiv zu quantifizieren.

Im Grunde genommen konnte diese Arbeit, entsprechend den Ergebnissen anderer Studien (Currie und Wang 2004, Corruble und Guelfi 2000, Lautenbacher und Krieg 1994, Bär et al. 2005), ein weiteres Indiz dafür liefern, dass Depression und chronischer Schmerz in der klinischen Praxis zusammengehören und gegenseitig berücksichtigt werden sollten.

9 Literaturverzeichnis

- Abreu LN, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. 2009. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr*, 31 (3):271-280.
- Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM, Firestone LL. 1997. Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesth Analg*, 84 (1):120-126.
- Akaike H. 1981. Likelihood of a model and information criteria. *Journal of Econometrics*, 16 (1):3-14.
- Andersson JL, Lilja A, Hartvig P, Langstrom B, Gordh T, Handwerker H, Torbjork E. 1997. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res*, 117 (2):192-199.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9 (4):463-484.
- Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Marciani MG, Baccala LA, de Vico Fallani F, Salinari S, Ursino M, Zavaglia M, Ding L, Edgar JC, Miller GA, He B, Babiloni F. 2007. Comparison of different cortical connectivity estimators for high-resolution EEG recordings. *Hum Brain Mapp*, 28 (2):143-157.
- Babiloni F, Cincotti F, Babiloni C, Carducci F, Mattia D, Astolfi L, Basilisco A, Rossini PM, Ding L, Ni Y, Cheng J, Christine K, Sweeney J, He B. 2005. Estimation of the cortical functional connectivity with the multi-modal integration of high-resolution EEG and fMRI data by directed transfer function. *Neuroimage*, 24 (1):118-131.
- Baccala LA, Sameshima K. 2001. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biological Cybernetics*, 84 (6):463-474.
- Baccala LA, Sameshima K, Takahashi DY. 2007. Generalized partial directed coherence. *Proceedings of the 2007 15th International Conference on Digital Signal Processing*:163-166

- Bär KJ, Greiner W, Letsch A, Kobele R, Sauer H. 2003. Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *J Psychiatr Res*, 37 (4):345-353.
- Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, Boettger S, Wagner G, Sauer H. 2005. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117 (1-2):97-103.
- Bär KJ, Wagner G, Koschke M, Boettger S, Boettger MK, Schlosser R, Sauer H. 2007. Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biol Psychiatry*, 62 (11):1281-1287.
- Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. 1998. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology*, 18 (6):444-455.
- Beck AT. 1963. Thinking and Depression. I. Idiosyncratic Content and Cognitive Distortions. *Arch Gen Psychiatry*, 9:324-333.
- Beck AT. 1964. Thinking and Depression. II. Theory and Therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 10:561-571.
- Beck AT. 2008. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*, 165 (8):969-977.
- Beck AT, Lester D, Albert N. 1973. Suicidal wishes and symptoms of depression. *Psychol Rep*, 33 (3):770.
- Berridge KC, Robinson TE. 2003. Parsing reward. *Trends Neurosci*, 26 (9):507-513.
- Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. 1988. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*, 24 (1):41-49.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H. 1997. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci*, 17 (14):5503-5508.
- Bornhoved K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C. 2002. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125 (Pt 6):1326-1336.

- Bota M, Dong HW, Swanson LW. 2005. Brain architecture management system. *Neuroinformatics*, 3 (1):15-47.
- Braff DL, Beck AT. 1974. Thinking disorder in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 31 (4):456-459.
- Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. 2003. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry*, 8 (8):721-737, 715.
- Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: J.A. Barth Verlag.
- Bromm B. 2001. Brain images of pain. *News Physiol Sci*, 16:244-249.
- Bromm B, Meier W. 1984. The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 6 (7):405-410.
- Brown GW, Harris T. 1978. Social origins of depression: a reply. *Psychol Med*, 8 (4):577-588.
- Bullmore E, Sporns O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10 (3):186-198.
- Cadoret RJ. 1978. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry*, 135 (4):463-466.
- Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. 1996. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol*, 76 (1):571-581.
- Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. 1994. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol*, 71 (2):802-807.
- Chen CC, Henson RN, Stephan KE, Kilner JM, Friston KJ. 2009. Forward and backward connections in the brain: a DCM study of functional asymmetries. *Neuroimage*, 45 (2):453-462.
- Chudler EH, Anton F, Dubner R, Kenshalo DR, Jr. 1990. Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J Neurophysiol*, 63 (3):559-569.

- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. 1994. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci*, 14 (7):4095-4108.
- Coppen A. 1967. Biochemistry of Affective Disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113 (504):1237-&.
- Corruble E, Guelfi JD. 2000. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology*, 33 (6):307-309.
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, 372 (6508):770-773.
- Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. 1996. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384 (6606):258-260.
- Crane GE. 1959. Cyloserine as an antidepressant agent. *Am J Psychiatry*, 115 (11):1025-1026.
- Currie SR, Wang J. 2004. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*, 107 (1-2):54-60.
- Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. 1997. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*, 77 (6):3370-3380.
- Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. 2005. *Physiologie*. 4. Aufl.: Der Urban & Fischer Verlag.
- Derbyshire SW, Jones AK. 1998. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain*, 76 (1-2):127-135.
- Derbyshire SW, Vogt BA, Jones AK. 1998. Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res*, 118 (1):52-60.
- Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. 1997. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73 (3):431-445.
- Deshpande G, Hu X, Stilla R, Sathian K. 2008. Effective connectivity during haptic perception: a study using Granger causality analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*, 40 (4):1807-1814.

- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1):279-306.
- Disbrow E, Buonocore M, Antognini J, Carstens E, Rowley HA. 1998. Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*, 6 (3):150-159.
- Donchin E, Ritter W, McCallum W. 1978. Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. E Callaway, P Tueting & S Koslow (Eds), *Event-related brain potentials in man*:349-412.
- Fishbain DA. 2009. Evidence-based treatment paradigms for depressed patients with pain and physical symptoms. *J Clin Psychiatry*, 70 (7):e22.
- Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. 1997. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, 224 (1):5-8.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375 (6531):482-484.
- Florin E, Gross J, Pfeifer J, Fink GR, Timmermann L. 2010. The effect of filtering on Granger causality based multivariate causality measures. *Neuroimage*, 50 (2):577-588.
- Friederich M, Trippe RH, Ozcan M, Weiss T, Hecht H, Miltner WHR. 2001. Laser-evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic analgesia and distraction of attention suggest different brain mechanisms of pain control. *Psychophysiology*, 38 (5):768-776.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Moller HJ. 2002. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*, 159 (7):1112-1118.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ. 2004. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 65 (4):492-499.

- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. 1995. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry*, 152 (3):341-351.
- Gilbert CD, Sigman M. 2007. Brain states: Top-down influences in sensory processing. *Neuron*, 54 (5):677-696.
- Granger CWJ. 1969. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods. *Econometrica*, 37 (3):414-&.
- Grusser SM, Winter C, Schaefer M, Fritzsche K, Benhidjeb T, Tunn P, Schlag PM, Flor H. 2001. Perceptual phenomena after unilateral arm amputation: a pre-post-surgical comparison. *Neurosci Lett*, 302 (1):13-16.
- He BJ, Raichle ME. 2009. The fMRI signal, slow cortical potential and consciousness. *Trends in Cognitive Sciences*, 13 (7):302-309.
- Heinz A. 1999. [Anhedonia--a general nosology surmounting correlate of a dysfunctional dopaminergic reward system?]. *Nervenarzt*, 70 (5):391-398.
- Hemmelmann D, Ungureanu M, Hesse W, Wustenberg T, Reichenbach JR, Witte OW, Witte H, Leistriz L. 2009. Modelling and analysis of time-variant directed interrelations between brain regions based on BOLD-signals. *Neuroimage*, 45 (3):722-737.
- Hesse W, Moller E, Arnold M, Schack B. 2003. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. *Journal of Neuroscience Methods*, 124 (1):27-44.
- Holder M, Lewis PO. 2003. Phylogeny estimation: traditional and Bayesian approaches. *Nat Rev Genet*, 4 (4):275-284.
- Holderbach R, Clark K, Moreau JL, Bischofberger J, Normann C. 2007. Enhanced long-term synaptic depression in an animal model of depression. *Biol Psychiatry*, 62 (1):92-100.
- Holm S. 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6 (2):65-70.
- Horwitz B. 2003. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, 19 (2):466-470.
- Inui K, Wang X, Qiu Y, Nguyen BT, Ojima S, Tamura Y, Nakata H, Wasaka T, Tran TD, Kakigi R. 2003. Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans. *Eur J Neurosci*, 18 (10):2859-2866.

- Ionov J, Weiss T, Bär KJ, Miltner WHR, Witte H, Leistritz L. 2009. Interaction Analysis after Electrical Stimulation in Patients with Major Depression and Controls.
- Jones AK. 1999. The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am*, 25 (1):123-152.
- Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. 1991. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci*, 244 (1309):39-44.
- Joormann J, Gilbert K, Gotlib IH. 2009. Emotion identification in girls at high risk for depression. *J Child Psychol Psychiatry*.
- Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. 2002. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98 (3):315-323.
- Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H. 2000. Pain-Related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*, 17 (3):295-308.
- Kaminski M, Ding M, Truccolo WA, Bressler SL. 2001. Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biol Cybern*, 85 (2):145-157.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. 2001. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*, 21 (10):3609-3618.
- Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, Neale MC, Mathe AA. 1993. A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (9):699-700.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (1):8-19.
- Kitamura Y, Kakigi R, Hoshiyama M, Koyama S, Watanabe S, Shimojo M. 1997. Pain-related somatosensory evoked magnetic fields following lower limb stimulation. *J Neurol Sci*, 145 (2):187-194.

- Klauenberg S, Maier C, Assion HJ, Hoffmann A, Krumova EK, Magerl W, Scherens A, Treede RD, Juckel G. 2008. Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140 (2):332-343.
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. 1998. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20 (5):937-945.
- Lautenbacher S, Krieg JC. 1994. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res*, 28 (2):109-122.
- Lautenbacher S, Sernal J, Schreiber W, Krieg JC. 1999. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic Medicine*, 61 (6):822-827.
- Leistriz L, Weiss T, Ionov J, Bar KJ, Miltner WH, Witte H. 2010. Connectivity analysis of somatosensory evoked potentials in patients with major depression. *Analysis of connectivity. Methods Inf Med*, 49 (5):484-491.
- Liao W, Mantini D, Zhang Z, Pan Z, Ding J, Gong Q, Yang Y, Chen H. 2010. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality. *Biol Cybern*, 102 (1):57-69.
- Linnoila M, Cowdry R, Lamberg BA, Makinen T, Rubinow D. 1983. CSF triiodothyronine (rT3) levels in patients with affective disorders. *Biol Psychiatry*, 18 (12):1489-1492.
- Lunter G, Miklos I, Drummond A, Jensen JL, Hein J. 2005. Bayesian coestimation of phylogeny and sequence alignment. *BMC Bioinformatics*, 6:83.
- Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, Namia C, Novella L, Petrachi M. 1997. Interrater reliability and internal consistency of the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II), version 2.0. *J Pers Disord*, 11 (3):279-284.
- Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. 2003. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61 (12):1707-1715.
- Melzack R. 1975. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1 (3):277-299.

- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. 1984. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*, 224 (4):591-605.
- Miltner WH, Weiss T. 2007. Cortical mechanisms of hypnotic pain control. Oxford: Oxford University Press.
- Minkoff K, Bergman E, Beck AT, Beck R. 1973. Hopelessness, depression, and attempted suicide. *Am J Psychiatry*, 130 (4):455-459.
- Moeller HJ, Laux G, Deister A. 2009. *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*. Thieme.
- Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Topfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N. 1998. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci*, 10 (3):1095-1102.
- Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T. 2008. Hypofunction of right temporoparietal cortex during emotional arousal in depression. *Archives of General Psychiatry*, 65 (5):532-541.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1):97-113.
- Oshiro Y, Fujita N, Tanaka H, Hirabuki N, Nakamura H, Yoshiya I. 1998. Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: significance of the SII-insular region. *Neuroreport*, 9 (10):2285-2289.
- Pereda E, Quiroga RQ, Bhattacharya J. 2005. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol*, 77 (1-2):1-37.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology*, 30 (5):263-288.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. 1991. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252 (5014):1857-1860.
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. 1998. Temporal and intensity coding of pain in human cortex. *J Neurophysiol*, 80 (6):3312-3320.

- Rasch D. 1989. Einführung in die mathematische Statistik I. J. A. Barth, Leipzig.
- Roy A, Karoum F, Pollack S. 1992. Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psychiatry*, 49 (6):447-450.
- Sameshima K, Baccala LA. 1999. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *Journal of Neuroscience Methods*, 94 (1):93-103.
- Sapolsky RM. 2000. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (10):925-935.
- Sato JR, Takahashi DY, Arcuri SM, Sameshima K, Morettin PA, Baccala LA. 2009. Frequency Domain Connectivity Identification: An Application of Partial Directed Coherence in fMRI. *Human Brain Mapping*, 30 (2):452-461.
- Schildkraut JJ. 1965. The Catecholamine Hypothesis of Affective-Disorders - a Review of Supporting Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122 (5):509-522.
- Schmidt C. 2010. Motividetektion bei Netzwerken schmerzinduzierter neuronaler Aktivität Jena: Fridrich-Schiller-Universität.
- Schmidt RF, Lang F. 2007. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Aufl.: Springer-Verlag.
- Searle JR. 2000. Consciousness. *Annual Review of Neuroscience*, 23:557-578.
- Sheline YI. 1996. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Mol Psychiatry*, 1 (4):298-299.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. 1999. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19 (12):5034-5043.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. 1996. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93 (9):3908-3913.
- Silbernagl S, Klinke R, Pape H-C. 2005. *Physiologie*. 5. Aufl.: Thieme Verlag.
- Simon NM, Zalta AK, Otto MW, Ostacher MJ, Fischmann D, Chow CW, Thompson EH, Stevens JC, Demopulos CM, Nierenberg AA, Pollack

- MH. 2007. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 41 (3-4):255-264.
- Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WHR. 2009a. Sex Differences in Brain Activation to Anticipated and Experienced Pain in the Medial Prefrontal Cortex. *Human Brain Mapping*, 30 (2):689-698.
- Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WHR. 2009b. Dynamic activation of the anterior cingulate cortex during anticipatory anxiety. *Neuroimage*, 44 (3):975-981.
- Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD, Paulus MP. 2008. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (11):1275-1284.
- Sullivan PF, Wilson DA, Mulder RT, Joyce PR. 1997. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 95 (5):370-378.
- Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251 (4999):1355-1358.
- Tarkka IM, Treede RD. 1993. Equivalent Electrical Source Analysis of Pain-Related Somatosensory-Evoked Potentials Elicited by a Co2-Laser. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10 (4):513-519.
- Tata DA, Anderson BJ. 2009. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: Implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiol Behav*.
- Thase ME. 2000. Treatment of severe depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 1:17-25.
- Tononi G. 2008. Consciousness as Integrated Information: a Provisional Manifesto. *Biological Bulletin*, 215 (3):216-242.
- Torzsa P, Szeifert L, Dunai K, Kalabay L, Novak M. 2009. [Diagnosis and therapy of depression in primary care.]. *Orv Hetil*, 150 (36):1684-1693.

- Tran TD, Lam K, Hoshiyama M, Kakigi R. 2001. A new method for measuring the conduction velocities of A-beta-, A-delta- and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Lett*, 301 (3):187-190.
- Tran TD, Inui K, Hoshiyama M, Lam K, Kakigi R. 2002. Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO₂ laser stimulation of C-fibers in humans. *Pain*, 95 (1-2):125-131.
- Treede RD. 2003. Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *J Neurol*, 250 (10):1152-1161.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. 1999. The cortical representation of pain. *Pain*, 79 (2-3):105-111.
- Trepel M. 2004. *Neuroanatomie*. 3. Aufl.: Der Urban & Fischer Verlag.
- Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. 2004. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J Psychiatr Res*, 38 (1):3-15.
- Vaitl D, Birbaumer N, Gruzelier J, Jamieson GA, Kotchoubey B, Kubler A, Lehmann D, Miltner WHR, Ott U, Putz P, Sammer G, Strauch I, Strehl U, Wackermann J, Weiss T. 2005. Psychobiology of altered states of consciousness. *Psychological Bulletin*, 131 (1):98-127.
- Valeriani M, Le Pera D, Tonali P. 2001. Characterizing somatosensory evoked potential sources with dipole models: Advantages and limitations. *Muscle & Nerve*, 24 (3):325-339.
- Valeriani M, Restuccia D, Barba C, Le Pera D, Tonali P, Manguiere F. 2000. Sources of cortical responses to painful CO₂ laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. *Clinical Neurophysiology*, 111 (6):1103-1112.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. 2004. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303 (5661):1162-1167.
- Weiss T, Schaible HG. 2004. *Struktur der Nozizeption und der Schmerzverarbeitung*. Stuttgart New York: Thieme.
- Weiss T, Kumpf K, Ehrhardt J, Gutberlet I, Miltner WHR. 1997. A bioadaptive approach for experimental pain research in humans using laser-evoked brain potentials. *Neuroscience Letters*, 227 (2):95-98.

- Weiss T, Miltner WH, Dillmann J, Meissner W, Huonker R, Nowak H. 1998. Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport*, 9 (2):213-216.
- Weiss T, Miltner WH, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E. 2000. Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res*, 134 (2):199-203.
- Weiss T, Straube T, Boettcher J, Hecht H, Spohn D, Miltner WHR. 2008a. Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and A delta-fibers. *Neuroimage*, 41 (4):1372-1381.
- Weiss T, Hesse W, Ungureanu M, Hecht H, Leistritz L, Witte H, Miltner WH. 2008b. How do brain areas communicate during the processing of noxious stimuli? An analysis of laser-evoked event-related potentials using the Granger causality index. *J Neurophysiol*, 99 (5):2220-2231.
- Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. 1986. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43 (10):923-929.
- Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney WE, Jr. 1992. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry*, 149 (4):538-543.
- Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S, Hoshiyama M. 2000. Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*, 9 (2):165-175.

10 Glossar

Begriff	Erklärung
adrenerg	auf Adrenalin reagierende oder Adrenalin enthaltende Strukturen
affektiv	emotional
Afferenz	von der Peripherie zum ZNS führende Nervenfasern
afferent	zuführend
Akkommodationsstörung	Unfähigkeit des Auges, sich auf unterschiedlich weit entfernte Objekte einzustellen
Amplitude	maximale Auslenkung einer sinusförmigen Größe
analgetisch	schmerzlindernd
anankastisch	alte Bezeichnung für Zwangsstörung
anticholinerg	gegen die Wirkung von Acetylcholin gerichtet
applizieren	verabreichen
Ätiologie	Ursache von Erkrankungen
Axon	Nervenfaser
Compliance	kooperatives Verhalten des Patienten
Dermis	Lederhaut
deszendierend	absteigend
dopaminerg	auf Dopamin reagierende oder Dopamin enthaltende Strukturen
dorsal	rückenwärts
Epidermis	Oberhaut
evozieren	auslösen
extracutan	außerhalb der Haut
exzitatorisch	Begriff aus der Neurophysiologie und bedeutet "erregend" oder "stimulierend"

Begriff	Erklärung
Fourier-Transformation	zerlegt periodische Funktion in Summe trigonometrischer Funktionen und ordnet ihnen ihre Spektralfunktionen zu
GABAerg	auf GABA reagierende oder GABA enthaltende Strukturen
glutamaterg	auf Glutamat reagierende oder Glutamat enthaltende Strukturen
Hypalgesie	herabgesetzte Schmerzempfindung
Hypochondrie	psychische Störung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Betroffenen körperliche Beschwerden verspüren, für die in medizinischen Untersuchungen keine organischen Ursachen zu finden sind
Impedanz	Wechselstromwiderstand
inhibitorisch	hemmend
Interstimulusintervall	Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Stimuli
intracutan	innerhalb der Haut
ipsilateral	auf der selben Seite befindend
kontralateral	Auf der gegenüberliegenden Seite befindend
Kortex	Hirnrinde
Läsion	Schädigung oder Störung einer anatomischen Struktur oder physiologischen Funktion
Latenz	Zeitraum zwischen einem Ereignis und dem Eintreten einer Reaktion
Median	Der Median ist derjenige Wert, der in der Mitte einer der Größe nach geordneten Stichprobe liegt.
Mediatoren	Botenstoffe zum Übertragen von Signalen
Miktionsstörung	Störungen beim Wasserlassen
Morphologie	Lehre von der Struktur und Form der Organismen
Noxe	Substanz oder Ereignis, das einem biologischen Organismus Schäden zufügt

Begriff	Erklärung
Nozizeptor	Rezeptor, der auf Noxen reagiert
Obstipation	Verstopfung
postsynaptisch	Teil der Synapse, der die Erregung empfängt
Rezidiv	Rückfall
Sensomotorik	Zusammenspiel von der Sensorik und der Motorik
serotonergen	auf Serotonin reagierende oder Serotonin enthaltende Strukturen
Somata	Zellkörper einer Nervenzelle
Somatisierung	Umwandlung von seelischen Belastungen in Organerkrankungen
Stupor	Zustand mit vollständigem Aktivitätsverlust
supportiv	unterstützend
taktil	passive Wahrnehmung mechanischer Eindrücke
Varikosität	blasige, wiederholte Aufweitung am Fortsatz einer Nervenzelle
ventral	bauchwärts
Vigilanz	Begriff für die Beschreibung der Bewusstseinslage
viszeral	die Eingeweide betreffend

11 Anhang

11.1 ICD-10 Kriterien einer Major Depression.

F32 Depressive Episode: Bei den typischen leichten (F32.0), mittelgradigen (F32.1) oder schweren (F32.2 und F32.3) Episoden, leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von sogenannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen.

F32.0 Leichte depressive Episode

Gewöhnlich sind mindestens zwei oder drei der oben angegebenen Symptome vorhanden. Der betroffene Patient ist im allgemeinen davon beeinträchtigt, aber oft in der Lage, die meisten Aktivitäten fortzusetzen.

F32.1 Mittelgradige depressive Episode

Gewöhnlich sind vier oder mehr der oben angegebenen Symptome vorhanden und der betroffene Patient hat meist große Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten fortzusetzen.

F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

Eine depressive Episode mit mehreren oben angegebenen, quälenden Symptomen. Typischerweise bestehen ein Verlust des Selbstwertgefühls und Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld. Suizidgedanken und -handlungen sind häufig, und meist liegen einige somatische Symptome vor.

Einzelne Episode einer agitierten Depression

Einzelne Episode einer majoren Depression [major depression] ohne psychotische Symptome

Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome

F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen

Eine schwere depressive Episode, wie unter F32.2 beschrieben, bei der aber Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorische Hemmung oder ein Stupor so schwer ausgeprägt sind, daß alltägliche soziale Aktivitäten unmöglich sind und Lebensgefahr durch Suizid und mangelhafte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme bestehen kann. Halluzinationen und Wahn können, müssen aber nicht, synthym sein.

Einzelne Episoden:

- majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen
- psychogene depressive Psychose
- psychotische Depression
- reaktive depressive Psychose

F32.8 Sonstige depressive Episoden

Atypische Depression

Einzelne Episoden der "larvierten" Depression o.n.A.

F32.9 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet

Depression o.n.A.

Depressive Störung o.n.A.

11.2 Danksagung

Die Beschäftigung mit den in dieser Dissertation beschriebenen wissenschaftlichen Fragestellungen haben mein Medizinstudium wesentlich geprägt. Viele Menschen haben mir dabei auf sehr unterschiedliche Weise geholfen, und wenn auch viele ungenannt bleiben, so möchte ich doch zumindest den Wichtigsten an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Lutz Leistritz und Prof. Dr. Herbert Witte vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation sowie Prof. Dr. Thomas Weiß vom Institut für Biologische und Klinische Psychologie. Sie haben mit ihrer Fachkenntnis, Erfahrung, Ratschlägen und engagierten Betreuung zum bestmöglichen Ergebnis dieser Dissertation beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Sie haben mich großartig unterstützt und mir mit ihrem Rat geholfen, sehr intensive Studienjahre zu erleben.

11.3 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: **Jaroslav Ionov**
Geboren am: 30.05.1985 in St. Petersburg
Familienstand: ledig
Wohnhaft in: 07743 Jena, Zwätzengasse 18
Email: j.ionov@googlemail.com

Schulbildung

09/1999 - 07/2005 Neideck-Gymnasium Arnstadt
Abschluss: Abitur

Studium

10/2005 - 09/2007 Vorklinisches Studium an der FSU Jena
10/2007 - 07/2010 Klinisches Studium an der FSU Jena
08/2010 - 07/2011 Praktisches Jahr
Herbst/2011 voraussichtlicher Abschluss des Studiums

Praktische Erfahrung

10/2007 - 07/2010 Famulaturen auf chirurgischen und allgemeinmedizinischen Gebieten
08/2010 - 12/2010 1. Tertial des Praktischen Jahres, Anästhesie, Helios-Klinikum Erfurt
12/2010 - 03/2011 2. Tertial des Praktischen Jahres, Unfallchirurgie, Helios-Klinikum Erfurt
04/2011 - 07/2011 3. Tertial des Praktischen Jahres, Kardiologie, Helios-Klinikum Erfurt

Weitere Qualifikationen

Kurse: Studentischer Nahtkurs, Gipskurs, Unfallchirurgische Studentenwoche, MegaCode Training, Strahlenschutzkurs, Sonographie des Abdomen,
Veröffentlichungen: „Connectivity analysis of somatosensory evoked potentials in patients with major depression. Analysis of connectivity.“
Methods of Information in Medicine (Vol. 49) 2010, Schattauer-Verlag
EDV: MS-Windows, Officeanwendungen, Mac OSX, SAP, SPSS
Sprachen: Gute Englischkenntnisse, sehr gute Russischkenntnisse

Interessen

Sport: Radsport, Volleyball, Fitnesssport
Hobbys: Computeranwendung, Fotografie, Video-Schnitt

11.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller- Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Lutz Leistritz IM-SID Jena.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum Unterschrift des Verfassers