

## **2 HINTERGRUND**

### **2.1 DAS DELIR**

#### **2.1.1 Pathophysiologie des Delirs**

Die Neuropathogenese des Delirs ist noch weitgehend unerforscht, eine Beteiligung des zentralen cholinergen Systems scheint jedoch für die Entstehung eines Delirs von besonderer Bedeutung zu sein. Diese Hypothese wird durch eine Reihe empirischer Befunde bekräftigt, insbesondere durch die prodelirante Wirkung anticholinergischer Substanzen und die gegenläufige Wirkung von Cholinagonisten (Itil und Fink, 1966; Brizer und Manning, 1982; Han et al., 2001). Hinzu kommen erhöhte Inzidenzen deliranter Zustände bei der Demenz vom Alzheimer-Typ, deren Ursache in einer Degeneration cholinergischer Neurone vermutet wird, sowie bei der vaskulären Demenz, bei der die Synthese von Acetylcholin aufgrund hypoxischer Bedingungen eingeschränkt ist (Gibson et al., 1981).

Hasselmo (1995) beschreibt ein Funktionsmodell cholinergischer Innervation des Kortex, das eine mögliche Erklärung für die reduzierte Aufmerksamkeit im Delir bietet (s. Kap. 2.1.2). Dabei wird durch Acetylcholin einerseits die Transmission extrinsischer Afferenzen (Sinnesinformationen) verstärkt, andererseits wird durch eine Abnahme der Depolarisationsfähigkeit der Pyramidenzellen die Weiterleitung intrinsischer Inputs inhibiert. Die Bedeutung von Acetylcholin liegt also in einer Trennung von intrinsischer und extrinsischer Information, eine Suppression des cholinergen Systems führt daher über einen Wegfall der Inhibition intrinsischer Inputs zu einer Störung der Aufmerksamkeit für externe Reize. Dieses Modell kann auch auf Gedächtnisfunktionen angewendet werden (Hasselmo und Bower, 1993), die im Delir ebenfalls gestört sind (2.1.3).

Desweiteren finden sich Hinweise auf eine Beteiligung subkortikaler Strukturen an der Ausprägung eines Delirsyndroms. Trzepacz et al. (1989) verglichen ereigniskorrelierte Potentiale von Patienten im Delir mit denen einer Kontrollgruppe und fanden bei akustisch und visuell evozierten Potentialen keine Unterschiede, wohingegen somatosensorisch evozierte Potentiale (Stimulation der Nn. medianus und peroneus) bei deliranten Patienten eine verlängerte Latenzzeit aufwiesen. Da somatosensorisch evozierte Potentiale im Unterschied zu akustisch oder visuell evozierten Potentialen den Hirnstamm durchwandern,

wurde eine Beteiligung subkortikaler Prozesse an der Syndrombildung diskutiert. Eine besondere Bedeutung wird dabei der Formatio reticularis beigemessen. Über ascendierende Efferenzen (ausgehend von den Ncll. tegmenti pedunculopontinus und laterodorsalis) ist die Formatio reticularis u.a. mit intralaminären Thalamuskernen, dem lateralen Hypothalamus, gewissen Kortexarealen und dem basalen Vorderhirn, dem sog. „Sitz des cholinergen Systems“, verschaltet. Diese Projektionen sind Komponenten des ascendierenden retikulären Aktivierungssystems, das eine im EEG als Desynchronisation sichtbare unspezifische Weckreaktion (arousal) auslöst (vgl. Steriade, 1993), wodurch die Bewußtseinslage und die tonische Aufmerksamkeit (Vigilanz) gesteuert werden. Einige der im Delir auftretenden Symptome wie Störung des Bewußtseins, der Kognition oder des Schlaf-Wach-Rhythmus können daher durch ein Ungleichgewicht dieses komplexen Systems erklärt werden. Insgesamt bleiben die pathophysiologischen Mechanismen der Genese des Delirs unklar. Eine Beteiligung des cholinergen Systems sowie subkortikaler Strukturen ist wahrscheinlich, jedoch kann anhand der vorliegenden Befunde nicht beurteilt werden, ob es sich dabei um kausale Faktoren oder um Begleitphänomene handelt.

### **2.1.2 Psychopathologie und diagnostische Klassifikation des Delirs**

Das Delir ist eine sog. „organische“ Psychose und besteht aus mehreren Einzelsymptomen, die charakteristische psychopathologische Veränderungen umfassen.

Die Diagnose ist nach ICD-10 (WHO, 1993) zu stellen, wenn akut einsetzende psychopathologische Störungen in den Dimensionen Bewußtsein, Kognition, Psychomotorik und Schlaf-Wach-Rhythmik gleichzeitig vorliegen. Affektstörungen (wie z.B. depressive Verstimmung, Reizbarkeit oder Euphorie), formale und inhaltliche Denkstörungen (wie z.B. Inkohärenz bzw. Wahnideen) sowie Wahrnehmungsstörungen (wie z.B. Illusionen oder Halluzinationen) sind zwar für das Delir charakteristisch, werden jedoch für die Diagnosestellung nicht gefordert. Nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) liegt ein Delir vor, wenn Störungen des Bewußtseins (Kriterium A) und der Kognition (Kriterium B) mit jeweils akutem Beginn (Kriterium C) vorliegen. Ein akuter Beginn der Symptomatik gilt als typisch (vgl. Lipowski, 1987), gelegentlich werden jedoch auch Prodromalsymptome wie leichte psychomotorische Unruhe oder Affektlabilität beobachtet

(Morse und Litin, 1971). Lindsay (1999) führt, v.a. in Abgrenzung zur Demenz, als weiteres differentialdiagnostisches Kriterium ein Verblässen der Symptomatik mit der Zeit an.

Für die Diagnose des Delirs ist die Beurteilung des Bewußtseins von zentraler Bedeutung. Die Bewußtseinsstörungen liegen dabei quantitativ auf einer Achse, die vom Wachzustand bis zum Sopor und zum Koma reicht. Qualitativ besteht nach den Definitionen der ICD-10 und DSM-IV eine für das Delir spezifische Bewußtseinsstörung in einer verminderten „Bewußtheit der Umgebung“ („reduced awareness of the surroundings“; WHO, 1993, S. 56; „reduced clarity of awareness of the environment“; American Psychiatric Association, 1994, S. 124). Die Störung der Bewußtheit der Umgebung geht dabei mit gestörten Aufmerksamkeitsfunktionen einher („The ability to focus, sustain, or shift attention is impaired.“; American Psychiatric Association, 1994, S. 124). Die Fähigkeit zur Modulation der Aufmerksamkeit wiederum ist für den Grad der quantitativen Bewußtseinsstörung mitentscheidend, sodaß eine enge Interaktion zwischen Bewußtsein und Aufmerksamkeit besteht.

Die für das Delir charakteristischen Störungen der Kognition manifestieren sich in einer Beeinträchtigung des episodischen Kurzzeitgedächtnisses im Sinne einer kombinierten antero- und retrograden Amnesie sowie in einer Desorientierung zu Zeit, Raum und Person (s. Kap. 2.1.3). Die Störungen der Psychomotorik äußern sich in einer Hyper- oder Hypoaktivität und einer verlängerten Reaktionszeit. Eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus zeigt sich in einer nächtlichen Verschlechterung der Symptomatik mit oder ohne Schlafstörungen.

Die klinische Diagnose eines Delirs erfordert eine präzise Erhebung des psychopathologischen Befundes und beruht vor allem auf der Erkennung einer charakteristischen Störung des Bewußtseins bzw. der Aufmerksamkeit. Diese Störung kann jedoch, insbesondere im Falle einer hypoaktiven Verlaufsform, sehr diskret sein. Daher ist neben einer klinischen Beurteilung des Patienten auch die Analyse des EEG von diagnostischer Bedeutung (s. Kap. 2.1.4.1).

### **2.1.3 Neuropsychologie des Delirs**

Im akut auftretenden Delir ist die Mnestic zunächst aufgrund einer retrograden Amnesie gestört, d.h. Informationen des episodischen Gedächtnisses, die vor dem Einsetzen des Delirs

gespeichert waren, können nach dem Einsetzen des Delirs nicht mehr abgerufen werden. Eine Folge des gestörten Abrufs aus dem episodischen Gedächtnis sind Störungen der Orientierung zu Zeit und Ort, die zugleich ein diagnostisch wichtiges Symptom des Delirs bilden. Walzer et al. (1996) konnten für das postoperative Delir Orientierungsstörungen nachweisen, die innerhalb weniger Tage auftraten und einige Tage später wieder rückläufig waren.

Im Verlauf des Delirs treten weitere mnestiche Defizite aufgrund einer gestörten Konsolidierung episodischer Gedächtnisinhalte auf. Diese Störung hat zum einen eine anterograde Amnesie zur Folge, d.h. die Lernfähigkeit ist reduziert oder –im schweren Delir– aufgehoben, zum anderen führt sie zu einer amnestischen Lücke für die Zeit des Delirs, d.h. während des Delirs Erlebtes oder Erlerntes wieder danach nicht mehr erinnert.

## **2.1.4 Untersuchungsverfahren zum Delir**

### **2.1.4.1 Das EEG im Delir**

Die Veränderungen des EEG im Delir bestehen in einer Abnahme der Aktivität des physiologischen okzipitalen Alpha-Rhythmus sowie in einem Anstieg pathologischer Delta- und Theta-Aktivität im Wachzustand (Romano und Engel, 1944; Engel und Romano, 1944; Laidlaw und Read, 1961; Obrecht et al., 1979). Im quantitativen EEG (FFT) findet sich eine globale Verlangsamung des EEG, die mit einem Anstieg der slow-wave-Power (Leistung langsamer Wellen der Delta- und Theta-Frequenz [ $V^2/Hz$ ]), einer Abnahme der okzipitalen Alpha-Power sowie einer damit verbundene Zunahme des slow-wave-Index (Verhältnis der nieder- zur hochfrequenten EEG-Aktivität) einhergeht (Koponen et al., 1989; Leuchter und Jacobson, 1991; Jacobson et al., 1993a+b). In einem milden Delir wird lediglich eine Verlangsamung des okzipitalen Grundrhythmus beobachtet. Mit fortschreitender Schwere der Symptomatik des Delirs wird das EEG zunehmend von Theta- und Delta-Wellen geprägt, bis in einem Zustand tiefer Bewußtlosigkeit das EEG von Delta-Wellen hoher Amplitude dominiert wird. Das EEG scheint daher für eine Verlaufsuntersuchung des Delirs geeignet zu sein (Koponen et al., 1989).

Die genannten EEG-Veränderungen sind typisch für Delire jeglicher Genese, mit Ausnahme des Entzugsdelirs bei Barbiturat- oder Alkoholabhängigkeit. Der EEG-Befund dieser

Entzugsdelire weist eine Verminderung der Amplitude sowie eine hochfrequente Beta-Aktivität auf. Dies wird durch adrenerge Stimulation im Rahmen entzugsbedingter Reboundphänomene erklärt (vgl. Rommelspacher et al., 1991), wohingegen Delire anderer Genese auf eine anticholinerge Stimulation oder eine Schädigung cholinergischer Neurone zurückgeführt werden (s. Kap. 2.1.2).

Das Ausmaß der kognitiven Störung und der Bewußtseinsstörung im Delir scheint unabhängig von der Genese mit dem Grad der EEG-Verlangsamung zu korrelieren. Jacobson et al. (1993b) und Koponen et al. (1989) fanden einen solchen Zusammenhang für Delire, die u.a. bei Demenz (Multiinfarkt- und Alzheimer-Demenz) und bei metabolischen Störungen durch Elektrolytentgleisungen und Intoxikationen auftraten. Die Untersuchung eines solchen Zusammenhanges für das postiktale Delir nach EKT ist Teil des Untersuchungsgegenstandes dieser Studie.

Im Gegensatz zum Alpha-Rhythmus, dessen Ursprung bekannt ist, konnte bislang noch nicht gezeigt werden, von welchen Quellen die pathologische langsame Aktivität im Delir generiert wird. Die mögliche Lokalisation dieser Generatoren pathologischer EEG-Aktivität ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung und wird modellhaft am postiktalen Delir bei EKT durchgeführt.

#### **2.1.4.2 Bildgebende Verfahren im Delir**

In bildgebenden Untersuchungen zum Delir wird häufig von einer Veränderung des Stoffwechsels in frontalen und anterotemporalen kortikalen bzw. anterioren paralimbischen Regionen berichtet. Die Studienlage zu diesem Thema ist jedoch weder als einheitlich noch als ausreichend zu bezeichnen.

Figiel et al. (1990) fanden im MRT (Magnetresonanztomographie) bei deliranten Patienten nach EKT eine erhöhte Signalintensität in den Basalganglien und anderen subkortikalen Strukturen in der T2-Wichtung. Dies wurde als Hinweis auf perivaskuläre Dilatierung oder Ödembildung interpretiert. Die Bedeutung dieses Befundes bleibt allerdings unklar.

Die hepatische Enzephalopathie wurde wiederholt als Modell des Delirs untersucht. Übereinstimmend wird dabei in Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Untersuchungen (SPECT) von einer reduzierten kortikalen Perfusion berichtet, die rechts frontal und anterotemporal (vgl. Trzepacz, 1994) bzw. im rechten anterioren Gyrus cinguli

(ACC) am ausgeprägtesten ist (O'Carroll et al., 1991). Diese Befunde wurden von Lockwood (1998) bestätigt, der für die hepatische Enzephalopathie in einer Positronen-Emissions-Tomographie-Studie (PET) eine erniedrigte zerebrale Metabolisierungsrate für Glukose im ACC nachwies, die mit neuropsychologisch erfaßten Defiziten der Aufmerksamkeit assoziiert war. Diese Befunde zur hepatischen Enzephalopathie als Modell des Delirs sind für die Herleitung der Hypothese zur Quellenlokalisierung von Bedeutung (s. Kap. 3.2.2).

## **2.1.5 Das postiktale Delir nach Elektrokrampftherapie**

Nach dem induzierten Krampfanfall im Rahmen der EKT fallen die Patienten durch ein Delirsyndrom mit charakteristischen neuropsychologischen Defiziten auf (Daniel und Crovitz, 1986; Fink, 2000; s. Kap. 2.1.5.2 und 2.1.5.3). Neben diesen Störungen finden sich auch die für ein postiktales Delir bei EKT typischen Veränderungen des EEG (vgl. Weiner, 1980; Weiner et al., 1986a; Sackeim et al., 1996 und 2000; s. Kap. 2.1.5.4).

### **2.1.5.1 Elektrokrampftherapie**

Die EKT wurde 1938 von Cerletti und Bini in Rom vorgestellt. Sie demonstrierten die Auslösung eines generalisierten Krampfanfalles durch elektrischen Strom. Ein Krampfanfall (epileptischer Anfall) ist definiert als eine paroxysmale Funktionsstörung des Gehirns infolge exzessiver Entladungen von Neuronen. Je nach Größe der beteiligten Neuronenpopulation spricht man hierbei von fokalen oder generalisierten Anfällen, deren Entladungen sich in einem charakteristischen EEG-Muster, dem sog. spike-and-wave-Komplex, äußern. Dieser Mechanismus der synchronen, exzessiven Entladungen wird im Rahmen der EKT durch die Applikation eines Stromstoßes auf die Schläfen angestoßen. Dieser elektrische Stromfluß durch das Gehirn führt zu maximaler neuronaler Depolarisation, die sich in einem generalisierten Krampfanfall äußert.

Die EKT diente bei ihrer Einführung zur Behandlung der Schizophrenie und führte zu wesentlichen Fortschritten in der Therapie dieser Erkrankung. Das Interesse an dieser Therapieform nahm vor mit der Entdeckung der Psychopharmaka in den fünfziger Jahren ab. In den letzten Jahren jedoch erfreute sich die EKT international und auch in Deutschland mit der Entwicklung der biologischen Psychiatrie wieder zunehmender Beliebtheit und gilt bei

bestimmten Indikationen als Mittel der ersten Wahl. Zum Indikationsgebiet zählen heute vor allem therapierefraktäre, wahnhaft-depressive Depressionen, akute schizoaffektive Psychosen und anders nicht lösbare katatonen Zustände (Sauer und Lauter, 1987). Der Mechanismus der therapeutischen Wirksamkeit der EKT ist, anders als der Mechanismus der Anfallsauslösung, bislang noch ungeklärt.

Die Stimuluselektroden werden entweder bifrontotemporal (ca. 3cm kranial einer gedachten Linie zwischen äußerem Lidrand und Tragus) oder unilateral über der nichtdominanten Hemisphäre (meist sog. „d’Elia-Position“: Elektroden rechtsseitig frontotemporal und ca. 3cm paramedian entlang einer gedachten Linie zwischen Vertex und Tragus; d’Elia und Raotma, 1975) platziert. Der Krampfanfall wird durch Applikation eines Rechteckstromes mit einer Pulsbreite von bis zu 1ms und einer Frequenz von 30-70Hz bei einer Dauer von etwa 0,5-5s provoziert (Kurzpulstechnik). Die Stromstärke beträgt 900mA und die Stimulusintensität 25-500mC, u.a. in Abhängigkeit von Medikation und individueller Krampfschwelle. Die Stimulusparameter werden nach Möglichkeit so ausgewählt, daß eine Anfallsdauer von 30s oder mehr erreicht wird. Die Auslösung des generalisierten Anfalls wird üblicherweise dokumentiert durch ein einkanaliges EEG und EMG sowie durch Beobachtung der motorischen Krampfaktivität. Hierzu wird ein Arm des Patienten mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gestaut, so daß dieser Arm von Muskelrelaxantien nicht erreicht und somit nicht relaxiert wird (cuff-Technik; Fink und Johnson, 1982).

Die Anwendung einer EKT führt regelhaft zu einem postiktalen Delir sowie einer kombinierten retrograden und anterograden Amnesie.

### **2.1.5.2 Prävalenz und Psychopathologie des postiktalen Delirs**

Daniel und Crovitz (1986) formulierten erstmals die Hypothese, daß auf eine EKT delirante Zustände folgen. Sie schlossen dies aus der Befundkonstellation, die nach DSM-III besser zur Diagnose eines Delirsyndroms als zu einem amnestischen Syndrom paßte, wie es bis dahin angenommen wurde. Ein amnestisches Syndrom sei nur dann zu diagnostizieren, wenn die Gedächtnisstörungen in einem normalen Bewußtseinszustand aufträten. Dies sei jedoch im postiktalen Zustand nach EKT nicht der Fall, da bei den meisten Patienten von einer Störung des Bewußtseins auszugehen sei.

Das Auftreten eines Delirsyndroms nach EKT wird in der Literatur selten beschrieben, obwohl es regelhaft auftritt (Fink, 2000). Für das postiktale Delir sind lediglich hyperaktive Verlaufsformen sowohl nach unilateraler (dominante wie nichtdominante Hemisphäre) als auch nach bilateraler EKT beschrieben worden (Daniel et al., 1983; Leechuy et al., 1988). Die in diesen Studien untersuchten Patienten wiesen hauptsächlich Störungen des Bewußtseins (fehlende Reaktion auf verbale Aufforderungen), der Psychomotorik (Ruhelosigkeit, Agitation) sowie der Kognition (Desorientierung, Amnesie) auf.

### **2.1.5.3 Neuropsychologie des postiktalen Delirs**

Im postiktalen Delir sowie im interiktalen Zustand während eines EKT-Zyklus müssen verschiedene Gedächtnisstörungen unterschieden werden.

Im unmittelbar postiktalen Delir wird die mnestiche Störung vor allem als retrograde Amnesie sichtbar, die sich auf Ereignisse hauptsächlich kurz vor Behandlungsbeginn bezieht. Daniel et al. (1987) wiesen nach, daß Informationen, die 20-60 min vor EKT gelernt wurden, besser reproduziert werden konnten als Informationen, die bis zu 20 min vor EKT präsentiert wurden. Dieser sog. zeitliche Gradient wurde durch die Untersuchungen von Squire und Alvarez (1995) bestätigt.

Weiterhin wird auch das Vorliegen einer anterograden Amnesie deutlich, die sich auf Ereignisse nach der Behandlung bezieht und in einem Verlust der Lernfähigkeit äußert (Dornbush und Williams, 1974; Squire, 1986). Interiktal, d.h. nach Abklingen des postiktalen Delirs, persistieren kognitiv-mnestiche Defizite in Form von Orientierungs- und Gedächtnisstörungen (Sackeim, 1992). Es folgt daraus, daß für den Zeitraum der EKT-Serie sowie für einen gewissen Zeitraum vorher und nachher eine amnestische Lücke besteht, d.h., daß Informationen, die in diesem Zeitraum aufgenommen wurden, z.T. nicht mehr abgerufen werden können (Squire, 1986).

Das Ausmaß dieser Gedächtnisstörungen ist abhängig von der Elektrodenpositionierung und der Stimulusform: nach bilateraler Stimulation wird von schwerwiegenderen Störungen berichtet als nach nicht-dominanter unilateraler EKT, ebenso scheint ein sinusförmiger Strom mit größeren Defiziten einherzugehen als mehrere Kurzpulse (Squire, 1986; Weiner et al., 1986b; Sackeim et al., 1986 und 2000b; McCall et al., 2000). Zudem weist die Wirkung der EKT auf das Gedächtnis einen kumulativen Effekt auf: mit steigender Anzahl der

Behandlungen sind deutliche Verschlechterungen der antero- und der retrograden Mnestik zu beobachten (Taylor et al., 1982; Squire, 1986; Hasse-Sander et al., 1998). In der vorliegenden Studie wird der postiktale Zustand nach der 6. EKT-Sitzung untersucht, da zu diesem Zeitpunkt bereits deutliche EKT-induzierte mnestiche Störungen zu erwarten sind.

Die Dauer dieser Amnesien wird in der Regel mit bis zu 6 Monaten angegeben (Squire und Chace, 1975), wobei längere und auch permanente, v.a. autobiographische, Störungen des Gedächtnisses nicht ausgeschlossen werden können (Taylor et al., 1982; Squire, 1986).

Den Störungen des expliziten oder deklarativen Gedächtnisses steht kein signifikanter Effekt auf das implizite oder prozedurale Gedächtnis (Erinnerung an Fertigkeiten, erworben z.B. durch Prägung oder Konditionierung) gegenüber (Vakil et al., 2000).

#### **2.1.5.4 EEG-Veränderungen nach EKT**

Das Erscheinungsbild des EEG wird durch die EKT massiv verändert, da sowohl durch die Applikation elektrischen Stromes als auch durch den induzierten Krampfanfall die reguläre Hirnaktivität unterbrochen wird. Bei den EEG-Veränderungen nach EKT muß zwischen dem unmittelbar postiktalen EEG bis zu einigen Stunden nach EKT und dem interiktalen EEG im verbleibenden Zeitraum zwischen zwei EKT-Sitzungen innerhalb einer EKT-Serie unterschieden werden.

Die frühesten repräsentativen Untersuchungen zum postiktalen EEG (Pacella et al., 1942; Roth, 1951) belegten eine direkt postiktal auftretende Suppression des EEG („electrical silence“), die nach ca. 1min mit dem Auftreten pathologischer langsamer EEG-Aktivität endete. Diese Befunde wurden in nachfolgenden Studien mit der Einführung der quantitativen EEG-Analyse von Silfverskiöld präzisiert, die eine bilateral symmetrische Erhöhung der Leistung im Delta- und Theta-Band nachwies, die präzentral etwas ausgeprägter zu sein schien als postzentral (Rosén und Silfverskiöld, 1987; Silfverskiöld et al., 1987a).

Im Zusammenhang mit der Prämedikation wurde ein Atropineffekt auf die postiktale EEG-Verlangsamung diskutiert. In einer Studie von Johnson et al. (1969) wurde diese Vermutung jedoch widerlegt, da bei einer i.m.-Injektion von 5mg Atropin kein signifikanter Effekt auf das EEG nachgewiesen werden konnte.

Frühe Untersuchungen zum interiktalen EEG während einer EKT-Serie belegten vornehmlich eine frontal betonte Zunahme der Delta- und Theta-Aktivität (Mosovich und Katzenellbogen,

1948; Johnson et al., 1960). Eine der ersten Untersuchungen zum interiktalen EEG anhand quantitativer Analysen führte die EEG-Verlangsamung fast ausschließlich auf einen Anstieg der Delta-Aktivität mit nur geringfügigen, nicht signifikanten Beiträgen aus dem Theta-Bereich zurück (Volavka et al., 1972). Aktuellere quantitative EEG-Untersuchungen belegen hingegen einen signifikanten Anstieg der interiktalen EEG-Aktivität sowohl in der Delta- als auch in der Theta-Frequenz. Weiner et al. (1986a) fanden Anstiege frontaler Delta- und zentraler Theta-Power. Sackeim et al. (1996) fand für das interiktale EEG bei Serien bilateraler EKT eine erhöhte Theta-Power in frontalen Regionen sowie eine erhöhte Delta-Power in frontalen und temporalen Regionen.

Die interiktalen EEG-Veränderungen sind abhängig vom Alter der Patienten, vom Baseline-EEG vor Behandlungsbeginn sowie von den Behandlungsparametern. Die Veränderungen im EEG werden v.a. durch die Auswahl der Elektrodenplatzierung (bilateral vs. unilateral) entscheidend beeinflusst: bei bilateraler Stimulation ist die diffuse Verlangsamung linkshemisphärisch, bei einseitiger Stimulation jedoch vornehmlich über der ipsilateralen Hemisphäre betont (Sutherland, 1969; Abrams et al., 1987; Sackeim et al., 1996). Diese Asymmetrie der EEG-Verlangsamung findet sich in ihrer stärksten Ausprägung in frontalen (Weiner et al., 1986a) bzw. frontotemporalen Regionen (Sackeim et al., 1996). Volavka et al. (1972) konnten bereits zeigen, daß diese Asymmetrie altersabhängig ist: linkshemisphärisch akzentuierte Verlangsamungen wurden in dieser Studie mit zunehmendem Alter der Patienten häufiger gefunden. Diese Beobachtung wird jedoch relativiert durch die Ergebnisse von Helmchen et al. (1967), die nach Untersuchung von 1062 EEG ohne vorhergehende EKT ebenfalls eine ansteigende Inzidenz linkshemisphärischer EEG-Verlangsamungen im Alter feststellten.

Klotz (1955) fand einen Monat nach Abschluß einer EKT-Serie signifikante Veränderungen des EEG bei 13% seiner Patienten, bei 1% lagen diese Veränderungen auch nach Ablauf eines Jahres noch vor. Andere Studien hingegen zeigten einen Rückgang der Verlangsamung bis auf Baseline-Niveau innerhalb von 30 Tagen (Roth, 1951). Man geht heute davon aus, daß sich das EEG bei dem Großteil der Patienten innerhalb von 3 Monaten nach einer EKT-Serie auf Baseline-Niveau normalisiert. Von einem ähnlichen Verlauf der EEG-Veränderungen wird auch im Zusammenhang mit chemisch induzierten Krampfanfällen berichtet (vgl. Weiner, 1980).

## **2.2 QUELLENLOKALISATION DES EEG**

Da die Quellenanalyse des EEG als zentrale Methode der vorliegenden Studie keineswegs trivial ist, werden in diesem Kapitel die Grundlagen des EEG (s. Kap. 2.2.1) sowie der quantitativen EEG-Analyse (s. Kap. 2.2.2) und der ebenfalls quantitativen, d.h. auf einer FFT beruhenden, LORETA-Analyse (s. Kap. 2.2.3) beschrieben.

### **2.2.1 Das EEG**

Das EEG wurde von Hans Berger (1929) entwickelt und ist bis heute eine Standardmethode bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Hirn und Verhalten beim Menschen. Neuronale Aktivität ist gleichbedeutend mit elektrischer Aktivität, die durch verschiedene Potentiale, wie Ruhe- oder Aktionspotential, repräsentiert wird. Diese Potentiale entstehen durch Veränderung der elektrischen Spannung, die durch das EEG an der Schädeloberfläche gemessen wird. Die Potentialschwankungen werden dabei in Mikrovolt [ $\mu\text{V}$ ] gemessen und gegen die Zeit aufgetragen. Durch diese zeitliche Korrelation erlaubt die EEG-Messung eine dynamische Verlaufsbeobachtung der Gehirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung.

Die Potentialschwankungen werden durch auf der Schädeloberfläche verteilte Elektroden registriert. Mit der Einführung des internationalen 10/20-Systems (Jasper, 1958) wurden die Positionen der Ableitungselektroden normiert. Die Strecken zwischen Nasion und Inion sowie zwischen linkem und rechtem präaurikulären Punkt werden dabei in Abschnitte zu 10 bzw. 20% der Gesamtstrecke unterteilt. Die Variabilität der Schädelgrößen wird durch diese Positionierung der Elektroden zueinander angemessen berücksichtigt.

Die Zugehörigkeit zu einem EEG-Typ wird durch die Grundaktivität über den okzipitalen Arealen und über den dorsalen Temporallappenregionen bei Ableitung mit geschlossenen Augen definiert. Die verschiedenen Frequenzen der Grundaktivität werden in 4 Frequenzbereiche unterteilt. Nach der Einteilung der Normvarianten von Kubicki und Höller (1980) findet sich ein Alpha-Grundrhythmus (8-12,5Hz) bei 86% der Bevölkerung, ein Beta-Rhythmus (13-30Hz) bei 7,2% und ein Theta-Rhythmus (4-7,5Hz) bei 5,6%. Ein Delta-Grundrhythmus (0,5-3,5Hz) ist mit einem Anteil von ca. 1,2% der Bevölkerung selten.

### 2.2.1.1 Potentialgenese und Synchronisierung

Die abgeleiteten Potentialschwankungen beruhen auf postsynaptischen Potentialen (PSP) der Pyramidenzellen. Diese Zellen sind über den gesamten Kortex verteilt und stehen senkrecht zur Kortexoberfläche, wobei sich die Dendriten in den oberflächlichen Schichten I und II, die Somata in den tiefer gelegenen Schichten III-VI befinden. Verschiedene Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um auf dem Skalp meßbare Potentialschwankungen registrieren zu können.

Zunächst muß eine hinreichend große Population von Pyramidenzellen erregt werden. Die Aktivität eines einzelnen Neurons oder einzelner PSP läßt sich nicht an der Schädeloberfläche ableiten. Lopes da Silva (1993) geht von  $10^4$ - $10^7$  gleichsinnig oszillierenden Nervenzellen aus, die benötigt werden, um eine meßbare Potentialschwankung auszulösen. Die hierzu notwendige Synchronisierung der Zellaktivitäten wird über thalamokortikale Afferenzen gewährleistet (Steriade et al., 1990).

Weiterhin müssen die einzelnen elektrischen Felder die gleiche vektorielle Orientierung besitzen, um sich entsprechend der linearen Überlagerung elektromagnetischer Felder zu einem Gesamtfeld aufsummieren zu können. Dies wird durch die spezielle Zytoarchitektonik des Kortex mit einer gleichförmigen Anordnung der Pyramidenzellen senkrecht zu Kortexoberfläche erreicht.

Die Verteilung der Feldpotentiale in der Hirnrinde wird theoretisch am besten mit einer sog. Dipolstruktur beschrieben. Die Pyramidenzellschichten müssen also zuletzt wie ein elektrischer Dipol mit einander entgegengesetzten Ladungspolungen zwischen oberen und unteren Zellstrukturen wirken. Dies ist der Fall, wenn die apikalen Dendriten der Pyramidenzellen durch thalamokortikale Afferenzen oder intrakortikale Kommissuren- und Assoziationsfasern depolarisiert werden. Bei der Depolarisation kommt es zu einem  $\text{Na}^+$ -Einstrom durch die Dendritenmembran. Diese Verschiebung elektrischer Ladung führt zu Spannungsgradienten über und entlang der Membran. Im Extrazellularraum (EZR) entsteht durch den Kationenwegstrom eine negative Partialladung, während sich intrazellulär am Ort der Depolarisation eine positive Partialladung findet. Die positiven Ladungsträger strömen nun im elektrischen Feld entlang der Gradienten jeweils zum Ort geringerer positiver Ladungsdichte. Da sich der Strom intrazellulär vom Ort der Depolarisation zu Regionen höherer Polarisation (= negativere Ladungsdichte), also zum Soma, bewegt, resultiert ein

abwärtsgerichteter Stromfluß. Im EZR wandern die Kationen in Richtung der Depolarisation, die Ausrichtung des Stromflusses ist also umgekehrt. Damit besitzt die erregte Schicht der Pyramidenzellen die für die Registrierung der Feldpotentiale erforderliche Dipolstruktur.

### **2.2.2 FFT: Frequenzanalyse des EEG**

Die Fast Fourier Transformation (FFT) dient der Darstellung der einzelnen Frequenzanteile im EEG. Der französische Mathematiker und Physiker Jean Baptist Baron De Fourier veröffentlichte 1822 seine Arbeiten zur Wärmeleitung. Darin beschrieb er die Darstellung eines Signals, dessen Amplituden eine Funktion der Zeit sind, als eine Funktion der Frequenz mit dem Ergebnis eines diskreten Spektrums (Linienpektrum). Dieses Verfahren wird nach dem Begründer „Diskrete Fourier Transformation“ genannt und beruht auf einer Zerlegung eines periodischen oder nichtperiodischen wellenförmigen Signals in einzelne sinusförmige Schwingungen bestimmter Frequenz, Amplitude und Phasenlage.

Diese Charakteristika definieren das Erscheinungsbild eines wellenförmigen Signals, also auch das eines EEG-Musters. Diese Umrechnung eines wellenförmigen Signals findet daher in der EEG-Auswertung eine breite Anwendung. Für die in einem Signal vorhandenen Frequenzen müssen Amplitude und Phasenlage ermittelt werden, um eine fehlerfreie Analyse des ursprünglichen Signals zu gewährleisten. Dies wird durch die Aufteilung der Einzelschwingungen in je eine Sinus- und Kosinuskomponente erreicht. Sinusförmige Wellen gleicher Frequenz und einer Phasendifferenz von  $90^\circ$  entsprechen einer Sinus- und Kosinuswelle gleicher Frequenz. Hält man nun die Phasendifferenz mit  $90^\circ$  konstant, lassen sich durch Variation der Amplituden beider Komponenten Amplitude und Phase der resultierenden Sinusschwingung eindeutig bestimmen (vgl. Bauer, 1984). Das Ergebnis, das Leistungs- oder Frequenzspektrum, ist eine Darstellungsform, welche die Änderung der elektrischen Spannung bei einzelnen Frequenzen wiedergibt. Umgekehrt läßt sich das ursprüngliche Signal bei bekannter Amplitude und Phasenlage aus der Summe der einzelnen Sinusschwingungen wieder herstellen (inverse Fouriertransformation).

Die Fast Fourier Transformation ist ein von Cooley und Tukey (1965) entwickelter Algorithmus, der im Gegensatz zur Diskreten Fourier Transformation die Anzahl  $N$  der diskreten Werte auf Zweierpotenzen beschränkt ( $N= 2^x$ ). Durch die erzielte Reduktion der

Rechenoperationen können komplexe, nichtperiodische Signale, die in digitaler Form vorliegen, innerhalb kürzester Zeit in Form kontinuierlicher Spektren dargestellt werden.

Die Signalstärke ergibt sich aus einer Quadrierung der EEG-Amplituden und wird mit der Grundeinheit [ $V^2$ ] beschrieben. Indem die Signalstärke für die einzelnen Frequenzanteile berechnet wird, erhält man im Leistungsspektrum des EEG die Verteilung der quadrierten EEG-Amplituden für einen bestimmten Frequenzausschnitt mit der Einheit [ $V^2/Hz$ ].

Die Darstellung der FFT erfolgt entweder als Anteil der jeweiligen Frequenzbänder an der Zusammensetzung des Signals (relative Power [%]) oder als Leistung der jeweiligen Frequenzen (absolute Power [ $V^2/Hz$ ]). Diese Berechnung erfolgt für einzelne Elektroden, sodaß relative und absolute Power einzelner Frequenzen in räumlicher Abhängigkeit dargestellt werden können.

### **2.2.3 LORETA: Quellenanalyse des EEG**

Das vor kurzem entwickelte Verfahren der LORETA (Pascual-Marqui und Michel 1994; Pascual-Marqui et al., 1994) wird angewendet, um die dreidimensionale Verteilung der kortikalen Stromstärke zu berechnen. Hierdurch können mögliche Generatoren der dem EEG zugrundeliegenden elektrischen Hirnaktivität identifiziert werden.

#### **2.2.3.1 Gewichtete Minimum-Norm-Lösung des inversen Quellenproblems**

Ein auf dem Skalp gemessenes elektrisches oder magnetisches Feld ist die Folge einer bestimmten Konfiguration elektromagnetisch aktiver Kortextareale. Für jedes EEG- bzw. MEG-Muster ist jedoch eine Vielzahl verschiedener Anordnungen kortikaler Generatoren denkbar, die exakt dasselbe extrakranielle Verteilungsmuster elektrischer Potentiale und magnetischer Felder produzieren können. Bei der Errechnung der dem EEG und MEG zugrundeliegenden kortikalen Aktivität besteht daher die Schwierigkeit darin, aus den mathematisch möglichen Quellenverteilungen die physiologische Quellenanordnung zu wählen. Eine zwingende Lösung dieses bioelektromagnetischen inversen Quellenproblems existiert bislang nicht (Greenblatt, 1994; Koles, 1998).

Aufgrund der Unmöglichkeit, dieses Problem eindeutig zu lösen, muß eine Quellenlokalisation mit bestimmten einschränkenden Bedingungen operieren, die eine

Reduktion der Anzahl mathematischer Lösungen ermöglichen. In vielen Fällen, wie beispielsweise bei sog. „diskreten Lösungen“ des inversen Problems (z.B. Brain Electrical Source Analysis, BESA; Scherg und Berg, 1991), muß die Anzahl der aktiven Quellen geschätzt werden. Eine solche Schätzung ist jedoch ohne Kenntnisse der zugrundeliegenden Funktion einzelner Kortexareale nicht möglich. Die Minimum-Norm-Lösungen unterscheiden sich dadurch, daß anatomische, physiologische und mathematische einschränkende Bedingungen bereits berücksichtigt sind. Das Prinzip der Minimum Norm besteht in der Annahme, daß unter den möglichen Quellenanordnungen diejenige Verteilung ausgewählt wird, deren intrinsische Energie am niedrigsten ist. Unter intrinsischer Energie wird hier eine minimale intrazerebrale Stromdichte verstanden (vgl. Koles, 1998). Für eine repräsentative Skalierung der Stromdichte wird eine Gewichtung der inversen Lösung nach der Minimum Norm benötigt. Da die Elektrodensensitivität mit zunehmender intrazerebraler Tiefe der Quellen linear abnimmt, ist die errechnete Stromdichte um so höher, je exzentrischer die generierende Quelle liegt. Um diesen Bias zu reduzieren, werden die Stromdichtewerte nach der Exzentrizität der korrespondierenden Voxel gewichtet (vgl. Koles, 1998).

Die Minimierung der Lösungsmöglichkeiten des inversen Problems durch LORETA beruht auf der neurophysiologischen Annahme, daß benachbarte Neuronenpopulationen eine maximal synchrone Aktivität zeigen (Bland, 1986; Llinás, 1988; Steriade et al., 1990). Aus allen potentiellen Quellenanordnungen wird diejenige mit der homogensten, d.h. der Annahme einer synchronen Aktivität möglichst entsprechenden, Verteilung ausgewählt („smoothing“; Pascual-Marqui und Michel, 1994). Die zugrundeliegenden Berechnungen beruhen auf der Minimierung des sog. „Laplace’schen Operators“, welcher auch die Grundlage für die Laplace-Referenz des EEG bildet. Bei dieser Referenz wird eine Elektrode gegen den Mittelwert der benachbarten Elektroden abgeleitet, um so eine höhere Sensitivität für lokal begrenzte elektromagnetische Signale zu erzeugen. In Analogie dazu wird im Rahmen der inversen Lösung durch LORETA aus allen möglichen Quellenanordnungen diejenige ausgewählt, die den Unterschied zwischen den Stromdichtewerten eines Voxels und dem Mittelwert der benachbarten Voxel auf ein Minimum reduziert (Pascual-Marqui et al., 1994; Mosher und George, 1994; Pascual-Marqui, 1999). Eine maximale Homogenität (smoothing) durch Laplace’sche Minimierung zu erzeugen, ist ein in der Signalverarbeitung übliches Verfahren (Titterton, 1985).

Der dabei in Kauf genommene Nachteil ist ein Verlust in der räumlichen Auflösung, da LORETA aufgrund ihres Algorithmus die Lokalisation einer Quelle ausschließlich unter der Bedingung einer maximal homogenen Stromstärkeverteilung errechnen kann. Ebenso wie die Ableitung eines EEG gegen die Laplace-Referenz lokal begrenzte elektromagnetische Signale zu verstärken vermag, wird der Kontrast zwischen benachbarten Voxeln durch Minimierung des Laplace-Operators minimiert. Eine inhomogene Verteilung der Stromdichte, z. B. ein einzelner Dipol, wird auf diese Weise zwar möglichst korrekt lokalisiert, jedoch unscharf dargestellt, während eine homogene Verteilung, die an sich schon „unscharf“ ist, räumlich realistisch wiedergegeben wird.

Die räumliche Auflösung von LORETA, d.h. die Seitenlänge eines Voxels, beträgt 7mm. Zur Zweipunkt-Diskriminierung konnte in einer Simulation nachgewiesen werden, daß zwei Dipole korrekt lokalisiert und getrennt voneinander dargestellt werden, wenn sie einen Abstand von mindestens 3,1cm haben (Pascual-Marqui et al., 1994); bei einem Abstand von 1,5cm wurde die Auflösungsfähigkeit des Programms überschritten, die Dipole wurden als Einzelquelle dargestellt.

Um eine exakte Quellenlokalisierung durch LORETA zu ermöglichen, sind nach Untersuchungen von Spinelli et al. (1997) mindestens 19 über die Schädeloberfläche verteilte EEG-Elektroden notwendig.

### **2.2.3.2 Definition des Lösungsraumes**

Die zugrundeliegenden Berechnungen werden an einem idealisierten, runden Schädelmodell mit einem Radius von 78mm durchgeführt. Das Kopfmodell besteht aus 3 Schalen, welche die unterschiedlichen Leitfähigkeiten der Kopfhaut, des Schädelknochens und der intrakraniellen Medien, v.a. des Liquors, repräsentieren und eine gute Annäherung an anatomische und elektrophysiologische Gegebenheiten darstellen. Der Radius des äußeren Kortex, also der innere Radius der innersten der drei Schalen, wird mit 86% des äußeren Schädelradius definiert. Die neuroanatomischen Daten dieses Kopfmodells basieren auf einer MRT-Version des Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) vom Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute, und bilden den sog. Talairach-Raum (Darstellungsraum des vorliegenden Schädelmodells). Die Umrechnung zwischen idealisierter und realer Schädelgeometrie folgt der Studie von Towle et al. (1993).

Voxel (Schnittpunkte der Parallelen der Achsen X, Y und Z im dreidimensionalen Auflösungsraum) werden als zur grauen Substanz gehörig definiert, wenn die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören, höher als 33% ist und höher als die Wahrscheinlichkeit, weiße Substanz oder Liquor zu sein. Bei den Berechnungen werden von diesen Voxeln nur diejenigen berücksichtigt, die nach dem Talairach Atlas Teile des Kortex oder des Hippokampus sind. Die Darstellung der Stromdichtemaxima ist somit beschränkt auf die kortikale graue Substanz und den Hippokampus im Talairach-Raum des Schädelmodells. Unter diesen Bedingungen werden von insgesamt 8500 über das Volumen des gesamten Gehirns verteilten Voxeln (Schnittebenen: Transversalachse X= 20; Sagittalachse Y= 25; Longitudinalachse Z= 17) 2394 darstellbare Voxel definiert (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999), entsprechend einem Verhältnis grauer zu weißer Substanz von etwa 1: 3,5.

Die entstehenden Bilder werden nach der Stromstärke in Ampère [A] aufgelöst, dargestellte Herde entsprechen somit Stromstärkemaxima. Ausgehend von der an der Schädeloberfläche abgegriffenen Potentialverteilung wird die zugrundeliegende vektorielle Verteilung der kortikalen elektrischen Aktivität, d.h. die Stromdichte [ $\mu\text{A}/\text{mm}^3$ ], für die einzelnen Frequenzbänder basierend auf einer FFT errechnet.