

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

Sektion für Neurophysiologie

Leiter: Professor Dr. M. Bartels

**Messung von kortikalen
Hirndurchblutungsänderungen
unter kognitiver Stimulation
bei Depressiven und gesunden Personen
mittels Nahinfrarot-Spektroskopie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Burkhard Ludescher**

**aus
Tübingen**

2002

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bartels

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Grodd

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Abkürzungen	5
3	Einleitung und Fragestellung.....	7
3.1	Anatomie des Frontallappens	7
3.2	Funktionen des Frontallappens und Asymmetrie	7
3.3	Auswirkungen von Schädigungen im Bereich des Frontallappens.....	8
3.4	Neurovaskuläre Kopplung.....	10
3.5	Nahinfrarot-Spektroskopie	10
3.6	Messmethoden des Hirnstoffwechsels.....	11
3.7	Änderungen des Hirnstoffwechsels im Frontallappen in der depressiven Episode	13
3.8	Diagnose der Depression.....	14
3.9	NIRS bei Depressiven.....	14
3.10	Fragestellungen.....	16
4	Material und Methodik.....	17
4.1	Physikalische Grundlagen der Nahinfrarot-Spektroskopie	17
4.1.1	Allgemeines	17
4.1.2	Absorbierende Stoffe (Chromophoren) im biologischen Gewebe	19
4.1.2.1	Wasser	20
4.1.2.2	Lipide.....	20
4.1.2.3	Oberflächliche Gewebe	20
4.1.2.4	Hämoglobin	21
4.1.2.5	Cytochromoxidase C a/a3	21
4.1.3	Streuung des Lichts - modifiziertes Lambert-Beer-Gesetz.....	22
4.1.4	Messung des "Differential Path Length Factors"	25
4.2	Ten-Twenty-System.....	26
4.3	Geräte- und Materialliste.....	27
4.3.1	Polygraphie:.....	27
4.3.1.1	Hardware:.....	27
4.3.1.2	Software:	27
4.3.2	NIRS:	28
4.3.2.1	Hardware:.....	28
4.3.2.2	Software:	28
4.3.3	Sonstiges:	28
4.4	Funktionsprinzip unserer Versuchsanordnung.....	29
4.5	Patienten.....	32
4.6	Probanden	35
4.7	Ablauf einer NIRS-Messung.....	36

4.8	Auswertung der Zeichenleistung bei der Mirror Drawing Task (MDT)	40
4.9	Verarbeitung der NIRS-Daten	43
4.10	Polygraphie	45
5	Ergebnisse	46
5.1	Auswertung der Pulsdaten	46
5.2	Kognitive Leistungen	47
5.3	Auswertung der NIRS-Daten	49
5.3.1	Mittelwertvergleiche der Intensitäten	49
5.3.2	Bildung des Differenzenquotienten	54
5.3.3	Zusammenhänge zwischen den Durchblutungsdaten und der kognitiven Aktivierung	55
5.3.4	Dynamik der NIRS Daten	60
5.3.4.1	Auswertung der Koeffizienten b mittels ANOVA'S	71
5.3.4.1.1	Altersunterschiede	71
5.3.4.1.2	Unterschiede zwischen Depressiven und Probanden	72
5.3.4.2	Korrelationen der Koeffizienten b mit dem Alter und der kognitiven Leistung	74
5.3.4.3	Analyse mittels multivariater Varianzanalyse	77
6	Diskussion	87
6.1	Ergebnisse der Studie	87
6.1.1	Unterschiede bei der kognitiven Leistung	87
6.1.2	Zusammenhänge der kognitiven Leistung und des Alters mit den Konzentrationsänderungen der Chromophoren	87
6.1.3	Dynamische Effekte der Durchblutungsdaten	91
6.1.4	Datenreduktion durch Kurvenanpassung	92
6.1.5	Multivariate Varianzanalyse	93
6.1.6	Zwischenhemisphärische Seitenunterschiede	93
6.1.7	NIRS bildet kortikale Vorgänge ab	95
6.1.8	Unterschiede im Pulsverhalten	95
6.2	Vor- und Nachteile der Nahinfrarot-Spektroskopie	96
7	Zusammenfassung	98
8	Anhang: Tabellen	100
9	Literaturverzeichnis	109
10	Danksagung	119
11	Lebenslauf	120

2 Abkürzungen

AU	“künstliche Einheit” (engl. „arbitrary unit“)
BDI	Beck’sches Depressionsinventar
BOLD	engl. “blood oxigenation level dependent”
Cyt	Cytochromoxidase
DPF	ebgl. „differential path length factor“
DSM	diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EDRF	engl. ”endothelial derived relaxing factor”
EEG	Elektroencephalogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
HbCO	Karboxyhämoglobin
HbO	oxygeniertes Hämoglobin
HbR	reduziertes Hämoglobin
HbT	Gesamthämoglobin (Summe aus HbO und HbT)
Hi	Hemoglobin
ICD	engl. “international classification of deseases”
MDT	Spiegel-Zeichenaufgabe (engl. “mirror-drawing-task”)
MDT1	Zeichnen mit der rechten Hand unter direkter Sicht
MDT2	Zeichnen mit der rechten Hand unter indirekter Sicht durch Spiegel Zeichnen mit der rechten Hand unter direkter Sicht
MDT3	Zeichnen mit der linken Hand unter indirekter Sicht durch Spiegel
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
pCO ₂	Partialdruck von Kohlendioxid
PET	Positronenemissionstomographie
(r)CBF	(regionaler) zerebraler Blutfluß (engl. “regional cerebral blood flow”)

(r)CBV	(regionales) zerebrales Blutvolumen (engl. "regional cerebral blood volume")
Rechn	Kopfrechenaufgabe
ROI	engl. "region of interest", Messregion, auf die sich Auswertungen in bildgebenden Verfahren beziehen
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SSRI	engl. "selective serotonin reuptake inhibitors"
SPECT	engl. "Single-Photon-Emissionscomputertomographie"
UKPP	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen

3 Einleitung und Fragestellung

3.1 Anatomie des Frontallappens

Der Frontallappen wird anatomisch in sechs abgegrenzte Anteile unterteilt: der primär motorische Kortex (Areal 4 nach Broca), der prämotorische Kortex (Areal 6 nach Broca), der supplementär motorische Kortex (M II, bzw. Areal 4 und 6 nach Broca), das Broca-Areal, der mediale Kortex und der präfrontale Kortex, den man wiederum in einen dorsolateralen Kortex (Areale 9, 10, 44, 45 und 46 nach Broca), einen orbitofrontalen Kortex (Areale 11, 13 und 47 nach Broca) und in die frontalen Augenfelder (Teile der Areale 8 und 9 nach Broca) einteilen kann.

3.2 Funktionen des Frontallappens und Asymmetrie

Der Frontallappen gilt als der Ort der höchsten Ebene der motorischen Hierarchie. Hier sind Bewegungsmuster gespeichert, über die Bewegungen geplant und schließlich ausgeführt werden können (supplementär-motorischer Kortex → prämotorischer Kortex → primär motorischer Kortex).

Dabei besteht eine Asymmetrie, in der Hinsicht, dass Bewegungen, die mit Sprache verknüpft sind, überwiegend im linken Frontallappen und Bewegungen, bzw. non-verbale Leistungen im rechten Frontallappen lokalisiert sind. Diese Seitenunterschiede sind insbesondere bei Rechtshändern zu finden. Für den Kortex ist bezüglich der Asymmetrie ein anterior-posteriorer Gradient beschrieben. Je weiter posterior sich beispielsweise eine Läsion befindet, desto stärker tritt diese Asymmetrie bezüglich der Symptome zum Vorschein. (Kolb et al. 1993, Kapitel 13)

Die Funktion des präfrontalen Kortex lässt sich weiter spezifizieren. Die dorsolateralen Anteile sind für kognitive Leistungen wichtig, wohingegen der

medio-ventrale Anteil für den Affekt und die Motivation zuständig ist. (Davidson et al., 1999; Fuster et al., 1989, Seite 74)

3.3 Auswirkungen von Schädigungen im Bereich des Frontallappens

Bei Schädigungen des Frontallappens kann es beispielsweise zur Broca-Aphasie kommen, wenn die Störung das Areal 44 (nach Broca) betrifft. In diesem Bereich werden motorische Sprachprogramme gebildet bzw. initiiert. Es kommt zur motorischen Aphasie.

Patienten mit Frontallappenschäden leiden weiterhin unter Störungen des divergenten Denkens (im Ggs. zum konvergenten Denken). Dabei sind beispielsweise Antworten auf Ja-Nein-Fragen eher möglich, aber offene Fragen zu beantworten, bei denen es darauf ankommt abzuwägen und zu relativieren, fallen diesen Patienten schwerer (Kolb et al., 1993, Kapitel 13, Seiten 255-269). Auch geht bei Frontalhirnschädigungen die Spontaneität im Verhalten verloren, was sich auch in der Spontaneität der Gesichtsbewegungen, der Mimik, äußert. Diese Symptomatik wird als "Pseudodepression" bezeichnet. Dabei beobachtet man auch die angeführte Asymmetrie. Bei Schädigung des linken Frontallappens ist die Spontaneität der Sprache vermindert, wobei bei rechtsseitigen Schäden die Patienten meist gesprächig sind. (Davidson et al., 1999; Kolb et al., 1993, Kapitel 13, Seiten 255-269)

Frontalhirngeschädigte haben Schwierigkeiten beim assoziativen Lernen. D.h. externe Reize können nicht mehr so gut zur Modulation des eigenen Verhaltens herangezogen werden. Die Patienten können aus gemachten Fehlern nicht lernen und machen dieselben Fehler regelmäßig wieder. Sie haben Schwierigkeiten, ein rationales Handlungskonzept zur Lösung von Problemen zu entwerfen. Bei psychologischen Tests sind Orbitofrontalhirngeschädigte

meist risikofreudiger als die Kontrollpersonen. Als klassisches Beispiel sei der Fall Phineas Gage erwähnt (Damasio, 1997; Fuster, 1989, Seiten 51-82).

In bezug auf das Gedächtnis und hier speziell das Kurzzeitgedächtnis (Synonym: temporäres Gedächtnis) sind nichtverbale, visuelle Inhalte im rechten und verbale Inhalte im linken Frontallappen gespeichert (Kolb et al., 1993) (siehe auch oben).

Dies ist ein wichtiger Aspekt bei psychologischen Tests, die die Orientierung im Raum prüfen. So fand man heraus, dass bei Frontallappenläsionen die personale = egozentrisch-räumliche Orientierung, also das Wissen um die Orientierung des eigenen Körpers bzw. der eigenen Gliedmaßen im Raum gestört ist. (Im Gegensatz zur extrapersonalen = allozentrisch-räumlichen Orientierung).

Daraus resultiert, dass diese Patienten beispielsweise Schwierigkeiten beim Imitieren von Bewegungsabläufen haben.

Störungen des Langzeitgedächtnisses im Sinne einer Amnesie können z.B. bei Aneurysmablutungen oder Schlaganfallereignissen im Bereich des orbitofrontalen Kortex (Areal 13 nach Broca) vorkommen (Kolb et al., 1993).

Amnesie bei Frontalhirnstörungen ist aber nicht zwingend. Es wird in der Literatur über eine Korrelation zwischen einem Verlust cholinergischer Zellen im basalen Vorderhirn (Nucleus basalis Meynert) und einer Amnesie bzw. Demenz berichtet (Fuster, 1989, Seiten 43-44).

Als wichtige Verhaltensveränderungen wurde oben bereits das Phänomen der "Pseudodepression" erwähnt. Dieses tritt vor allem bei linksseitigen Frontalhirnläsionen auf und geht mit Symptomen wie Apathie, Gleichgültigkeit, Verlust an Initiative und sexuellem Interesse, Emotionslosigkeit und Verminderung der sprachlichen Äußerungen einher. Bei rechtsseitigen Läsionen wird im Gegensatz dazu eine sogenannte "Pseudopsychopathie" beschrieben. Diese zeigt sich in unreifem Verhalten, Mangel an Taktgefühl und Zurückhaltung, Fäkalsprache und sexueller Enthemmung (Davidson et al., 1999; Fuster, 1989; Kolb et al., 1993).

3.4 Neurovaskuläre Kopplung

Geistige Tätigkeit führt zu einer vermehrten neuronalen Aktivität in der Hirnrinde.

Diese kortikale Aktivierung wird zunächst von 1-2 Sekunden anhaltender Abnahme des oxygenierten Hämoglobins (HbO) begleitet, da der Energieverbrauch ansteigt. Unmittelbar danach dilatieren die kleinen Arteriolen des Kortex und die kapillären Blutflüsse erhöhen sich. Diese Erkenntnisse wurden am Tiermodell gewonnen (Malonek et al., 1996; Malonek et al., 1997).

Die HbO-Erhöhung im Vergleich zum reduzierten Hämoglobin (HbR) ist überproportional und übersteigt den Bedarf. Dieser Zustand wird als "Luxusperfusion" bezeichnet (Hirth et al., 1996; Hirth et al., 1997; Malonek et al. 1997).

Die Kopplung des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) und des regionalen Blutflusses (rCBF) wurde als lineare Beziehung bei Tier und Mensch nachgewiesen (Risberg et al., 1969; Roland et al., 1993).

Als Vermittler dieser Effekte werden verschiedene (Boten-) Stoffe angeführt. Stickoxid (NO) z.B. wird in Neuronen und Endothelien synthetisiert und ist wahrscheinlich mit dem "endothelial derived relaxing factor" (EDRF) identisch (Dirnagl et al., 1993).

Auch Purine (wie Adenosin, AMP, ADP, ATP), ein pH-Wert-Abfall, pCO₂ - Anstieg und ein Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration wirken vasodilatorisch (Roland et al., 1993; Okamoto et al., 1997).

3.5 Nahinfrarot-Spektroskopie

Die Technik der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) ermöglicht nicht-invasiv örtlich umschriebene Änderungen, mit neueren Methoden auch absolute Werte (Litscher et al., 1997), der Chromophoren Hämoglobin (oxygeniert und deoxygeniert) und Cytochromoxidase aa₃ im untersuchten Gewebe zu messen.

Sie kommt in verschiedener Weise zum Einsatz. In der Kinderheilkunde dient sie zur Diagnostik der Oxygenierung von Neugeborenen. Hier liegt der ganze Kopf zwischen Emitter- und Detektor-Optode (Transmissionsmodus) (Adelson et al., 1998; Buchvald et al., 1999; von Siebenthal et al., 1992; Skov et al., 1992; Meek et al., 1995; Urlsberger et al., 1998; Wickramasinghe et al., 1995). Sie dient zur Untersuchung von muskulären Erkrankungen bzw. Muskelphysiologie (van Beekvelt et al., 1999; Chance et al., 1995; Nioka et al., 1998, Nioka et al., 1998A; Terakado et al., 1999), im neurochirurgischen Bereich zur Diagnostik von zerebralen Traumata bzw. intrazerebralen Blutungen (Adelson et al., 1998; Gopinath et al., 1993; Matz et al., 1997), als Instrument in der Herz-Thorax-Chirurgie zur Kontrolle der zerebralen Sauerstoffversorgung (Baris et al., 1995; Al Rawi et al., 1999), in der Anästhesie zur Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung unter Narkose (Owen Reece et al., 1994).

Diese Beispiele belegen, dass die Nahinfrarot-Spektroskopie eine vielversprechende Möglichkeit darstellt, nicht –invasiv und schnell Änderungen der mit ihr messbaren Chromophoren, speziell Hämoglobin zu messen, auch wenn es durchaus noch mehrere Studien erfordern wird, die Ergebnisse zu standardisieren.

3.6 Messmethoden des Hirnstoffwechsels

In Kapitel 3.4 wurde gezeigt, dass eine Aktivierung der Nervenzellen in einem bestimmten Gehirnnareal mit einer Zunahme des rCBF bzw. rCBF einhergeht. Das heißt, eine Messung des Blutvolumens oder besser der Hämoglobinkonzentration, die man wiederum in oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin unterteilen kann, lässt auf die momentane Aktivierung eines untersuchten Hirnvolumens schließen. Es gibt verschiedene

aufwendige, teure und invasive apparative Methoden zur Messung dieser Parameter.

Die Änderungen des zerebralen Blutflusses in ganz bestimmten Arealen des Gehirns (engl.: regional cerebral blood flow = rCBF) lassen sich mittels PET (=Positronenemissionstomografie), fMRT (= funktionelle Magnetresonanztomografie) oder der Photonenemissionstomographie (engl.: single photon emission tomography = SPECT) messen. Diese Methoden ermöglichen örtliche Auflösungen bis in den Millimeterbereich. Nachteil von PET und SPECT ist die Applikation von radioaktiven Kontrastmitteln bzw. bei der fMRT eine relativ lange Messzeit in unbequemer Lage bei hoher Lautstärke erfordern. Die relativ hohen Kosten und die Verfügbarkeit ist zu beachten.

Im fMRI kann, nur HbR als Parameter gemessen werden, da dieses paramagnetische Eigenschaften besitzt. HbO dagegen besitzt diamagnetische Eigenschaften und kann daher nicht gemessen werden. In den Studien wird davon ausgegangen, dass ein HbR-Abfall einen Durchblutungsanstieg und damit eine Aktivierung des zu beurteilenden Gehirnabschnittes bedeutet. Doch diese Auffassung scheint nach neueren Untersuchungen fraglich, da bei NIRS-Messungen auch HbR-Anstiege mit gleichzeitigem HbO-Anstieg gefunden wurden (Sakatani et al., 1998). Dennoch verändert der Sauerstoffgehalt des Gewebes Magnetfelder derart dass sie mittels fMRI gemessen werden können. Dieser Effekt heißt BOLD- (blood oxigenation level dependent-) Effekt. Er ändert sich gegenläufig zum zerebralen Blutfluß (CBF) und damit der zerebralen Aktivierung (Davis et al., 1998; Lee et al., 1999; Hoge et al., 1999; Silva et al., 2000).

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) stellt eine nichtinvasive Technik dar, mit der lokale Änderungen der Hämoglobinkonzentration in Körpergewebe, sowie Änderungen im Oxygenierungsgrad des Hämoglobins in einem begrenzten Gewebsareal mit einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich gemessen werden kann (Jöbsis et al., 1977). Die Methode ist nicht-invasiv. Sie erlaubt beispielsweise eine Aussage über die hämodynamischen Vorgänge im Kortex

während kognitiver, motorischer oder sensorischer Aktivierung und somit Aussagen über die neuronale Aktivitätsänderung.

Es können mit geringerem Aufwand und höherer zeitlicher Auflösung als mit PET-Untersuchungen (eine Messung pro Sekunde) Änderungen im regionalen cerebralen Blutvolumen direkt bestimmt werden. Die zeitliche und räumliche Auflösung ist geringer als bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI). Diese Nachteile werden bei bestimmten Fragestellungen durch den geringeren Aufwand, die geringere Belastung für den Probanden/Patienten und die geringeren Kosten relativiert. (Villringer et al., 1997A)

3.7 Änderungen des Hirnstoffwechsels im Frontallappen in der depressiven Episode

Zahlreiche Studien, haben die Veränderungen des Hirnstoffwechsels in bestimmten Arealen des Gehirns bei Depressionen mittels SPECT oder PET untersucht. Die meisten Arbeiten zeigten, dass in der Depression der rCBF und damit der Stoffwechsel im Frontalhirn erniedrigt ist. In den meisten Studien konnte bei Depressiven eine Minderaktivierung der linken, also der dominanten Seite bzw. eine Überaktivierung der rechten Seite im Bereich des Frontallappens im allgemeinen und des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex im besonderen, gezeigt werden. Mehrmals wurde aber auch eine Minderaktivierung des anterioren Cingulums gefunden. (Amsterdam et al., 1992; Bench et al., 1992, Bench et al., 1993; Dolan et al., 1993; Dolan et al., 1994; Drevets et al., 1997; Drevets et al., 1998; Fischler et al., 1996; Galynker et al., 1998; George et al., 1993; Gonzales et al., 1995; Holthoff et al., 1998; Kennedy et al., 1997; Klemm et al., 1996; Maes et al., 1993; Thomas et al., 1993; Yazici et al., 1992).

In zwei Artikeln (Drevets et al., 1992; Mayberg et al., 1999) wurde eine den anderen Artikeln entgegenstehende Seitendifferenz gefunden.

3.8 Diagnose der Depression

Die verschiedenen Ausprägungen der depressiven Erkrankung werden derzeit nach besonderen Diagnoseschlüsseln eingeteilt, die Diagnose durch Einordnung in diese Schemata getroffen. Die Einordnung der verschiedenen Depressionsformen erfolgt nach den Kategorien: Art der Störung, Schweregrad, Krankheitsdauer und Rückfallrisiko. Die Diagnoseschlüssel sind einerseits der ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1991) und andererseits der DSM-IV der American Psychiatric Association (1994).

3.9 NIRS bei Depressiven

Okada et. al. veröffentlichten im Jahr 1996 eine Studie, in der 36 Patienten mit der Diagnose einer Major Depression im Vergleich zu 36 gesunden Probanden mittels NIRS untersucht wurden. Die rechtshändigen Personen mussten eine komplexe visomotorische Aufgabe erledigen, die "Mirror Drawing Task" (MDT), bei der ein fünfzackiger Stern unter spiegelverkehrter Sicht nachgezeichnet werden muss. Währenddessen wurden die Konzentrationen von HbO, HbR, HbT und Cyt über den beiden Brodman-Arealen 10 links und rechts mittels NIRS aufgezeichnet.

Die Konzentrationskurven wurden hierbei integriert, es wurde also die Fläche, die von den Konzentrationskurven während der MDT und der Nulllinie gebildet wurde, berechnet. Hiernach wurde ein Quotient aus der Links-minus-rechts-Differenz dividiert durch den kleineren der Werte gebildet. Diese Quotienten wurden weiter ausgewertet. Es fand eine Einteilung in "Beidseitig-Aktivierer" (Werte des Quotienten von 0 bis 0,5), "Dominant-Aktivierer" (links frontal) (bei

Werten >4) bzw. "Nicht-dominant-Aktivierer" (rechts frontal) (bei niedrigeren Werten) statt. Werte zwischen 0,5 und 4 kamen nicht vor.

Die Hälfte der Patienten zeigte eine Aktivierung der nichtdominanten rechten Hemisphäre bei dieser Gruppeneinteilung. Dieses Aktivierungsmuster wurde bei den gesunden Probanden nicht gefunden. Die anderen Patienten aktivierten beidseits. Die Patienten zeigten keine stärkere Aktivierung der dominanten Seite, wohingegen die Mehrzahl der gesunden Probanden die dominante Seite aktivierten.

Nach Besserung der depressiven Symptomatik wurde die Untersuchung bei zwei Patienten wiederholt, die vorher in die Gruppe der nicht-dominanten Seite gehörten. Sie aktivierten nun beidseits ihren Frontalkortex.

Die kognitive Leistung wurde anhand des benützten MDT-Gerätes ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der Patienten, die die nicht-dominante Hemisphäre aktivierte, signifikant schlechter abschnitt, als die Kontrollen, wohingegen sich bei der Patientengruppe, die beidseits aktivierte, keine signifikanten Unterschiede in der Leistung zu den Gesunden zeigten.

Es wurde der Schluss gezogen, dass bei gesunden, nicht-depressiven Personen zumeist die dominante Hemisphäre weniger aktiviert werden kann als bei Gesunden und dass nach Besserung der Depression sich dieser Effekt umkehrt oder zumindest nicht mehr so deutlich nachzuweisen ist. Mittels NIRS wurden Ergebnisse, die bereits vorher durch andere bildgebende Verfahren gewonnen wurden, bestätigt. Es wird weiterhin der Schluss gezogen, dass depressive Symptome von einer Hypofunktion der dominanten Hemisphäre begleitet und eventuell verursacht sind.

(Okada et al., 1996)

3.10 Fragestellungen

Aus dem bisher dargelegten ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Können mit dem 4-Kanal-NIRS-Gerät die von Okada et.al. (Okada et al., 1996) veröffentlichten Ergebnisse bestätigt werden?
Finden sich signifikante Unterschiede bei den von Okada et. al. berechneten Quotienten und damit Seitenunterschiede bei den Stoffwechselprozessen im präfrontalen Kortex bei Depressiven und gesunden Kontrollen unter kognitiver Stimulation?
2. Lassen sich durch Mittelwertvergleiche solche Unterschiede in den Konzentrationsänderungen der Chromophoren HbO vor allem präfrontal nachweisen?
3. Gibt es Unterschiede in der zeitlichen Dynamik der Konzentrationsveränderungen zwischen Depressiven und Kontrollen?

4 Material und Methodik

4.1 Physikalische Grundlagen der Nahinfrarot-Spektroskopie

4.1.1 Allgemeines

Wenn Licht ein gegebenes Medium durchquert, dann treten die Photonen der Strahlung mit dem Medium in Wechselwirkung, so dass sich ihre Eigenschaften beim Austritt aus dem Medium verändert haben.

Durch den Vergleich dieser Eigenschaften vor Eintritt und nach Austritt aus dem Medium kann man Rückschlüsse auf die Eigenschaften der Moleküle, aus denen das Medium selbst besteht, ziehen.

Die möglichen Interaktionen des Lichtes mit den Molekülen des Mediums sind folgende:

1. Absorption mit Energieabgabe an das Medium (Erwärmung des Mediums)
2. Fluoreszenz
3. Phosphoreszenz
4. Streuung
5. Phasenverschiebungen (aufgrund sich bewegender Teilchen im Medium)

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) macht sich das Prinzip der Absorption zunutze. Die Moleküle eines lichtabsorbierenden Mediums (Chromophor) absorbieren die Strahlung in Abhängigkeit von der Wellenlänge, d.h. jeder Stoff besitzt ein bestimmtes Absorptionsspektrum, das charakteristisch für eben diesen Stoff ist. Je nachdem wie groß die Konzentration eines bestimmten Chromophors in dem vom Licht durchquerten Volumen ist, um so mehr Licht wird, gemäß dem Absorptionsspektrum, absorbiert.

Der Konzentrationsmessung mittels Nahinfrarot-Spektroskopie liegt das gleiche Prinzip wie einem Photometer zugrunde,

d.h. es gilt auch hier das

Lambert-Beer-Gesetz: $A = \log(I_0/I) = \alpha \cdot c \cdot L$

mit:

- A** Extinktion bei einer bestimmten Wellenlänge (s.u.)
- I_0** Intensität des einfallenden Lichts
- I** gemessene Lichtintensität nach Schwächung durch Absorption
- α** molarer Extinktionskoeffizient des Chromophors, dieser hängt von der Wellenlänge des Lichtes ab
- c** Konzentration des Chromophors (in mol/l)
- L** Lichtweg im Medium zwischen Ein- und Austritt

In obiger Gleichung kann das Produkt $\alpha \cdot c$ auch zusammengefasst und als

Absorptionskoeffizient λ_a bezeichnet werden: $\alpha \cdot c = \lambda_a$

Man kann die Gleichung somit auch umformen in: **$A_n = \ln(I_0/I) = \lambda_a \cdot L$**

wobei **A_n** dann als "natürliche Extinktion" bezeichnet werden kann, da hier der natürliche Logarithmus gewählt wurde.

Diese Gleichung gilt zunächst für ideale Lösungen, die nur ein Chromophor enthalten und bei denen das Lösungsmittel kein Licht absorbiert. Meist befinden sich allerdings mehrere Chromophoren in der zu untersuchenden Lösung, dann berechnet sich die gesamte Extinktion entsprechend:

$$A_{\text{ges}} = [\alpha_1 \cdot c_1 + \alpha_2 \cdot c_2 + \dots + \alpha_n \cdot c_n] \cdot L$$

wobei α_{1-n} die die Extinktionskoeffizienten der einzelnen Chromophoren und c_{1-n} die einzelnen Konzentrationen sind.

Siehe Abbildung 1.

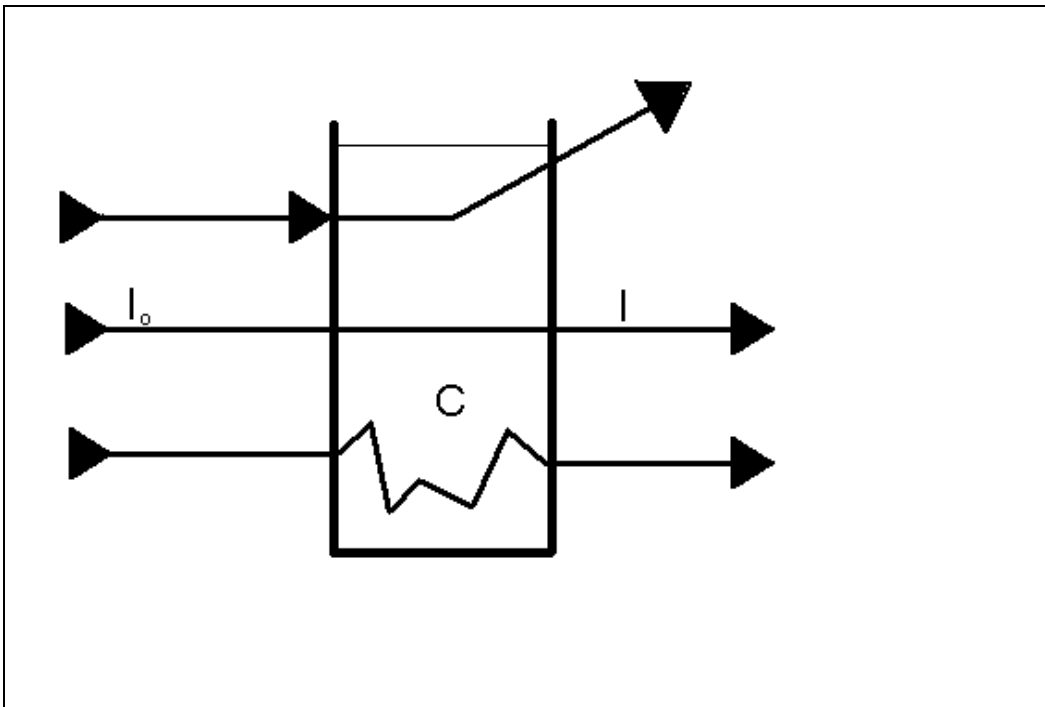


Abbildung 1: Dargestellt ist schematisch eine Küvette, in der sich ein Medium befindet. In diesem Medium sei ein Stoff mit der Konzentration c enthalten. Die Küvette wird von Licht durchquert, das durch den Küvetteninhalt unterschiedlich beeinflusst wird. Das Licht (einer bestimmten Wellenlänge) tritt mit der Intensität I_0 in die Küvette ein und tritt mit der Intensität I wieder aus (Mitte). Außerdem kann das Licht so abgelenkt werden, dass es nicht gerade durch die Küvette verläuft (oben) oder es wird mehrfach abgelenkt, gelangt aber dennoch gerade so aus der Küvette heraus, dass es durch die Messapparatur detektiert werden kann. Dabei hat sich aber der Lichtweg verlängert und ist größer als die eigentliche Breite des Mediums bzw. in diesem Fall der Küvette (unten).

4.1.2 Absorbierende Stoffe (Chromophoren) im biologischen Gewebe

Bei Nahinfrarot-Spektroskopie-Messungen des Kopfes wird das Licht durch verschiedenste Anteile des Gewebes absorbiert. Um die Aktivität der Nervenzellen in einer bestimmten Gegend der Großhirnrinde messen zu können, muss man Chromophoren betrachten, die sich parallel zu der Aktivität dieser Nervenzellen verändern. Hier ist die Durchblutungsänderung in dem entsprechenden Areal geeignet (\rightarrow neurovaskuläre Koppelung). Aber auch örtlich gebundene zelluläre und extrazelluläre Anteile des Gewebes absorbieren

Licht. Die verschiedenen lichtabsorbierenden Anteile sollen im Folgenden beschrieben werden.

4.1.2.1 Wasser

Im Bereich von 700-900 nm ist die Lichtabsorption des Wassers relativ gering. Bei Wellenlängen größer als 900 nm steigt die Absorption immer weiter an. Ein Absorptionsmaximum (Peak) befindet sich bei 970 nm. Da lebendes Gewebe ca. 80% Wasser enthält und die Eindringtiefe der Strahlung in das Gewebe möglichst groß sein sollte, bleibt aufgrund dieses Wasserspektrums nur ein "Messfenster" in einem Wellenlängenbereich von 200-900 nm. Bei klinischen Messungen kann man die Konzentration des Wassers im Gewebe als nahezu konstant ansehen (Elwell, 1995).

4.1.2.2 Lipide

Fett absorbiert Licht mit einem Spektrum ähnlich wie Wasser und kann abhängig von dem durchleuchteten Gewebe einen relativ großen Gewebsanteil ausmachen (10-40%).

4.1.2.3 Oberflächliche Gewebe

Dazu gehört die Haut mit Anhangsgebilden (Haare) und in unserem Fall auch der Knochen, sowie Muskulatur, deren Absorption in unserem Falle nicht interessiert. Diese Gruppe absorbiert viel Licht, wobei Melanin als Farbpigment der Haut (in der Epidermis vorhanden) und die Farbpigmente der Haare einen großen Einfluss haben. Da die Haut und vor allem die Muskulatur unter der Haut stark durchblutet sind, fließen die Konzentrationsänderungen der

Chromophoren der Hämoglobingruppe mit oxygeniertem Hämoglobin (HbO) und deoxygeniertem bzw. reduziertem Hämoglobin (HbR), sowie das Enzym Cytochromoxidase (Cyt) aus diesem extrazerebralen Gewebe in das Messvolumen ein. Messungen der Durchblutung der Gehirnrinde können also durch die Muskel (hier M. temporalis) und Hautdurchblutung gestört werden. Der Knochen, der sich wiederum darunter befindet, ist für elektromagnetische Strahlung, speziell die bei der Nahinfrarot-Spektroskopie zur Anwendung kommende Nahinfrarotstrahlung (800-1000 nm), recht gut durchlässig, zumal die Durchblutung unabhängig von einer mentalen Aufgabe konstant bleiben sollte.

4.1.2.4 Hämoglobin

Da die Absorptionsspektren von HbO und HbR sich unterscheiden - bei Wellenlängen $< 800\text{nm}$ ist die Absorption von HbR größer als die von HbO, bei Wellenlängen $> 800\text{nm}$ ist die Absorption von HbO größer als die von HbR, (bei 800nm ist die Absorption beider gleich) - kann man durch Nahinfrarot-Spektroskopie die unterschiedlichen Anteile von HbO und HbR sowie die Gesamtmenge (HbT) unabhängig von der Sauerstoffbeladung bestimmen. Außer den genannten können noch andere Formen des Hämoglobins im Gewebe bzw. Blut vorkommen: Karboxihämoglobin (HbCO), sein Effekt ist bei der NIRS-Messung vernachlässigbar, sowie Hemoglobin (Hi), dessen Einfluss aber ebenfalls sehr gering ist.

4.1.2.5 Cytochromoxidase C a/a3

Cytochromoxidase C a/a3 ist das letzte Enzym in der Atmungskette und ist in den Mitochondrien membranständig. Sie ist also ein ortständiges intrazelluläres

Enzym. Auch ihr Oxygenierungsgrad ändert sich mit dem Sauerstoffgehalt des Gewebes bzw. der Zellaktivität und wird mittels NIRS gemessen. (Heekeren et al., 1999; Hoshi et al., 1997A). Die stärkste Absorption findet man in einem Bereich um 830 nm.

Ein Anstieg der NIRS-Werte bedeutet ein Anstieg der Oxygenierung der Cytochromoxydase.

Bei unseren Messungen betrachteten wir folgende Chromophoren:

1. oxygeniertes Hämoglobin (HbO)
2. deoxygeniertes Hämoglobin (HbR)
3. Cytochromoxydase (Cyt)
4. gesamter Hämoglobingehalt (HbT), Summe von HbR und HbO. Dieser ist proportional zum zerebralen Blutvolumen (CBV).

4.1.3 Streuung des Lichts - modifiziertes Lambert-Beer-Gesetz

Bisher wurde nur die Lichtabsorption in einem nicht streuenden Medium betrachtet. Im Falle biologischen Gewebes hat man jedoch stark streuende Medien vorliegen, so dass die bisherigen Betrachtungen zur Messung insbesondere das Lambert-Beer'sche Gesetz, in diesem Fall nicht mehr gültig sind. Daher müssen Korrekturen vorgenommen werden, um auch im stark streuenden Fall eine adäquate Näherung für die physikalischen Verhältnisse zu erhalten. Licht wird an optischen Grenzflächen gebrochen und durch die Moleküle des durchquerten Mediums gestreut. So variiert der sog. "differentielle Weglängenfaktor" (engl. "Differential Path Length Factor" (DPF)) B (siehe unten) in Abhängigkeit der Struktur des durchquerten Gewebes (Duncan et al., 1995; Zee et al., 1992; Ferrari et al., 1992; Benaron et al., 2000).

Auch von der Wellenlänge des verwendeten Lichts hängt die Lichtschwächung ab. (Essenpreis et al., 1993).

Schließlich hat der Winkel zwischen der Emissionsoptode und der Detektionsoptode einen großen Einfluss.

Der Faktor B wird durch den Abstand dieser beiden Optoden beeinflusst, wobei er sich ab einem Abstand von 2,5 cm nicht mehr wesentlich ändert. (Zee et al., 1992; Germon et al., 1998)

Bei einem Optodenabstand von 3,5 cm wie er bei uns gewählt wurde, beträgt die maximale Eindringtiefe des Lichtes 4 cm (Sakatani et al., 1998).

Der Lichtweg ist also keineswegs linear und somit stellt die Bestimmung des Lichtweges L in der obigen Gleichung ein Problem dar.

Zur Illustration siehe folgende Abbildung.

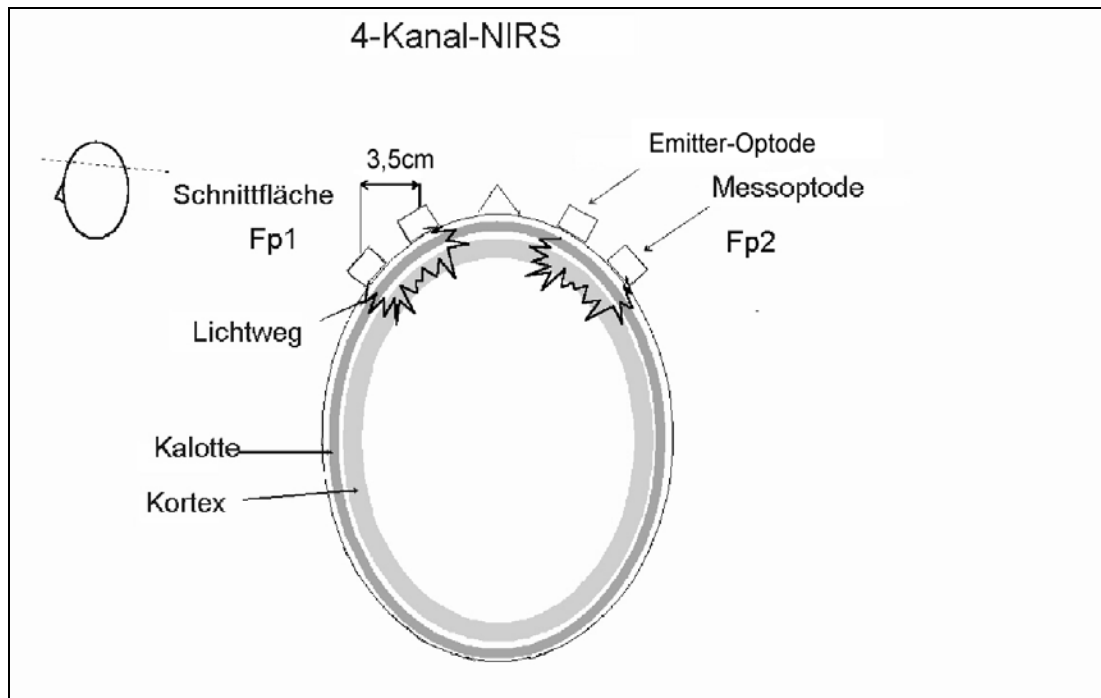


Abbildung 2: Darstellung des Lichtweges bei der NIRS-Anordnung. Dargestellt ist ein schematischer (Axial-)Schnitt durch den Kopf (siehe Schnittebene) und die präfrontalen Messpunkte. Die Optodenabstände zwischen Mess- und Emitter-Optoden betragen 3,5 cm. Dann ist die Eindringtiefe ca. 4 cm. Das Licht durchdringt dabei den Skalp, die Kalotte und dringt in den Kortex ein. Der Lichtweg verläuft nicht gerade. Näheres siehe Text.

Da die (gerade) Wegstrecke L , der geometrische Weg, nicht mehr dem wahren zurückgelegten Weg der Photonen entspricht, wird L mit dem DPF B multipliziert. Der DPF wird experimentell bestimmt.

So kommt man zu dem

modifizierten Lambert-Beer-Gesetz: $\log I_0/I = \alpha \cdot c \cdot L \cdot B + G$

mit:

- I_0 Intensität des einfallenden Lichts
- I gemessene Lichtintensität nach Schwächung durch Absorption
- α Absorptionskoeffizient des Chromophors

- c** Konzentration des Chromophors
- L** Lichtweg im Medium zwischen Ein- und Austritt
- B** DPF
- G** konstanter Schwächungskoeffizient, der von den optischen und geometrischen Eigenschaften des Gewebes abhängt

Der Wert **G** in der obigen Gleichung hängt von der Messgeometrie und der Beschaffenheit des zu messenden Mediums ab, z.B. den Streuungseigenschaften, und trägt dem Lichtverlust durch Streuung Rechnung, da ein Großteil des ausgesendeten Lichtes nicht durch die Messvorrichtung detektiert wird. Dieser Wert ist unbekannt. Dementsprechend kann man also keine absoluten Konzentrationen messen.

Da man nur Konzentrationsänderungen messen möchte und sich **G** während der Messung nicht ändert, kürzt sich bei der Berechnung der Differenz der Extinktionen und zwischen zwei verschiedenen Zeiten der Faktor **G** heraus:

$$A_1 = c_1 \cdot \alpha \cdot L \cdot B + G \quad \text{und} \quad A_2 = c_2 \cdot \alpha \cdot L \cdot B + G$$

$$\rightarrow \text{Differenz } \Delta A = A_2 - A_1 = (c_2 - c_1) \cdot \alpha \cdot L \cdot B$$

4.1.4 Messung des “Differential Path Length Factors”

Der DPF **B** kann mittels direkter Zeitmessung bestimmt werden. Der Versuchsaufbau erfordert beispielsweise einen gepulsten Laser oder eine andere gepulste Strahlungsquelle und eine genaue Stoppuhr im Femto-Sekunden-Bereich. Die Zeit wird gemessen, die der Lichtimpuls für die Durchquerung des zu untersuchenden Gewebes benötigt. So wurden für verschiedenste Gewebe Messungen des DPF vorgenommen. (Delpy et al., 1988)

Eine weitere Möglichkeit zur Messung des DPF bietet die Phasenverschiebung, die das Licht, das durch das Medium tritt, erfährt (van der Zee et al., 1992).

Für DPF-Messungen des Kopfes wurden folgende Werte veröffentlicht: $6,26 \pm 0,88$ bei $\kappa = 807$ nm (Duncan et al., 1995), $5,93 \pm 0,42$ bei $\kappa = 761$ nm (van der Zee et al., 1992).

In einer weiteren Studie wurden DPF-Werte von 283 Personen im Alter zwischen 1 Tag und 50 Jahren bestimmt. Als Ergebnis fand man eine Abhängigkeit des DPF bei einer Wellenlänge von 780nm vom Alter der Versuchspersonen der Form:

$$\text{DPF}_{780} = 5,13 + 0,07 \cdot A_y^{0,81} \quad (\text{Duncan et al., 1995})$$

Auf diesen Ergebnissen aufbauend haben wir bei unseren Messungen annäherungsweise dem DPF den Wert 6,0 zugrundegelegt.

(Elwell, 1995; Matcher et al., 1995; Villringer et al., 1997C)

4.2 Ten-Twenty-System

Beim 10-20-System (oder in englischen Worten „ten-twenty-system“) handelt es sich um ein allgemein anerkanntes Positionierungssystem für Messpositionen am menschlichen Schädel, das beispielsweise bei elektroenzephalographischen Messungen (EEG) zur Anwendung kommt. Es ermöglicht bei individuell verschiedenen Schädelformen korrespondierende, sich entsprechende Orte an der Kopfoberfläche festzulegen.

Vorgehen bei der Elektrodenpositionierung:

1. Für die Festlegung der anterior-posterioren also saggitalen Richtung sind das Nasion (Kreuzungspunkt der Sutura nasofrontalis mit der Medianlinie) und das Inion (Protuberantia occipitalis externa) maßgeblich. Diese Strecke wird unterteilt und weitere Punkte folgendermaßen festgelegt: nach 10% der Gesamtstrecke vom Nasion ausgehend Fpz, nach weiteren 20% der Gesamtstrecke Fz, nach weiteren 20% der Gesamtstrecke Cz (entspricht dem Vertex), nach weiteren 20% folgt Pz, nochmals nach 20% folgt Oz und nach den letzten 10% erreicht man das Inion.

2. Für die Festlegung der Querabstände sind die beiden präaurikulären Bezugspunkte vor dem Tragus beidseits sowie der Punkt Cz maßgeblich. Zwischen diesen Bezugspunkten werden folgende Punkte festgelegt: T3 und T4 liegen jeweils 10% dieser Gesamtstrecke über den beiden präaurikulären Bezugspunkten, T3 links und T4 rechts.
3. Festlegung einer temporalen Elektrodenreihe: Die Strecke zwischen Fpz und Oz wird hierzu ebenfalls in prozentuale Strecken unterteilt: dann liegt Fp1 bzw. Fp2 links bzw. rechts jeweils 10% der Gesamtstrecke lateral der Mitte. F7 und F8 liegen auf dieser Strecke weitere 20% lateral nach links bzw. rechts.
4. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Messpunkte F3 und F4 werden nun im letzten Schritt jeweils in die Mitte zwischen die Messpositionen F7-Fz-F8 positioniert (Jasper, 1958).

Zur Illustration der Messpositionen siehe Abbildung 6.

4.3 Geräte- und Materialliste

4.3.1 Polygraphie:

4.3.1.1 Hardware:

Ohmeda Biox 3740 Puls-Oxymeter mit Fingerclip

IBM-kompatibler Personal-Computer mit eigens konstruierter Verbindungselektronik zum Pulsoxymeter

4.3.1.2 Software:

DasyLab 3.51.10 von DATALOG Systeme zur Messwerterfassung GmbH, Mönchengladbach

4.3.2 NIRS:

4.3.2.1 Hardware:

Lichtquelle:

Universal-Lampensystem Halogen (400-1100nm) von S+I Spectroscopy und Imaging GmbH

Technische Daten: 50-150 Watt Halogen-Lampe; 400-1100 nm

Rauschen 15 mW +0,06% U_A

Drift 0,5 % / h typisch

Luftkühlung

Leuchtfelddurchmesser 1 mm

Zubehör: Lichtleiter 1,5 m (Glasfaser)

TE/CCD Detektor und Controller ST-130 von Princeton Instruments, inc., 3660 Quakerbridge Road, Trenton, N.J. 08619

Der CCD-Chip besteht aus 1024x256 Messpunkten (Pixeln)

4.3.2.2 Software:

Messsoftware: Winspec V1.6.2.24,

Weiterverarbeitung der Daten durch eine von Dr. rer. nat. Christoph Spandl selbst entwickelten Software,

Statistische Auswertung: SPSS für Windows Vers. 9.0 (© 1999)

4.3.3 Sonstiges:

Zwei zylindrische Halter mit Prismenumlenkung des Lichtstrahls um 90° als Lichtemitter an den Positionen Fp1 und Fp2 (10-20-System) mit entsprechenden selbstklebenden Ringen zur Fixierung auf der Kopfhaut;

EEG-Haube von Gelimed, 10-20-System, Größe 58, unseren Bedürfnissen angepasst durch Anbringung von jeweils zwei durchgebohrten zusätzlichen Halte-Elektroden an den Positionen F3 und F4 sowie Fp1 und Fp2, mit entsprechenden selbstklebenden Schaumstoffringen zur Fixierung an der Stirn; Styropor Hohlhalbkugel als Halterung für die Glasfaserkabel;

Infusionsständer;

Zeichentisch mit Spiegel und Hintergrundbeleuchtung sowie Abdeckplatte (Eigenbau, in der Schreinerei der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie angefertigt);

Pro Messung zwei Stern-Vorlagen für die „mirror drawing task“ (MDT).

4.4 Funktionsprinzip unserer Versuchsanordnung

Das durch die vier Messoptoden aufgenommene Licht wird durch einen optischen Spalt gebrochen und in Form von vier Lichtintensitätsspuren auf den CCD Chip des Spektrographen geleitet. Die Leuchtintensitäten bei verschiedenen Wellenlängen der vier Optoden werden im Bereich von 700 bis 900 nm registriert. Aus diesen Rohdaten werden durch eine von Dr. rer. nat. C. Spandl entwickelte Software die Konzentrationsdaten der verschiedenen Chromophoren berechnet, die wiederum mit der Statistiksoftware (SPSS) erfasst und ausgewertet werden.

Bei den Berechnungen der Intensitäten wird nicht nur eine bestimmte, den entsprechenden Chromophor charakterisierende Wellenlänge, sondern das ganze Absorptionsspektrum des Chromophors im Bereich 700 bis 900 nm mathematisch berücksichtigt. Zur Illustration siehe die folgenden Abbildungen.

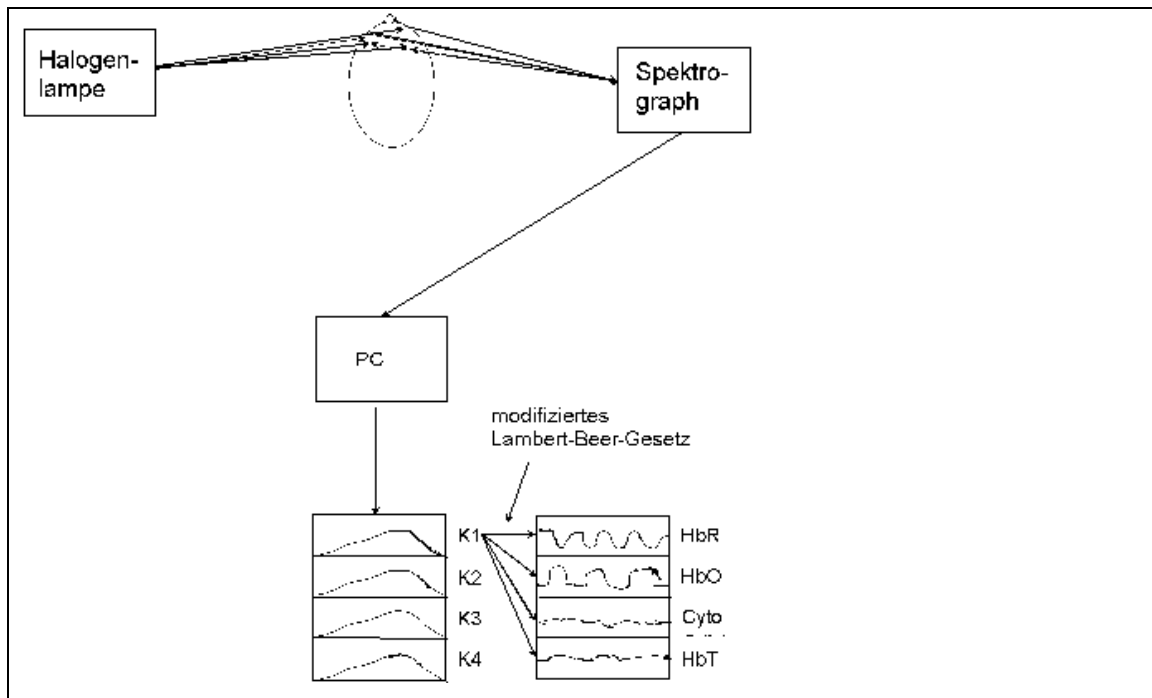


Abbildung 3: Schematische Darstellung der NIRS-Messanordnung. Licht erzeugt von einer Halogenlampe durchdringt den Schädel (siehe vorherige Abbildung). Das austretende Licht wird von dem Spektrographen detektiert. Die Datenverarbeitung erfolgt mittels Computer. Die Rohdaten der 4 Kanäle bestehen aus einzelnen Spektren, also Lichtintensitäten in Abhängigkeit von der Wellenlänge. Es wird ein solches Spektrum pro Sekunde gemessen. Aus diesen Daten werden die Konzentrationen der einzelnen Chromophoren in Verläufe der Zeit berechnet. Näheres siehe Text.

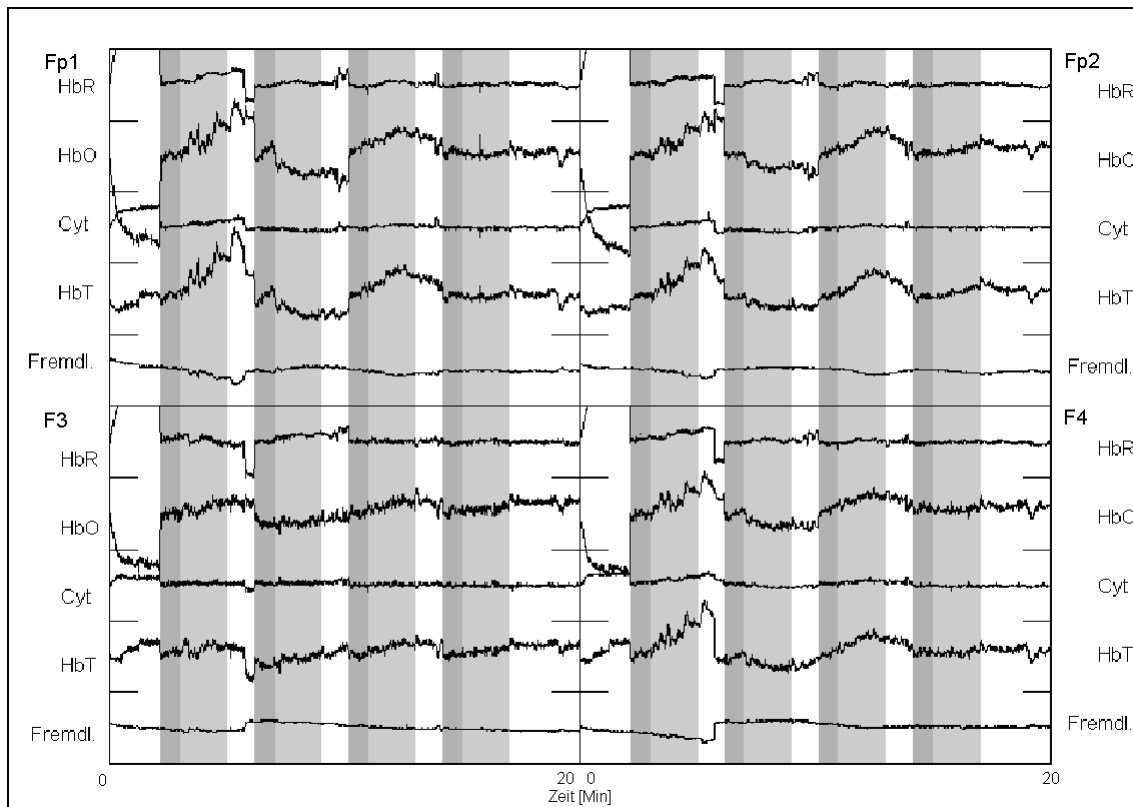


Abbildung 4: Darstellung der zeitlichen Konzentrationsänderungen an den vier Messorten Fp1, Fp2, F3 und F4. Jeweils sind die Konzentrationskurven für die Chromophoren: HbR, HbO, Cyt und HbT (entspricht der Summe HbO + HbR) aufgetragen. Die unterste Kurve stellt die Lichtintensität bei 975-1000 nm Wellenlänge dar. Sie dient als Indikator für Fremdlicht und somit als Qualitätskriterium. Diese Kurve sollte bei einer artefaktfreien Messung konstant bleiben. Auf den Abszissen ist die Zeit abgetragen. Die Skala beginnt jeweils links bei 0 Sekunden und endet rechts bei 1200 Sekunden bzw. 20 Minuten. Jeder Sekunde entspricht ein Wert der Kurve. Die Ordinaten stellen die durch die entsprechende Chromophore absorbierte Lichtmenge und damit die Konzentration der entsprechenden Chromophore gemessen in künstlichen Einheiten (engl. "arbitrary units"=AU) dar. Der Ursprung befindet sich jeweils in der Mitte (kurzer Skalierstrich). Die Skala reicht von -1 am jeweils unteren Rand bis +1 am oberen Rand. Die 4 Aufgaben sind durch die grauen Balken dargestellt. Der schmale dunklere Bereich stellt jeweils die Baseline, d.h. die Ruhephase vor jeder Aufgabe dar und dauert 50 Sekunden. Der hellere Bereich stellt die Aufgabe selbst dar und dauert 120 Sekunden. Von links nach rechts folgen entsprechend dem Messprotokoll: Kettenrechenaufgabe, Mirror-Drawing-Task ohne Spiegel (MDT1), MDT mit der rechten Hand (MDT2) und MDT mit der linken Hand (MDT3). Die Messung selbst wurde bei einer depressiven Patientin vorgenommen. Man sieht einen deutlichen Anstieg von HbO und HbT beim Rechnen und bei der MDT2, weniger bei MDT3. Bei MDT1 und MDT3 fällt kein starker Anstieg auf. HbR und Cyt ändern sich kaum.

4.5 Patienten

Seit Dezember 1997 wurden Patient(innen) in die Patientengruppe aufgenommen, die ambulant oder stationär wegen depressiver Störungen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen in Behandlung waren oder sind. Für die Aufnahme in die Studie waren die Kriterien der Diagnoseschlüssel ICD 10 und DSM 4 maßgeblich. Außerdem wurde Rechtshändigkeit gefordert, die durch Befragen gemäß Lateralitätsfragebogen nach Oldfield festgestellt wurde (Oldfield et al., 1971). Durch eigene Akteneinsicht wurden die Arbeitsdiagnosen der behandelnden Ärzte verifiziert. Einschlusskriterien: Episode einer "major depression" (ICD 10: F32, F33, DSM IV: 296.xx), Phase einer bipolaren Erkrankung (ICD 10: F31, DSM IV: 296.xx) oder Dysthymia (ICD 10: 34.1 bzw. DSM IV: 300.4).

Die aktuelle Befindlichkeit wurde, wenn es die Situation ermöglichte und die entsprechende Person bereit war, mittels Hamilton-Befindlichkeitsfragebogen für Depression durch Fremdbeurteilung und mittels BDI durch Eigenbeurteilung objektiviert. Bei 19 von 29 Patienten liegt ein aktueller Hamilton-Bogen und bei 22 von 29 Patienten ein kurz vor der Messung ausgefüllter BDI-Befindlichkeitsfragebogen vor. Die Punkteverteilungen von Hamilton und BDI zeigt Tabelle 2.

Es handelt sich um 39 Patienten, davon 24 Frauen und 15 Männer.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messungen zwischen 21 und 80 Jahren alt, Mittel: 51,9 Jahre.

Weil die älteren Probanden nicht präfrontal und frontal gemessen wurden, sondern der ältere Teil der Probanden für eine weitere Studie präfrontal und parietal gemessen wurde, können die Ergebnisse unserer NIRS-Messungen nur präfrontal verglichen werden. Um die NIRS-Daten der frontalen (hinteren Kanäle) zwischen den Gruppen vergleichen zu können kann man nur die jüngeren Probanden, jünger als 56 Jahre, dem Median der gesamten Altersverteilung, betrachten.

Dann sehen die Zahlen folgendermaßen aus:

18 Patienten, zwischen 21 und 53 Jahre alt, im Mittel 37,61 Jahre alt, davon 9 Männer und 9 Frauen.

13 Patienten waren ohne Therapie, als sie mittels NIRS gemessen wurden, die restlichen Patienten waren medikamentös behandelt. Dabei unterschieden wir die Behandlung mit klassischen Medikamenten wie z.B. trizyklischen Antidepressiva, die anticholinerge Wirkungen besitzen und die Behandlung mit Medikamenten neuerer Generationen, wie z.B. SSRI's (engl. "selective serotonin reuptake inhibitors"), deren anticholinerge Nebenwirkungen fehlen bzw. geringer sind.

Zusätzlich bekamen 3 Patienten(innen) zur Zeit der Messung eine prophylaktische Behandlung mit Lithium, 15 Patienten(innen) wurden mit Tranquilizern behandelt. Siehe Tabelle 1.

10 Patienten wurden direkt vor und ein zweites Mal nach Therapie gemessen. Es handelt sich dabei um 3 Patienten, die noch am selben Tag nach Elektrokrampftherapie (EKT) mittels NIRS gemessen wurden, hier fand die erste Messung unmittelbar vor oder am Mittag bzw. Abend des Vortages vor der EKT statt.

Fünf Patienten, die in einer Studie über Johanniskrauttherapie bei Depression an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Tübingen (UKPP) teilnahmen, wurden vor Therapiebeginn mittels NIRS gemessen. Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde mittels Hamilton- und BDI-Score bestimmt. Danach wurden die Patienten einschleichend zwei Tage mit 300 mg Gesamtextrakt (ein Dragee Jarsin) pro Tag, dann 2 Tage 600 mg Gesamtextrakt pro Tag und schließlich mit der vollen Dosis von 900 mg pro Tag behandelt. Nach 28 Tagen wurden die Patienten ein zweites Mal mittels Depressionsskalen beurteilt und mittels NIRS gemessen.

Zwei Patienten wurden unmittelbar vor und nach einer Schlafentzugsbehandlung gemessen.

Die Tabelle 1 zeigt die Zahlen auch für die Probanden zusammenfassend.

Tabelle 1: zeigt die Anzahl und Altersstruktur der Patienten und Probanden aufgeteilt nach frontal und präfrontal (F) gemessenen und der Gesamtzahl, sowie jüngeren und älteren Personen. Außerdem sind die Häufigkeiten der verschiedenen Medikamente angeführt. „m“ = männliche und „w“ = weibliche Personen, s = Standardabweichung, AD = Antidepressiva.

		Anzahl N	durchschnittliches Alter [Jahre] (\pm s)	von [Jahre]	bis [Jahre]	m	w
Patienten							
	gesamt	39	51,9 (\pm 16,3)	21	80	15	24
	jünger 56J	18	37,6 (\pm 10,4)	21	53	9	9
Keine Medikamente		13					
Klassische AD oder β -Blocker		14					
Atypische AD oder Neuroleptika		9					
Klassische und neue Medikamente		3					
Lithium		3					
Tranquilizer		15					
Probanden							
	gesamt	29	50,7 (\pm 20,0)	20	84	13	16
	F	14	35,7 (\pm 16,6)	20	84	8	6
	jünger 56J	13	31,4 (\pm 9,1)	20	49	8	5

Tabelle 2: Punktwerte der Beurteilungsskalen HAMD und BDI bei den Patienten, s = Standardabweichung, N = Anzahl.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert ($\pm s$)
<i>aktueller HAMD</i>	29	15	35	22,7 ($\pm 5,4$)
<i>aktueller BDI</i>	22	10	51	29 ($\pm 11,0$)

4.6 Probanden

Seit Mai 1997 wurden Probanden rekrutiert, die die Kontrollgruppe bildeten. Da die ersten Probanden für eine andere NIRS-Studie rekrutiert wurden und dort die Messpunkte der Optoden Nr. 3 und Nr. 4 nicht an den Positionen frontal (F3 und F4) sondern parietal positioniert wurden, können die hinteren Kanäle 3 und 4 dieser Probanden in der hier vorliegenden Studie nicht mit den anderen Daten (der restlichen Probanden und der Patienten) verglichen werden. Siehe auch vorhergehendes Kapitel. Die Fallzahlen der frontal gemessenen NIRS-Daten sind daher sehr gering und können nur unter Vorbehalt interpretiert werden. Die Probanden wurden teilweise über die Zeitung, durch Aushänge und durch private Kontakte rekrutiert. Voraussetzung für die Aufnahme in die Kontrollgruppe war: keine gesundheitliche Einschränkung, was psychiatrische Erkrankungen, das Nervensystem und das Gefäßsystem betrifft, sowie Rechtshändigkeit, die durch Befragen gemäß Lateralitätsfragebogen nach Oldfield festgestellt wurde (Oldfield et al., 1971).

Bei den präfrontal (Fp1 und Fp2) gemessenen Personen handelt es sich um 29 Personen, davon 13 Männer und 16 Frauen.

Das Alter der Probanden liegt zwischen 20 und 84 Jahren, Mittel: 50,72 Jahre, Frontal (F3 und F4) gemessen wurden 14 Personen, 6 Frauen und 8 Männer im Alter von 22 bis 49 Jahren, Mittel: 31,88 Jahre.

Lässt man die älteren Probanden weg und betrachtet nur diejenigen, die jünger als 56 Jahre (Median der gesamten Altersverteilung) sind, um die frontalen Messungen auch vergleichen zu können, so ergeben sich die folgenden Zahlen: Anzahl N=13 Probanden, 5 Frauen, 8 Männer im Alter von 20 bis 49 Jahren, Mittel: 31,38 Jahre (Männer 22 bis 49, im Mittel 31,88 Jahre, Frauen 20 bis 37, Mittel 30,6 Jahre).

4.7 Ablauf einer NIRS-Messung

Der Proband / Patient wird über die Freiwilligkeit der Teilnahme, den Zweck der Messung, der technisch-physikalischen Grundlagen und die gesundheitliche Unbedenklichkeit aufgeklärt.

Sie (er) sitzt in aufrechter Position auf dem Untersuchungsstuhl und wird an die Messapparatur angeschlossen. Siehe folgende Abbildung.

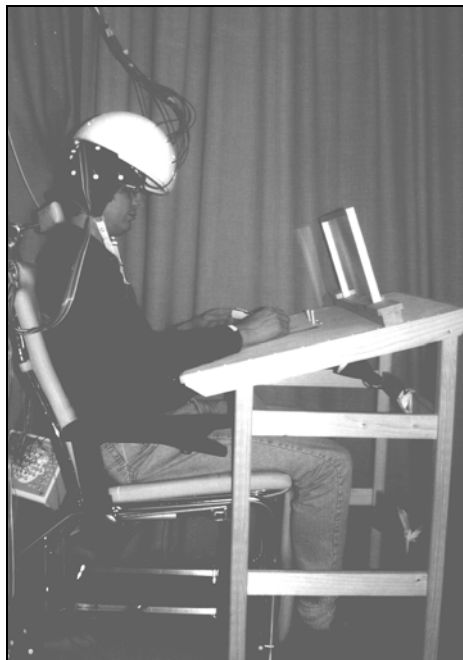


Abbildung 5: Ein Proband sitzend vor dem Zeichentisch.

Es wird die für unsere Zwecke modifizierte EEG-Haube aufgesetzt und die Messoptoden in die entsprechenden Halteelektroden gesteckt, so dass die Lichtsender durch die den beiden am weitesten voneinander entfernten Halteelektroden und die Empfänger durch die sich näher liegenden beiden inneren Halteelektroden fixiert sind. Siehe folgende Abbildung.

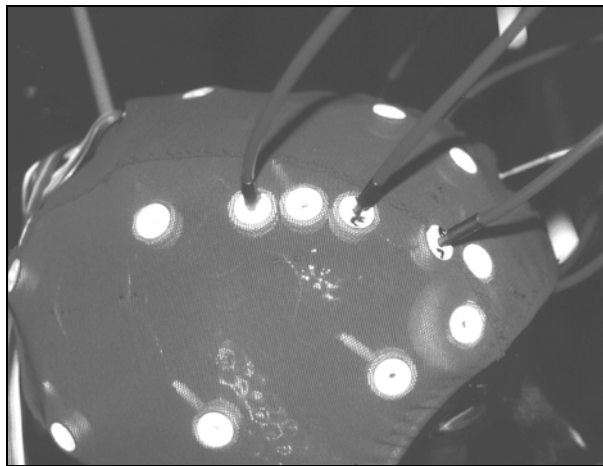


Abbildung 6: Einem Glaskopf wurde die Messhaube aufgesetzt. Die Lichtleiter (Optoden) sind in die Halteelektroden eingesteckt und bekommen so direkten Kontakt mit der Kopfhaut. Zur besseren Sicht für das Foto wurde die stabilisierende Styroporkugel weggelassen.

Die Optoden werden so in die Halteelektroden gesteckt, dass sie in senkrechter Position bezüglich der Kopfoberfläche und am Messort fixiert sind. Die Glasfaserlichtleiter werden zusätzlich dadurch, dass sie durch die Styroporhalbkugel gesteckt sind, stabilisiert. Siehe folgende Abbildung.

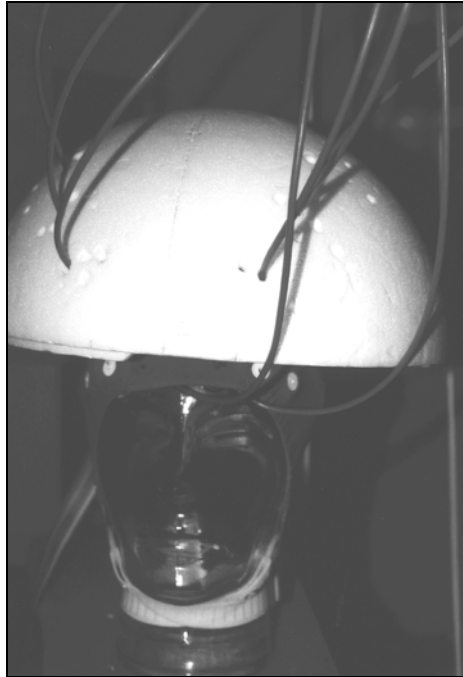


Abbildung 7: Messanordnung von vorne gesehen. Die Styroporhalbkugel dient zur Stabilisierung der Lichtleiter.

Die beiden präfrontalen Lichtleiter (Emitter) werden mit den Prismen bestückt und durch zweiseitig klebende Ringe an der Stirn an ihrer Position fixiert. Sie befinden sich unter dem Vorderrand der EEG-Haube, so dass sie dadurch zusätzlich festgehalten werden.

Der Polygrafie-Fingerclip für Puls- und Sauerstoffsättigung wird an einem Finger der linken Hand angebracht, der Zeichentisch für die Mirror-Drawing-Task (MDT) wird in Zeichenposition gebracht. Der Proband legt seine Hände darauf ab. Um Wackelartefakte bei der Messung möglichst gering zu halten, wird der Proband aufgefordert, sich möglichst komfortabel hinzusetzen, so dass er aber noch die Zeichnung bewältigen kann, ohne zu wackeln. In dieser Sitzposition wird als Fixierungshilfe für den Kopf die variable Nackenstütze des Messstuhls individuell eingestellt. Als nächstes wird durch Vorhänge zwischen Proband und der Messeinheit (Computermonitore) versucht, Fremdlicht abzuschirmen. Der Raum wird verdunkelt und Restlicht durch Monitore und die

anderen technischen Geräte durch einen Vorhang abgeschirmt. Der Proband soll die Augen schließen und versuchen, sich zu entspannen, nach Möglichkeit an "nichts" zu denken oder zumindest an etwas Entspannendes, Neutrales wie z.B. eine Bergwiese oder einen Südseestrand. Damit startet die Messung gemäß dem nun folgenden Messprotokoll.

Tabelle 3: Messprotokoll einer NIRS-Messung

<i>Zeit [sek]</i>	<i>Ereignis</i>
1-180 130-180	Entspannungsphase, Augen geschlossen Baseline
180-300	Kettenrechenaufgabe , Augen geschlossen
300-360	Entspannungsphase, Augen geschlossen
360-420 370-420	Entspannungsphase, Augen geöffnet Baseline
420-540	MDT 1: Sternzeichnen unter direkter Sicht
540-660 610-660	Entspannungsphase, Augen geöffnet Baseline
660-780	MDT 2: Sternzeichnen rechte Hand unter indirekter Sicht durch Spiegel
780-900 850-900	Entspannungsphase, Augen geöffnet Baseline
900-1020	MDT 3: Sternzeichnen linke Hand unter indirekter Sicht durch Spiegel
1020- 1140	Entspannungsphase, Augen geöffnet
1140- 1150	Valsalva-Versuch
1150- 1170	Entspannungsphase, Augen geöffnet
1170- 1180	Blinzeln
1180- 1200	Entspannungsphase, Augen geschlossen, ENDE

Falls die gemessenen Lichtintensitäten zu gering sind, also nur unwesentlich über dem Hintergrundrauschen liegen, kann man durch Manipulation an den

Optoden versuchen, den Kontakt der Optoden zur Kopfhaut zu verbessern, also die zwischen Optode und Kopfhaut befindlichen Haare zu verdrängen. Dies war bei unseren Messungen vor allem bei den Kanälen 3 und 4 also an den Positionen F3 und F4 der Fall, wobei an den Positionen Fp1 und Fp2 (Kanäle 1 und 2) dieses Problem selten auftrat. Die Tabelle 3 zeigt das Messprotokoll zusammengefasst.

4.8 Auswertung der Zeichenleistung bei der Mirror Drawing Task (MDT)

Die Patienten und Probanden waren angewiesen, den fünfzackigen Stern (siehe Abbildung 8) nachzuzeichnen, derart dass die beiden äußeren Begrenzungslinien nicht berührt oder gar überschritten wurden. Die Auswertung der Sterne erfolgte anhand der korrekt bzw. fehlerhaft gezeichneten Anteile der Zeichnungen zwischen der äußeren und der inneren Sternlinie bzw. außerhalb. Dabei bedeutet der Wert 1, dass der Stern einmal vollendet wurde also eine "Umrundung" vollendet wurde. Ein Wert von 1,3 bedeutet, dass der Stern einmal ganz und zusätzlich 3/10 Kanten des Sterns korrekt gezeichnet wurden. Als Fehler wurden die Anteile der Umdrehungen gewertet, die sich nicht korrekt zwischen den vorgezeichneten Sternlinien befanden. Da der äußere Schenkel von jeder Kante länger ist, als der innere wurde dem äußeren ein Fehleranteil von 60% einer Kante also ein Fehler von $0,1 \cdot 60\% = 0,06$ zugerechnet falls eine Kantenlänge komplett außerhalb liegen würde. Der innere Anteil beträgt dabei 40%, entspräche also einem Fehler von 0,04, falls eine Linie komplett innerhalb der inneren Zeichengrenze liegen würde. Als weiterer Parameter wurde die Anzahl der Linienüberschreitungen gezählt.

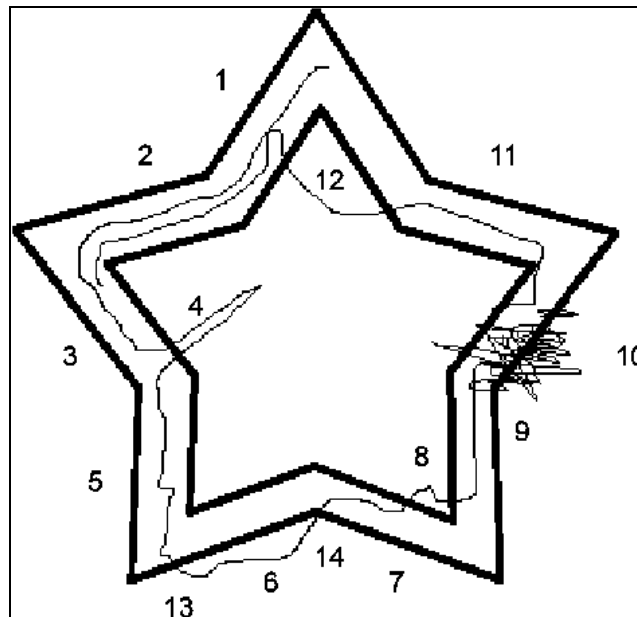


Abbildung 8: Abgebildet ist der 5-zackige Stern, der in der Mirror Drawing Task (MDT) nachgezeichnet werden musste. Die Abbildung stimmt in der Größe mit dem Original nicht überein. Die Kantenlänge beträgt im Original: äußere Kante: 3,5 cm, innere Kante: 2,5 cm, Kantenlänge in der Mitte zwischen äußerer und innerer Begrenzung ca. 3 cm. Außerdem wurde als Muster und zur Demonstration der Auswertung der Zeichenleistung der Stern nachgezeichnet. Dabei wurden Fehler gemacht. Siehe Text.

Zur Veranschaulichung dient der als Muster abgebildete Stern in Abbildung 8. Bei diesem Stern wurden 1,2 Umdrehungen gezeichnet. Davon liegt ein Anteil von $0,04 + 0,02 = 0,06$ (Ziffer 12), 0,05 (Ziffer 6) und 0,01 (Ziffer 8) außerhalb des Zeichenbereichs. Das bedeutet bei unserer Auswertung einen Fehleranteil von 0,12 (Summe von $0,06 + 0,05 + 0,01$). Bei Fällen wie bei den Ziffern 4 und 10 wurde die jeweilige Projektion des fehlerhaft gezeichneten Anteils auf den zugehörigen Sternschenkel geschätzt. So kommt man bei Ziffer 4 auf einen Fehler von 0,01 und bei Ziffer 10 auf 0,04.

Als zusätzliches Fehlerkriterium wurden die Linienüberschreitungen gezählt. In dem abgebildeten Fall kann man 10 Linienüberschreitungen zählen. Ein dabei nicht auswertbarer, also nicht abzählbarer Bereich wie bei Ziffer 10 wurde pauschal mit 10 Linienüberschreitungen in Rechnung gestellt. In dem abgebildeten Fall kommt man somit auf 20 Linienüberschreitungen.

Die folgenden Abbildungen zeigen einen Probanden, der den Stern einmal unter indirekter Sicht mittels Spiegel und einmal unter direkter Sicht zeichnet.



Abbildung 9: Mirror Drawing Task. Der Proband sieht den Stern, den er nachzeichnet nur im Spiegel. Die direkte Sicht auf die Zeichenfläche ist durch eine Abdeckung versperrt.

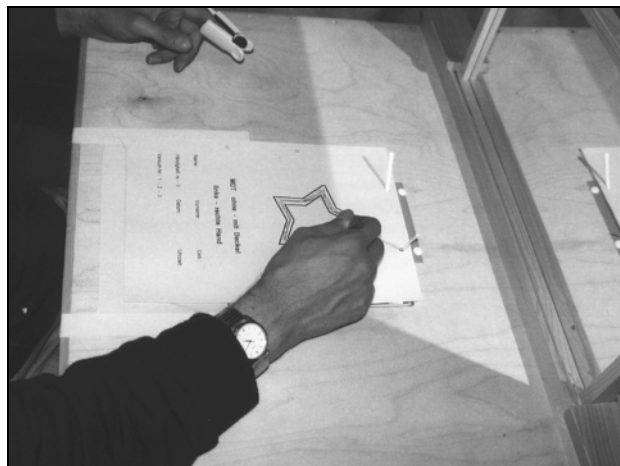


Abbildung 10: Mirror Drawing Task unter direkter Sicht.

4.9 Verarbeitung der NIRS-Daten

Die spektrographischen Messungen erfolgten mit einer Frequenz von 1/s.

Die ermittelten Daten wurden abgespeichert. In diesen Dateien sind noch sämtliche Spektraldaten enthalten. Aus diesen Rohdaten wurden durch eine eigens entwickelte Software die Konzentrationsdaten unter Berücksichtigung der für den jeweiligen Chromophor charakteristischen Absorptionseigenschaften berechnet. Mittels der in der vorliegenden Studie verwendeten 4-Kanal-NIRS-Apparatur ist es, wie im Kapitel 4.1 "Physikalische Grundlagen" geschildert, lediglich möglich, Änderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und keine absoluten Konzentrationen der Chromophoren zu messen. Daher ist die Einheit der Daten eine "künstliche Einheit" (engl. "Arbitrary Unit" = AU), es ist keine korrekte Konzentrationsangabe.

Analysiert wurde für jeden Chromophor, HbO, HbR, HbT, Cyt unter den vier Messpositionen (Fp1, Fp2, F3 und F4) in den 50 Sekunden Ruhephase direkt vor Beginn der eigentlichen kognitiven Aufgabe die durchschnittliche Konzentration des jeweiligen Chromophors. Dieser 50-Sekunden-Block diente als "Baseline", auf die die Änderungen der Konzentrationen bezogen wurden.

Um eine Änderung des rCBF während kognitiver Stimulation zuverlässig detektieren zu können, ist solch ein Leerwert in Ruhe und Entspannung notwendig. Die Voraussetzung für eine NIRS-Messung ist eine möglichst ruhige und artefaktfreie Baseline, in der sich die Konzentrationswerte während dieser Zeit nicht oder nur gering ändern. Eine Änderung in der Leuchtintensität während einer der kognitiven Aufgaben "Kopfrechnen" bzw. „MDT“ lässt sich dann zuverlässig messen. Änderungen der Raumbeleuchtung und vor allem Bewegungen des Kopfes der zu messenden Person können Änderungen der gemessenen Leuchtintensitäten verursachen und so die Messungen verfälschen.

Am Beginn eines jeden Baselineabschnitts wurden die Variablen auf 0 gesetzt (Reset).

Um die Qualität eines Messdatensatzes festzulegen und um Datensätze mit zu geringen Leuchtintensitäten, zu starkem Rauschen oder Wackelartefakte zu eliminieren, wurden alle Messungen in Form von Grafiken ausgedruckt und visuell auf Verwertbarkeit untersucht. Es wurden für jeden Fall einzelne nicht auswertbare Aufgaben, also Rechenaufgabe, MDT1, MDT2 und/oder MDT3 eliminiert, wobei optisch gute, verwertbare Aufgaben des jeweiligen Datensatzes (Falles) in die Auswertungen eingingen. Kriterien für den Ausschluss waren Sprünge von einer Sekunde zur anderen in den Verlaufskurven, die nicht durch physiologische Vorgänge erklärt werden können.

Als weiteres Qualitätskriterium für die Messung wurde für diesen Block auch die Standardabweichung berechnet.

Die 120 Sekunden der kognitiven Aufgaben wurden in 20 Böcke von jeweils sechs Sekunden Dauer aufgeteilt. Für diese Blöcke wurden ebenfalls die durchschnittlichen Chromophorenkonzentrationen, auch hier in "arbitrary Units" (AU), berechnet.

Zusätzlich wurde für jeden Block die Lichtintensität für den gesamten gemessenen Wellenlängenbereich von 700 bis 1000 nm als weiterer "Chromophor" berechnet. Sie dient als Messparameter für Fremdlicht von außen und damit als weiteres Qualitätskriterium. Daher wurde hier für jeden 6-Sekunden-Block nicht nur die Lichtintensität, wie bei den eigentlichen Chromophoren, sondern zusätzlich auch jeweils die Standardabweichung berechnet.

Die so ermittelten Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Vers. 7.0 (© 19. Dez. 1995) eingelesen und weiter bearbeitet bzw. ausgewertet. In einem weiteren Schritt wurden die Differenzen zwischen den einzelnen Blöcken während der Aufgaben und des jeweiligen Baseline-Mittelwerts (50 Sekunden vor Beginn der Aufgabe) berechnet. Nur diese Differenzen wurden weiter analysiert und bearbeitet.

Jeder Block wurde kategorisiert in bezug auf Artefakte, Aktivierung, Nicht-Aktivierung und Deaktivierung. Es wurden nur die Blöcke berücksichtigt, deren Standardabweichung im gesamten gemessenen Wellenlängenbereich einen Grenzwert von 0,02 nicht überschritt. Der Grenzwert wurde so festgelegt, dass 95% der Daten erhalten blieben. Bei höheren Standardabweichungen in einem Block wurde dieser im weiteren Verfahren nicht berücksichtigt, bzw. als fehlend definiert.

Als Aktivierung (Deaktivierung) wurde ein durchschnittlicher Intensitätswert gewertet, der mehr als die zweifache Baseline-Standardabweichung über (unter) der Baseline lag. Durch Aufsummierung dieser „Aktivierungswerte“, die natürlich als „-1“ auch eine Deaktivierung beinhalten können, über die Dauer einer ganzen Aufgabe kann ein Referenzwert für Aktivierung, Deaktivierung oder „Nichtreaktion“ für eine kognitive Aufgabe gewonnen werden.

4.10 Polygraphie

Neben der Messung der Hirndurchblutung mittels NIRS wurde die Pulsfrequenz kontinuierlich gemessen. Zur Verwendung kam dabei das Ohmeda Biox 3740 Puls-Oxymeter mit Fingerclip. Die Daten wurden an einen Personalcomputer übermittelt und durch die Messsoftware DasyLab 3.51.10 von DATALOG Systeme verarbeitet und abgespeichert. Die Messung erfolgte mit einer Ansprechzeit von 3 Sekunden, d.h. einer Frequenz von 20 pro Minute. Es wurde jeweils die durchschnittliche Pulsfrequenz für die Baseline, die erste und die zweite Minute der Aufgabe erfasst. Außerdem das Maximum sowie das Minimum der Pulsfrequenz und die Zeit in Sekunden nach Beginn der jeweiligen Aufgabe, nach der dieses auftrat. Aus diesen Daten wurde die maximale und die minimale Steigung der Pulsfrequenz berechnet. ($m_{\max} = \text{Maximum}/\text{Zeit}_{\max}$ bzw. $m_{\min} = \text{Minimum}/\text{Zeit}_{\min}$).

5 Ergebnisse

5.1 Auswertung der Pulsdaten

Parallel zu der Auswertung der NIRS-Daten wurden auch die Veränderungen der Pulsfrequenz ausgewertet. Die ANOVA und die deskriptive Statistik zeigt Tabelle 31 im Anhang.

Die Patienten zeigten während der Baselines vor den ersten drei Aufgaben einen signifikant höheren Puls als die Probanden. In der ersten Minute der Aufgaben gibt es keine gruppenspezifischen Unterschiede. Während der zweiten Minute jeweils der zweiten, dritten und vierten Aufgabe sind die Pulsfrequenzen signifikant höher bei den Patienten. In der zweiten Minute während der Rechenaufgabe (Aufgabe 1) ist das Ergebnis grenzwertig unterschiedlich.

Im Gegensatz dazu ist die prozentuale Pulsänderung von der Baseline zur Aktivierung bei den Patienten während der ersten Minute der Rechenaufgabe und jeweils beiden Minutenblöcken der ersten MDT signifikant geringer bei den Patienten als bei den gesunden Probanden.

Auch der "Pulsanstieg", also der Quotient von Maximalwert geteilt durch die Zeit von Beginn der Aufgabe bis zu diesem ist bei den Patienten für die dritte Aufgabe, also MDT rechts, signifikant geringer als bei den gesunden Probanden.

Dies gilt auch für den "Pulsabfall", also den Quotienten des Minimalwertes geteilt durch die Latenz von Beginn der Aufgabe bis zu diesem, für die Aufgabe 2 (MDT1 mit der rechten Hand ohne Spiegel) und Aufgabe 3 (MDT2 mit der rechten Hand).

Die depressiv Kranken hatten einen höheren Puls als die gesunden Probanden, sowohl in Ruhe als auch bei Aktivität während der Aufgaben.

Die Patienten wiesen eine geringere Dynamik bzw. Flexibilität in ihrer Kreislaufadaptivität auf. Es wurde geprüft, ob die Medikation mit klassischen

anticholinerg wirkenden Psychopharmaka oder Betablockern bei diesem Ergebnis eine Rolle spielt.

Vergleicht man den Puls der Patienten, die neue nicht anticholinerg wirkende Medikamente erhalten haben mit dem der gesunden Probanden, finden sich keine signifikanten Unterschiede. Hingegen findet man die oben genannten Unterschiede beim Vergleich der Patienten mit klassischen Medikamenten mit Patienten ohne diese Medikamente, siehe Tabelle 32 (im Anhang).

Die Pulse von Patienten mit neuen Medikamenten oder ohne Medikamente und die gesunden Probanden unterscheiden sich nicht signifikant.

Zusammenfassend sind die oben geschilderten Zusammenhänge auf die anticholinerge Medikation zurückzuführen.

5.2 Kognitive Leistungen

Die Tabelle 4 zeigt die deskriptive Statistik und die Ergebnisse der ANOVA der kognitiven Leistungen für die Gruppe der gesunden Probanden einerseits und der Gruppe der Patienten andererseits. Im Falle der Kettenrechenaufgabe wurde die Anzahl der Subtraktionen, die in den zwei Minuten von den Patienten bzw. den Probanden berechnet wurden als Maß für die kognitive Leistung bewertet. Bei der MDT wurde der Anteil korrekt gezeichneter Sterne wie im Kapitel 4.8 geschildert, bewertet (Anteil der Umkreisungen minus nicht korrekt gezeichneter Anteil).

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der kognitiven Leistungen der Patienten und der Probanden. Rechenschritte bezeichnet die Anzahl der berechneten Differenzen während der zwei Minuten der Kettenrechenaufgabe. MDT 2 bzw. MDT 3 Umkreisungen-Fehler bezeichnet jeweils für die Mirror-Drawing-Task mit der rechten bzw. linken Hand die Anzahl der gezeichneten Sterne minus fehlerhaftem Anteil. Siehe Auswertung der Sterne in Kapitel 4.8.

ANOVA der kognitiven Leistungen, Probanden gegen Patienten. Es zeigen sich signifikante Unterschiede bei den kognitiven Leistungen.

N = Anzahl.

		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Rechenschritte	Probanden	29	20,8	9,2	0,01
	Patienten	39	14,2	11,1	
MDT 2 Umkreisungen-Fehler	Probanden	29	1,6	1,9	0,02
	Patienten	39	0,6	1,5	
MDT 3 Umkreisungen-Fehler	Probanden	29	2,3	1,7	0,01
	Patienten	39	1,3	1,2	

Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Probanden in allen drei kognitiven Aufgaben signifikant schlechtere Leistungen.

In der Kontrollgruppe bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen der Rechenleistung und der Zeichenleistung. Lediglich die Leistungen beim Zeichnen mit der rechten und linken Hand waren untereinander positiv korreliert (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,55, zweiseitige Signifikanz (p-Wert): 0,002, N=29). Es bestand ein statistischer Zusammenhang der kognitiven Leistungsparameter mit dem Alter in der Patientengruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe.

Tabelle 5 zeigt die Korrelationskoeffizienten nach Pearson der kognitiven Leistungsparameter und dem Alter der Patienten.

Tabelle 5: Korrelationen nach Pearson zwischen den kognitiven Leistungen und dem Alter für die Gruppe der Patienten. Fallzahl N = 39.

		Rechenschritte	MDT2 Umkreisungen -Fehler	MDT3 Umkreisungen -Fehler	Alter
Rechenschritte	Korrelation nach Pearson	1,00	0,10	0,43	-0,33
	p-Wert (2-seitig)		0,71	0,01	0,04
MDT2 Umkreisungen- Fehler	Korrelation nach Pearson	0,06	1,00	0,31	-0,01
	p-Wert (2-seitig)	0,71	< 0,005	0,06	0,96
MDT3 Umkreisungen- Fehler	Korrelation nach Pearson	0,43	0,31	1,00	-0,33
	p-Wert (2-seitig)	0,01	0,06	< 0,005	0,04
Alter	Korrelation nach Pearson	-0,33	-0,01	-0,33	1,00
	p-Wert (2-seitig)	0,04	0,96	0,04	< 0,005

Das Alter der Patienten war negativ mit der Rechenleistung und der Leistung bei der MDT3 korreliert. Die Leistung beim Rechnen korreliert positiv mit der Leistung bei der MDT3. Die Leistungen beim Zeichnen rechts und links zeigen keinen statistischen Zusammenhang untereinander.

5.3 Auswertung der NIRS-Daten

5.3.1 Mittelwertvergleiche der Intensitäten

Die folgende Tabelle veranschaulicht, ob eine Konzentrationsänderung bei kognitiver Stimulation, gemittelt über die zweiminütige Aufgabe vorliegt. Aufgeführt sind die Chromophoren HbR, HbO und Cyt.

Tabelle 6: Anstieg bzw. Abfall der Konzentrationen der Chromophoren.

"↑" bedeutet einen Anstieg der Konzentration um mehr als die Standardabweichung der Messung während der Ruhephase vor der Aufgabe,

"↓" bedeutet einen Abfall der Konzentration um mehr als die Standardabweichung während der Ruhephase vor der Aufgabe und

"∅" bedeutet keine erkennbare Änderung der Konzentration des entsprechenden Chromophors. Dort, wo im ANOVA-Modell signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und Probanden auftraten sind die Symbole doppelt unterstrichen (siehe Text).

Lokalisation	Chromophor	Rechnen		MDT rechts		MDT links	
		Probanden	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Patienten
Fp2	HbR	↓	∅	∅	∅	∅	∅
	HbO	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	Cyt	↑	↑	↑	↑	↑	∅
Fp1	HbR	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	HbO	↑	↑	↑	↑	∅	↑
	Cyt	↑	↑	∅	↑	∅	∅
F4	HbR	∅	∅	∅	↑	∅	∅
	HbO	↑	↑	↑	↑	<u>∅</u>	<u>↑</u>
	Cyt	∅	↑	∅	↑	∅	∅
F3	HbR	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	HbO	↑	↑	↑	↑	∅	↑
	Cyt	∅	↑	∅	↑	∅	∅

Mittels einer einfaktoriellen ANOVA wurden die Mittelwerte von Probanden und Patienten verglichen. Die einfaktorielle ANOVA ist eine einfaktorielle Varianzanalyse, die für eine quantitative abhängige Variable mit einer einzelnen (unabhängigen) Faktorvariablen die Hypothese überprüft, dass mehrere Mittelwerte gleich sind (siehe SPSS-Onlinehilfe).

Die abhängigen Variablen sind die Konzentrationsänderungen der Chromophoren in den verschiedenen Zeitblöcken der verschiedenen Aufgaben. Die unabhängige Variable ist die Gruppe (Patienten oder Probanden).

Im ANOVA-Modell von Messposition, Chromophor und Aufgabe, bei dem signifikante Gruppenunterschiede der Variablenwerte zwischen Patienten und Probanden bestehen (siehe Tabelle 33 bis Tabelle 39 im Anhang), sind die Symbole doppelt unterstrichen, wenn ein Gruppenunterschied auch in der Dynamik von Anstieg bzw. Abfall besteht.

Für die Messpositionen F3 und F4 wurden nur die Daten der Personen, die jünger als 56 Jahre waren (Median der Altersverteilung der Populationen) verwendet, da bei den älteren Probanden nicht alle frontal gemessen wurden.

Die Fallzahl ist daher entsprechend geringer.

Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen während des Rechnens an der Messposition Fp2 für das reduzierte Hämoglobin. Die Patienten zeigen keinen Konzentrationsanstieg, wohingegen die Probanden gegenüber der vorausgehenden Ruhephase abfallen. Außerdem bestehen Unterschiede bei der Cytochromoxydase an den beiden frontalen Messpositionen (F3 und F4). Die Patienten steigen im Oxygenierungsgrad der Cytochromoxydase gegenüber der Ruhephase an, wohingegen die Probanden keine Veränderung zeigen.

Dasselbe gilt für die Mirror-Drawing-Task mit der rechten Hand an den frontalen Positionen und links frontopolar (Fp1).

Außerdem zeigten die Patienten rechts frontal (F4) einen Anstieg der HbR-Konzentration, wohingegen die Probanden keinen Anstieg zeigen.

Bei der Mirror-Drawing-Task mit der linken Hand steigen die Probanden im Oxygenierungsgrad der Cytochromoxydase gegenüber der Ruhephase an der Messposition rechts frontopolar an, die Patienten zeigen keine Änderung. Während der selben Aufgabe steigt bei den Patienten an der Position links frontopolar (Fp1) und an beiden frontalen Positionen die HbO-Konzentration an, wohingegen sich bei den Probanden kein Anstieg zeigt.

Vergleicht man die einzelnen 6-Sekunden-Blöcke zeigen sich nur vereinzelt und zeitlich sowie örtlich inkonsistent signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Das gilt auch für die Integrale, also den Flächen unter den Konzentrationskurven der Chromophoren.

Siehe die Tabelle 33 bis Tabelle 39 im Anhang.

Interessant sind hier vor allem die Unterschiede der folgenden Werte:

1. An der Messposition rechts frontopolar ist während der Mirror-Drawing-Task mit der linken Hand die Fläche unter der Kurve betreffend das reduzierte Hämoglobin bei den gesunden Probanden signifikant höher als bei den depressiven Patienten.
2. An der Messposition links frontopolar ist während der Mirror-Drawing-Task mit der rechten Hand die Fläche unter der Kurve betreffend das reduzierte Hämoglobin bei den gesunden Probanden signifikant kleiner als bei den depressiven Patienten. (Also umgekehrt wie unter Punkt 1.)
3. An der Messposition rechts frontal ist während der Mirror-Drawing-Task mit der linken Hand die Fläche unter der Kurve betreffend das oxygenierte Hämoglobin bei den gesunden Probanden signifikant kleiner als bei den depressiven Patienten.
4. An der Messposition rechts frontal ist während der Mirror-Drawing-Task mit der linken Hand die Summe der Aktivierungen (+1) bzw. Deaktivierungen (-1) (siehe Kapitel 4.9) über die 20 Sechs-Sekunden-Blöcke betreffend das oxygenierte Hämoglobin bei den Probanden signifikant geringer als bei den Patienten.

5. An der Messposition links frontal ist während der Mirror-Drawing-Task mit der linken Hand die Summe der Aktivierungen (+1) bzw. Deaktivierungen (-1) (siehe Kapitel 4.9) über die 20 Sechs-Sekunden-Blöcke betreffend die Oxygenierung der Cytochromoxydase bei den Probanden signifikant geringer als bei den Patienten.

Die Tabelle 40 im Anhang zeigt die deskriptive Statistik und die signifikanten Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, wenn man die Erstmessungen der Patienten unmittelbar vor und nach verschiedenen Therapien (Schlafentzug, Elektrokrampftherapie und Jarsingabe) vergleicht.

Auch bei diesen Patienten gibt es keine signifikanten Unterschiede bei den Durchblutungscharakteristika vor und nach der Therapie. Es ist hierbei zu beachten, dass die Fallzahl sehr gering ist.

Die folgende Tabelle zeigt die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse beim Vergleich von Patienten mit anticholinerg wirksamen und nicht anticholinerg wirksamen Medikamenten.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der durchschnittlichen Konzentrationsänderungen der Chromophoren bei den verschiedenen Aufgaben bei den Patienten mit und ohne anticholinerg wirksame Medikamente. Dargestellt sind nur die Variablen, bei denen sich auf dem 95%-Niveau signifikante Unterschiede ergeben. Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA.

Mess- position	Chromophor	Aufgabe	anticholinerge Medikamente	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
Fp2	HbO	MDT2	keine	16	0,9	0,6	0,01
			ja	13	0,3	0,4	
Fp1	HbO	MDT2	keine	16	0,9	0,6	< 0,005
			ja	13	0,2	0,4	
Fp1	Cyt	MDT2	keine	16	0,2	0,2	0,02
			ja	13	0,0	0,1	
Fp1	HbT	MDT2	keine	16	0,9	0,8	0,02
			ja	13	0,3	0,5	
F4	HbO	MDT2	keine	17	0,7	0,6	0,01
			ja	13	0,2	0,4	
F4	Cyt	MDT2	keine	17	0,1	0,2	0,03
			ja	13	0,0	0,1	
F4	HbT	MDT2	keine	17	0,8	0,8	0,03
			ja	13	0,3	0,5	
F3	HbO	MDT1	keine	14	0,5	0,6	0,05
			ja	12	-0,1	0,9	

Unterschiede treten vor allem während der dritten Aufgabe (dem Spiegelzeichnen mit der rechten Hand) an allen Messpositionen außer links frontal (F3) auf. Die Patienten ohne anticholinerg Medikamente zeigen größere Konzentrationsänderungen der Chromophoren HbO, Cyt und HbT als die mit anticholinergen Medikamenten.

5.3.2 Bildung des Differenzenquotienten

Zunächst wurden die Aktivierungskurven entsprechend der Okada-Studie (Okada et al., 1996) integriert.

Zu diesem Zweck wurden die 20 Sechs-Sekunden-Werte jeder Aufgabe, sowie jeweils jedes Chromophors und jedem der vier Kanäle addiert. Die

entsprechende Summe wurde durch die Differenz 20 minus Anzahl der fehlenden Werte dividiert und mit 20 multipliziert.

Also: $((i_1+i_2+ \dots +i_{20})\cdot 20)\div(20-n_{\text{miss}})$, mit n_{miss} = Anzahl der fehlenden Werte.

Fehlende Werte waren Folge der unter Kapitel 4.9 geschilderten Filterkriterien, nach denen verrauschte Messungen ausgeschlossen wurden.

Der so berechnete Wert entspricht der Fläche, die die Aktivierungskurve mit der Nulllinie bildet. Flächen unter der Nulllinie sind negativ.

Es wurden nun für jeden der vier Kanäle und für jeden Chromophor sowie für jede Aufgabe folgende Faktoren berechnet:

1. Wert rechts minus Wert links dividiert durch arithmetisches Mittel von beiden.
2. Wert rechts minus Wert links dividiert durch den kleineren Wert von beiden.
Dies entspricht dem Faktor, der in der zitierten Studie (Okada et al., 1996) berechnet und ausgewertet wurde.
3. Wert rechts minus Wert links dividiert durch den größeren Wert von beiden.

Die Mittelwertvergleiche zwischen der Patientengruppe und der Probandengruppe bei Berechnung einer ANOVA mit diesen Quotienten zeigte keine signifikanten Unterschiede der vier Chromophoren zwischen Probanden und Patienten.

5.3.3 Zusammenhänge zwischen den Durchblutungsdaten und der kognitiven Aktivierung

Es wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen den Durchblutungsdaten, gemessen mit NIRS, und der kognitiven Leistung bzw. Leistungsfähigkeit gibt. Zu diesem Zweck wurden die mentalen Leistungen, die während der kognitiven Aufgaben erhoben wurden mit den Durchblutungsdaten korreliert, also den Flächen unter der Kurve der verschiedenen Chromophoren an den verschiedenen Messorten.

Die Ergebnisse zeigen die folgenden Tabellen:

Tabelle 8: Dargestellt sind die signifikanten Korrelationen der NIRS-Daten (hier Summe der Aktivierungen (+1); Deaktivierungen (-1) bzw. Nicht-Reaktionen (0)) während der Kettenrechenaufgabe mit der Anzahl der Rechenschritte für die Gruppe der gesunden Probanden. Mit dem Alter trat keine Korrelation auf. Auch gab es keine Korrelationen der NIRS-Variablen mit den Rechenleistungen bei der Gruppe der Depressiven. N = Fallzahl, Rechn.= Rechenaufgabe.

Messpunkt	Chromophor		
Fp2	HbO	Korrelation nach Pearson	-0,56
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	23
Fp2	Cyt	Korrelation nach Pearson	-0,51
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	23
Fp2	HbT	Korrelation nach Pearson	-0,52
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	23
Fp1	HbO	Korrelation nach Pearson	-0,62
		p-Wert (2-seitig)	< 0,005
		N	22
Fp1	Cyt	Korrelation nach Pearson	-0,50
		p-Wert (2-seitig)	0,02
		N	22
Fp1	HbT	Korrelation nach Pearson	-0,60
		p-Wert (2-seitig)	< 0,005
		N	22
F4	HbO	Korrelation nach Pearson	-0,71
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	13
F4	Cyt	Korrelation nach Pearson	-0,80
		p-Wert (2-seitig)	< 0,005
		N	13
F4	HbT	Korrelation nach Pearson	-0,75
		p-Wert (2-seitig)	< 0,005
		N	13

Tabelle 9: Dargestellt sind die signifikanten Korrelationen der NIRS-Daten (durchschnittliche Intensitätswerte bzw. Integral also Fläche unter den Intensitätskurven) während der Kettenrechenaufgabe mit der Anzahl der Rechenschritte für die Gruppe der gesunden Probanden. Zur Bezeichnung der Variablen siehe oben. Mit dem Alter trat keine Korrelation auf. Dieses wurde daher weggelassen. Auch gab es keine Korrelationen der NIRS-Variablen mit den Rechenleistungen bei der Gruppe der Depressiven.

Messpunkt	Chromophor		
Fp2	HbO	Korrelation nach Pearson	-0,45
		p-Wert (2-seitig)	0,03
		N	23
Fp2	Cyt	Korrelation nach Pearson	-0,48
		p-Wert (2-seitig)	0,02
		N	23
Fp2	HbT	Korrelation nach Pearson	-0,52
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	23
Fp1	HbO	Korrelation nach Pearson	-0,54
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	22
Fp1	Cyt	Korrelation nach Pearson	-0,53
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	22
Fp1	HbT	Korrelation nach Pearson	-0,53
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	22
F4	Cyt	Korrelation nach Pearson	-0,71
		p-Wert (2-seitig)	0,01
		N	13
F4	HbT	Korrelation nach Pearson	-0,58
		p-Wert (2-seitig)	0,04
		N	13

Probanden: Es ergibt sich für das Paradigma Kopfrechnen eine signifikante negative Korrelation der Aktivierungswerte und teilweise der Flächen unter den Kurven, bzw. der durchschnittlichen Intensitätsänderungen mit der kognitiven Leistung, also den in den zwei Minuten berechneten Differenzen, für die Chromophoren HbO, Cyt und HbT an allen vier Messpunkten. Dies gilt aber nur für die Gruppe der gesunden Probanden, nicht für die Patientengruppe.

Dieses Ergebnis ergibt sich auch bei Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit und ohne anticholinerg wirksamen Medikamenten.

Dies bedeutet, dass in der Kontrollgruppe diejenigen, die schlechter rechnen, höhere Durchblutungsanstiege zeigen als diejenigen, die gut rechnen.

Beim der MDT sind diese Unterschiede nicht so deutlich.

Die folgenden Tabellen zeigen die Korrelationen der Leistungsparameter bei den Zeichenaufgaben mit den Durchblutungsdaten für die Probanden und für die Patienten.

Tabelle 10: Daten der Kontrollgruppe: Dargestellt sind die signifikanten Korrelationen nach Pearson der NIRS-Daten mit den Kognitiven Leistungsparametern für die MDT rechts und links (MDT2 und MDT3), sowie mit dem Alter. "Turns2-Fehler2" bzw. "Turns3-Fehler3" bezeichnen die Zeichenleistungen bei MDT2 (rechte Hand) und MDT3 (linke Hand), Auswertung der Sterne siehe Text. N = Fallzahl, Akt = Aktivierungswerte, Intens = durchschnittliche Intensität bzw. Fläche unter der Aktivierungskurve.

Messort	Chromophor	Modalität		Turns2-Fehler2	Turns3-Fehler3	Alter
F3	Cyt	Akt	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N	-0,75 < 0,005 13		
F3	HbR	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N	-0,63 0,02 13		
F4	HbO	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N		0,70 0,01 12	
F3	Cyt	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N		0,63 0,02 13	
F4	Cyt	Akt	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			-0,58 0,04 13
F4	Cyt	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			-0,57 0,04 13
Fp1	HbO	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			0,40 0,05 25
Fp1	HbT	Akt	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			0,46 0,02 25

Tabelle 11: Daten der Patientengruppe: Dargestellt sind die signifikanten Korrelationen nach Pearson der NIRS-Daten mit den kognitiven Leistungsparametern für die MDT rechts und links, sowie mit dem Alter. "Turns2-Fehler2" bzw. "Turns3-Fehler3" bezeichnen die Zeichenleistungen bei MDT2 (rechte Hand) und MDT3 (linke Hand), Auswertung der Sterne siehe Text. N = Anzahl der Fälle, Akt = Aktivierungswerte, Intens = durchschnittliche Intensität bzw. Fläche unter der Aktivierungskurve.

Messort	Chromophor	Modalität		Turns2-Fehler2	Turns3-Fehler3	Alter
F3	Cyt	Akt	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N	-0,75 < 0,005 13		
F3	HbR	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N	-0,63 0,02 13		
F4	HbO	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N		0,70 0,01 12	
F3	Cyt	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N		0,63 0,02 13	
F4	Cyt	Akt	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			-0,58 0,04 13
F4	Cyt	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			-0,57 0,04 13
Fp1	HbO	Intens	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			0,40 0,05 25
Fp1	HbT	Akt	Korrelation nach Pearson p-Wert (2-seitig) N			0,46 0,02 25

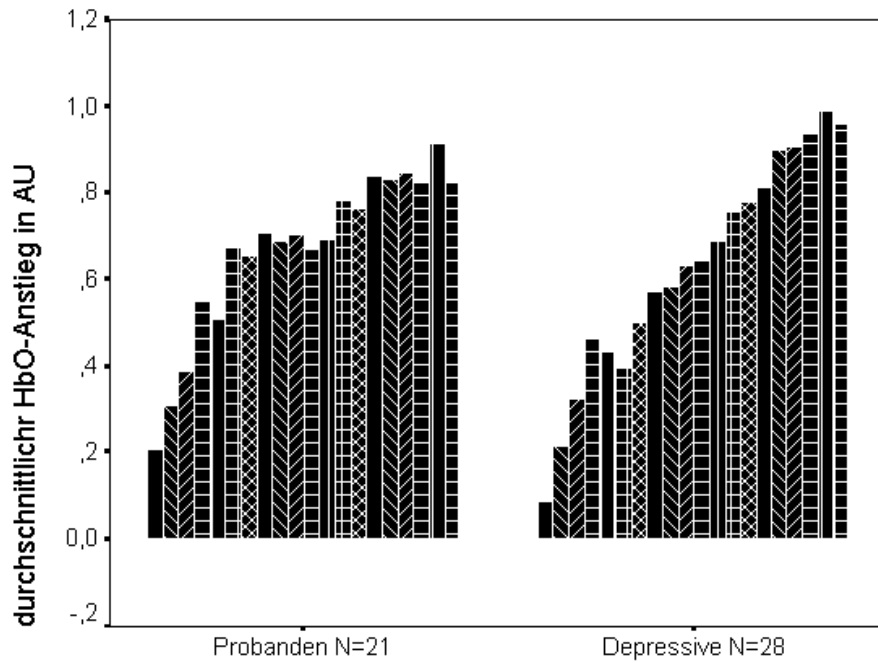
Bei den Probanden korrelieren die NIRS-Daten bei MDT rechts negativ mit der Zeichenleistung, bei MDT links hingegen treten positive Korrelationen auf.

Patienten: Für die Gruppe der Patienten gibt es bei MDT rechts keinerlei Korrelationen der Durchblutungsänderungen mit der Zeichenleistung. Bei MDT links jedoch gibt es einige positive Korrelationen des reduzierten Hämoglobins mit der Zeichenleistung an den Messpositionen Fp1, Fp2 und F4, nicht jedoch an F3.

Korrelationen des Alters mit den Durchblutungsdaten treten nicht regelmäßig auf. Es gibt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Alter und der kortikalen Durchblutungssteigerung bzw. der Fähigkeit zur Durchblutungssteigerung weder in der Kontrollgruppe, noch in der Patientengruppe.

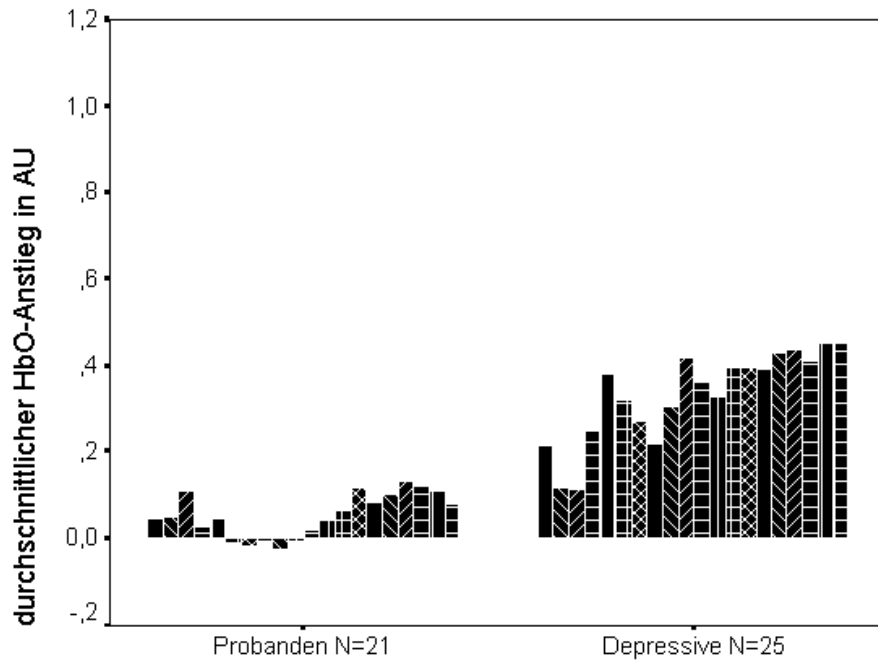
5.3.4 Dynamik der NIRS Daten

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft für alle vier kognitiven Aufgaben die durchschnittlichen Änderungen von HbO in Verlauf der Zeit (20 Blöcke à 6 Sekunden) über der Position Fp1 listenweise (d.h. es sind nur Fälle ohne fehlende Werte berücksichtigt worden) für die Gruppe der gesunden Probanden und die Patienten.



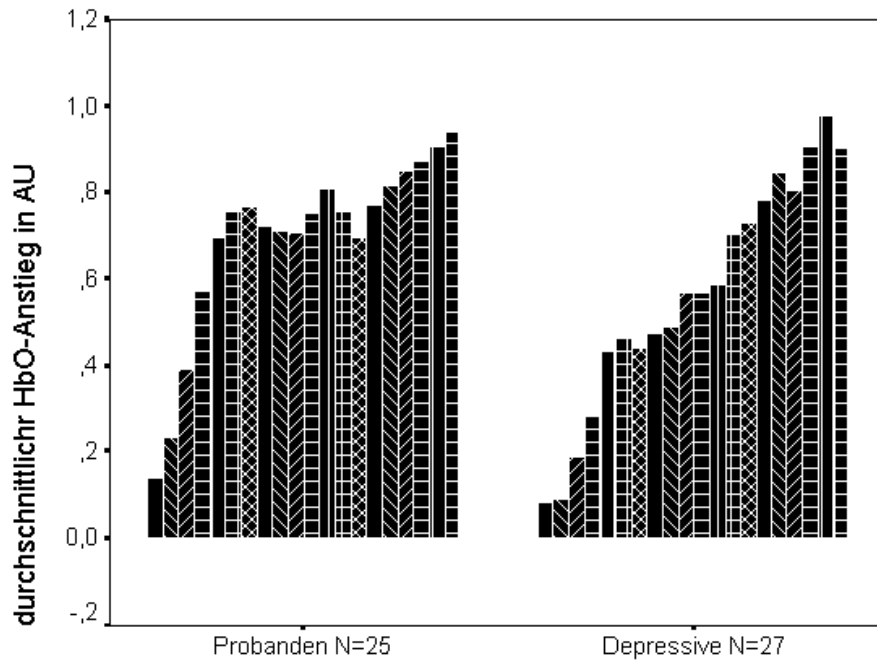
Arithmetik Blöcke 1 bis 20

Abbildung 11: Blockdiagramm der durchschnittlichen HbO-Anstiege in Arbitrary Units (AU) präfrontal links während der Arithmetikaufgabe. Jede Säule entspricht einem 6s-Block. Die Auswertung erfolgte listenweise, so entstehen die angegebenen Fallzahlen (N). Man erkennt, dass die gesunden Probanden in ihrer Aktivität schneller anzusteigen scheinen als die Depressiven.



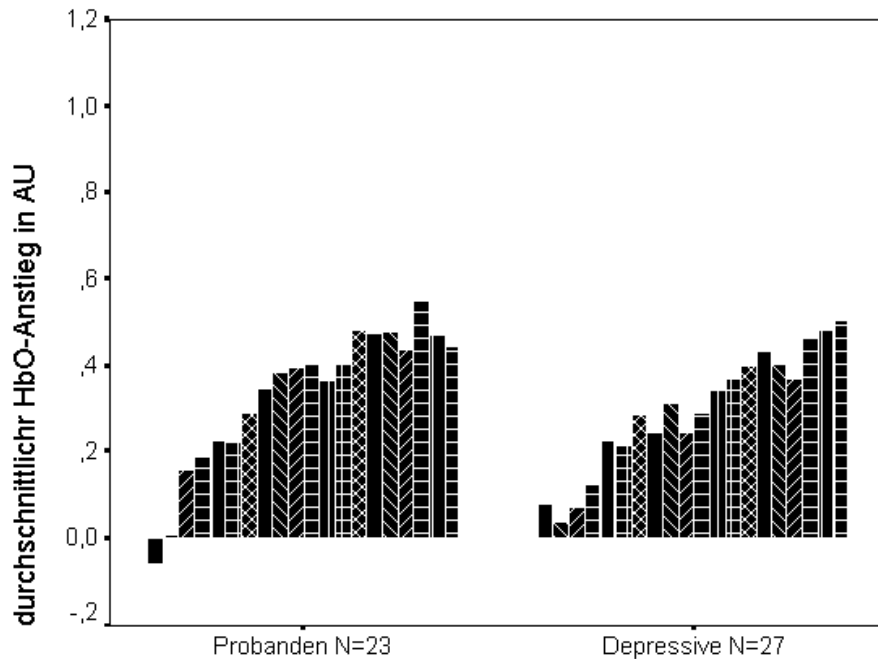
MDT unter direkter Sicht, rechte Hand

Abbildung 12: Blockdiagramm der durchschnittlichen HbO-Anstiege in Arbitrary Units (AU) präfrontal links während der zweiten Aufgabe, also MDT unter direkter Sicht mit der rechten Hand. Man erkennt, dass bei dieser einfachen Aufgabe eine wesentlich geringere Aktivierung als bei der Kettenrechenaufgabe und den anderen Zeichenaufgaben benötigt wird. Die depressiven Patienten aktivieren aber im Vergleich zu den Probanden stärker.



MDT rechte Hand

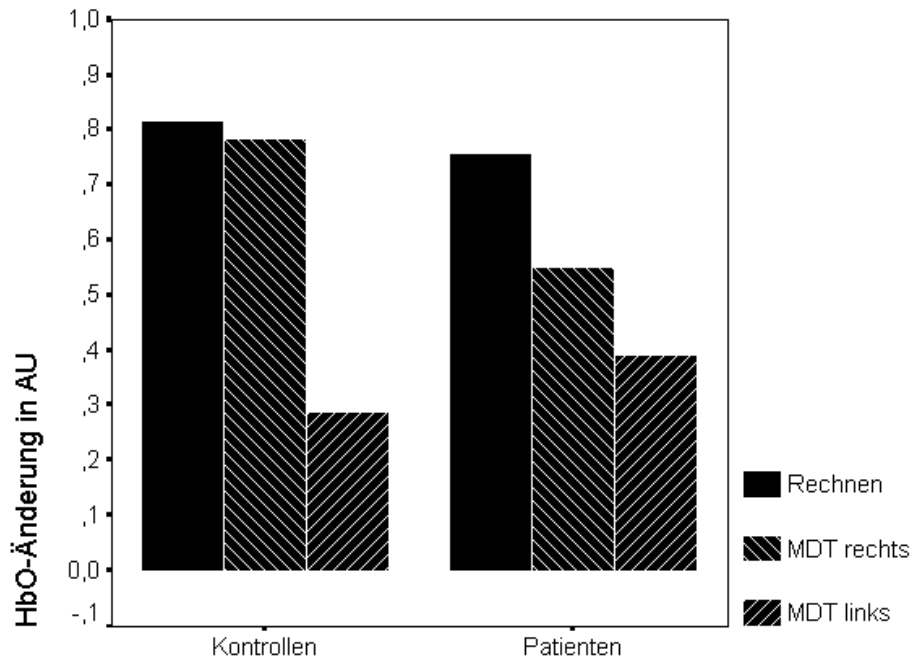
Abbildung 13: Blockdiagramm der durchschnittlichen HbO-Anstiege in Arbitrary Units (AU) präfrontal links während der MDT mit der rechten Hand. Die gesunden Probanden scheinen schneller zu aktivieren als die Depressiven.



MDT linke Hand

Abbildung 14: Blockdiagramm der durchschnittlichen HbO-Anstiege in Arbitrary Units (AU) präfrontal links für die MDT mit der linken Hand. Die gesunden Probanden scheinen schneller zu aktivieren als die Depressiven. Generell scheint hier eine geringere Aktivierungsstärke nötig zu sein.

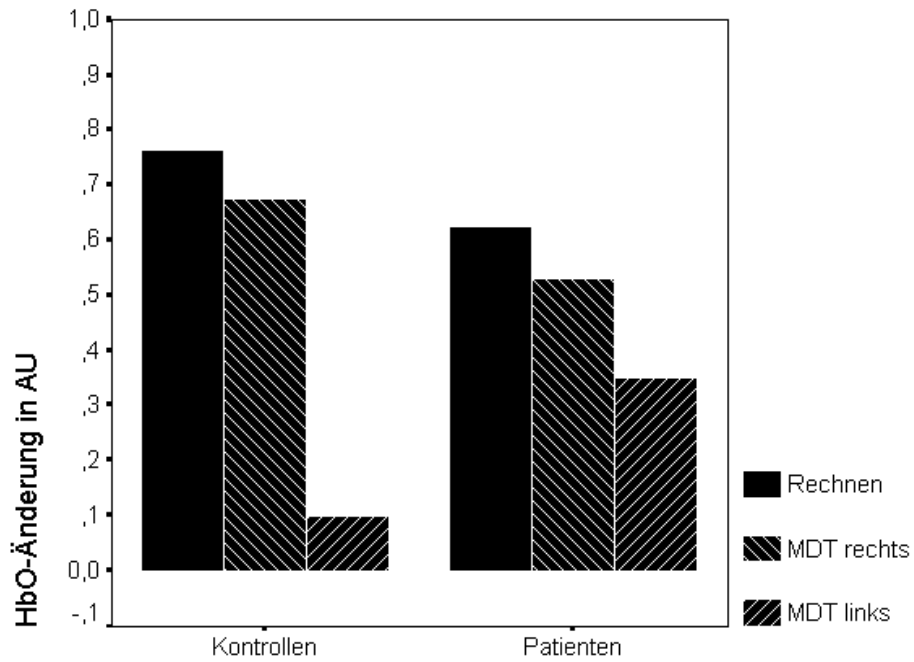
Die folgenden Abbildungen zeigen die durchschnittlichen Konzentrationsänderungen pro 6-Sekunden-Block berechnet über die 2-minütigen Aufgaben von HbO in „AU“ für alle vier Messpositionen aufgeteilt nach Patienten und Probanden. Für die Messpositionen F3 und F4 wurden nur die Fälle, die jünger als der Median der Altersverteilung (56 Jahre) waren, berücksichtigt, da die älteren Probanden nicht frontal sondern parietal gemessen wurden.



Fp2

Abbildung 15: Durchschnittliche Änderung der Konzentration von HbO pro 6-Sekunden-Block in "arbitrary units" (AU) während der zweiminütigen Aufgaben Rechnen, MDT mit der rechten Hand und MDT mit der linken Hand. Messposition: Fp2. Berücksichtigt sind nur die Fälle, für die es keine fehlenden Werte gibt.

Fallzahlen: Probanden N = 19, Patienten N = 26



Fp1

Abbildung 16: Durchschnittliche Änderung der Konzentration von HbO pro 6-Sekunden-Block in "arbitrary units" (AU) während der zweiminütigen Aufgaben Rechnen, MDT mit der rechten Hand und MDT mit der linken Hand. Messposition: Fp1. Berücksichtigt sind nur die Fälle, für die es keine fehlenden Werte gibt.

Fallzahlen: Probanden N = 20, Patienten N = 27

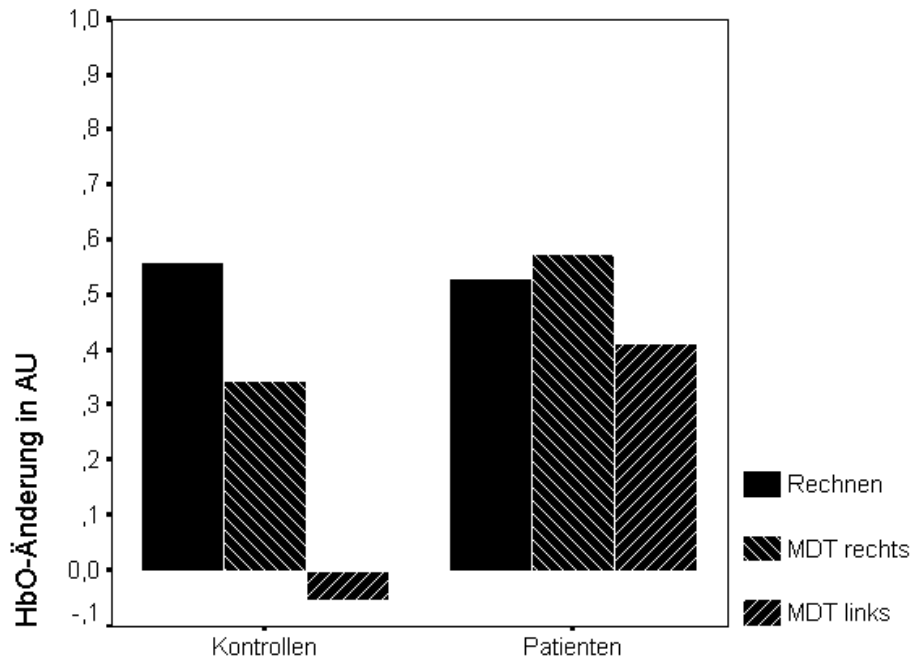
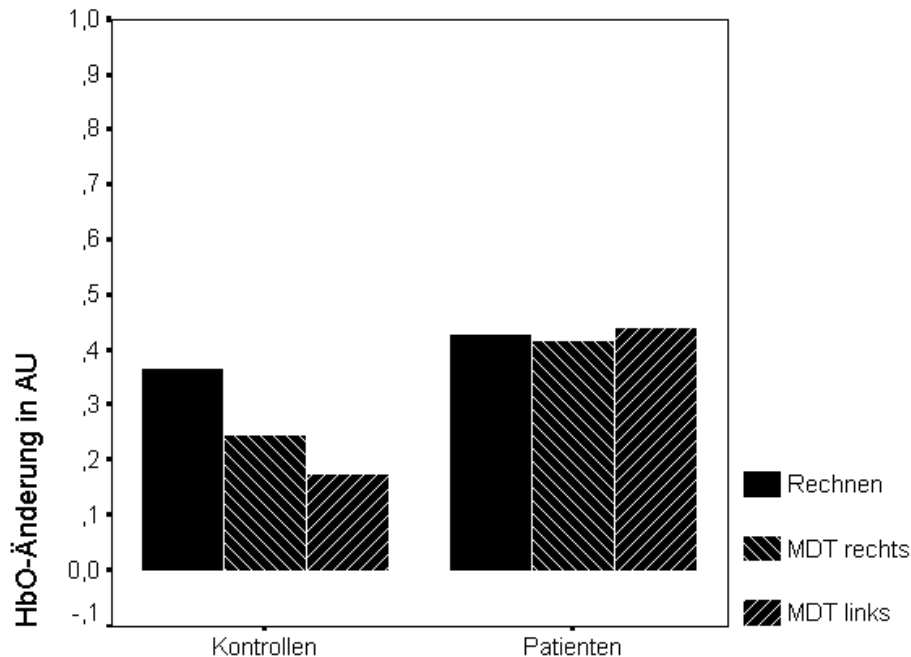
**F4**

Abbildung 17: Durchschnittliche Änderung der Konzentration von HbO pro 6-Sekunden-Block in "arbitrary units" (AU) während der zweiminütigen Aufgaben Rechnen, MDT mit der rechten Hand und MDT mit der linken Hand. Messposition: F4. Berücksichtigt sind nur die Fälle, die jünger als der Median der Altersverteilung (56 Jahre) waren und die keine fehlenden Werte aufweisen.

Fallzahlen: Probanden N = 10, Patienten N = 14



F3

Abbildung 18: Durchschnittliche Änderung der Konzentration von HbO pro 6-Sekunden-Block in "arbitrary units" (AU) während der zweiminütigen Aufgaben Rechnen, MDT mit der rechten Hand und MDT mit der linken Hand. Messposition: F3. Berücksichtigt sind nur die Fälle, die jünger als der Median der Altersverteilung (56 Jahre) waren und die keine fehlenden Werte aufweisen.

Fallzahlen: Probanden N = 11, Patienten N = 14

Die Anstiege der Durchblutungswerte erreichen bei der Gruppe der Probanden schneller ihr Plateau als bei den Patienten. Bei der ersten Zeichenaufgabe unter direkter Sicht, die zur Übung diente, wird in beiden Gruppen wesentlich weniger aktiviert als bei der Kettenrechenaufgabe oder den nachfolgenden Zeichenaufgaben. Die Durchblutung steigt von Aufgabe zu Aufgabe weniger an. Dies könnte auf eine Art Lerneffekt im Sinne von impliziertem Lernen hinweisen, der für die Patienten weniger stark ausgeprägt zu sein scheint.

Die Abnahme der Aktivierung im Zeitverlauf ist nicht nur im Vergleich der Patienten mit den gesunden Probanden sondern auch beim Vergleich zwischen alten und jungen Probanden zu beobachten.

Unterteilt man die Gruppe der gesunden Probanden in eine alte und junge Untergruppe mit dem Median der Altersverteilung (56 Jahre) als Trennungsgrenze und vergleicht diese beiden Gruppen, so zeigt sich bei den alten Probanden ein langsamerer Anstieg des oxygenierten Hämoglobins als bei den jungen. Außerdem fallen die Anstiegsraten bei den alten Probanden im Verlauf der kognitiven Aufgaben weniger stark ab als bei den jungen Probanden.

Um die Dynamik der NIRS-Daten besser beurteilen zu können, wurde eine Datenreduktion durch Kurvenanpassung vorgenommen. Wir postulierten, eine logarithmische Funktion entspräche am ehesten der physiologischen Vorstellung eines Durchblutungsanstiegs im Sinne der neurovaskulären Kopplung mit einem schnellen Anstieg und danach einer Sättigungskinetik. (Heekeren et al., 1997) Zur Kontrolle diente ein lineares Modell, dessen Steigung den Durchblutungsanstieg vor allem in den ersten 10-30 Sekunden abbilden sollte.

Aus Untersuchungen mittels fMRT ist bekannt, dass der Anstieg der Oxydation in diesem Zeitfenster bereits reagiert (BOLD (= blood oxygenation level-dependent)-Effekt) (Heekeren et al., 1997).

Beide Modelle wurden ohne konstanten Term angenommen, da definitionsgemäß bei $t = 0$ die Änderung der Durchblutung im Vergleich zur Baseline gleich 0 ist.

Als Grenzwert für eine gute bzw. schlechte Kurvenanpassung diente das Bestimmtheitsmaß (R^2 -Wert). In die Auswertung der Parameter gingen nur die Kurven ein, bei denen R^2 größer als 0,5 war.

Bei Berechnungen der Koeffizienten mit Konstante zeigte sich, dass nur Kurven mit Bestimmtheitsmaß-Werten $\ll 0,5$ einen signifikant von 0 verschiedenen y-Achsenabschnitt aufwiesen. Das heißt, die Fälle, die einen konstanten Term aufwiesen, passten nicht in die Modelle (weder linear noch logarithmisch) und wurden daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die nächste Abbildung zeigt beispielhaft eine Kurvenanpassung für die Konzentrationsänderungen von HbO während der Rechenaufgabe bei einer 60 Jahre alten depressiven Patientin gemessen über der Position Fp1 und die daraus errechneten Parameter.

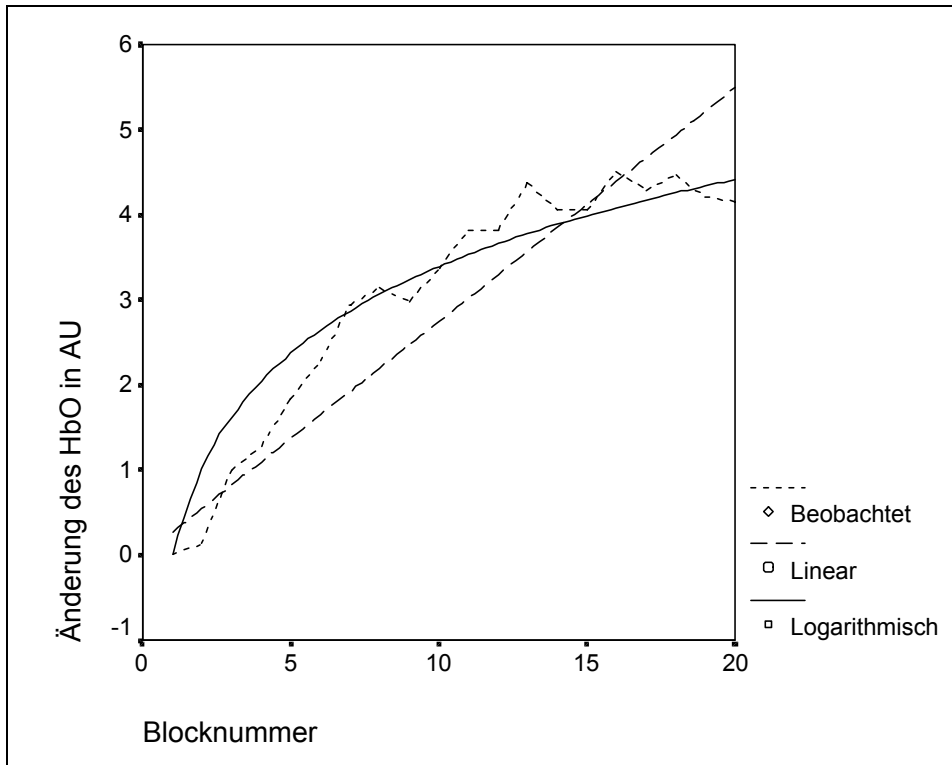


Abbildung 19: Kurvenanpassung sowohl linear als auch logarithmisch an die Aktivierungskurve (oxygeniertes Hämoglobin in AU) einer 60 Jahre alten Patientin. Dargestellt sind die 20 Blöcke während der Rechenaufgabe, gemessen über dem linken dorsomedialen präfrontalen Kortex und die angepassten Kurven.

Modelle: linear: $y = b \cdot x$
 logarithmisch: $y = b \cdot \ln(x)$

Die Kurvenanpassung ergab folgendes Ergebnis:

Modell	RSQ	d. f.	F	Sigf.	b
linear	0,96	19	496	< 0,005	0,28
logarithmisch	0,99	19	1380	< 0,005	1,47

Mit: RSQ = Bestimmtheitsmaß R^2 , d. f. = Degrees of freedom (Anzahl der Freiheitsgrade), F = F-Wert für den F-Test, Sigf. = Signifikanzniveau für den F-Test und b = geschätzte Koeffizienten.

Das logarithmische Modell hatte die Formel: $y = B \cdot \ln(x)$

und das lineare Modell die Formel: $y = b \cdot x$.

Da sich das lineare Modell schlechter an die gemessenen Daten anpassen ließ (kleinere Bestimmtheitsmaß-Werte hatte) als das lineare, wurden im Folgenden nur die Koeffizienten des logarithmischen Modells weiter analysiert.

5.3.4.1 Auswertung der Koeffizienten b mittels ANOVA'S

5.3.4.1.1 Altersunterschiede

Zunächst wurden die Koeffizienten b mittels ANOVA-Modellen analysiert.

Da für die beiden frontalen Messorte die Zahl der Probanden geringer war und diese Gruppe auch jünger war (siehe oben Kapitel "Probanden" und "Patienten"), erfolgte am Median der Altersverteilung (56 Jahre) eine Trennung beider Gruppen.

Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik und die signifikanten Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der geschätzten Koeffizienten b zwischen jungen und alten Probanden, aufgeteilt nach Mediansplit (junge: jünger als 56 Jahre und alte: älter als 56 Jahre). Dabei wurden nur die beiden vorderen Messpunkte in beiden Altersgruppen untersucht, da wie bereits geschildert, die älteren Probanden parietal gemessen wurden.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für **HbO**. Angegeben sind die signifikant unterschiedlichen **Koeffizientenwerte b**, wenn man die alten Probanden mit den jüngeren (Grenze 56 Jahre) vergleicht.

Abkürzungen: Aufg. = Aufgabe, Alt = alte oder junge Gruppe, N = Fallzahl.

	Messort	Aufg.	Alt	N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Kontrollen	Fp2	MDT2	jung	9	0,4	0,3	0,03
			alt	10	0,6	0,2	
	Fp3	MDT2	jung	9	0,2	0,2	< 0,005
			alt	11	0,5	0,1	
Patienten	Fp2	MDT2	jung	10	0,6	0,2	< 0,005
			alt	10	0,3	0,1	
	Fp2	MDT3	jung	10	0,4	0,2	0,01
			alt	7	0,2	0,1	

Die Fallzahlen lagen in einem Bereich von N = 7 bis 10.

Während der "Mirror-Drawing-Task" (MDT) mit der rechten Hand weisen die jungen Probanden kleinere b-Werte für den Chromophor HbO auf als die alten. Dies gilt für beide präfrontalen Messpunkte, rechts und links.

Bei den Depressiven ist es tendenziell umgekehrt.

Während der MDT mit der rechten und mit der linken Hand haben die jüngeren Patienten signifikant größere b-Werte betreffend HbO für den Messpunkt rechts präfrontal als die Vergleichsgruppe.

5.3.4.1.2 Unterschiede zwischen Depressiven und Probanden

Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik und die signifikanten Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der geschätzten Koeffizienten b beim Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe für die präfrontalen Messpositionen.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der Kontroll- mit der Patientengruppe. Angegeben sind die signifikant unterschiedlichen **Koeffizientenwerte b** bezogen auf **HbR**. Einbezogen sind hier nur die Personen, die jünger als 56 Jahre sind.

Messort	Aufg	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Fp2	MDT3	Kontrollen	13	0,1	0,1	0,03
		Patienten	21	-0,0	0,2	
Fp1	MDT2	Kontrollen	20	-0,1	0,2	0,02
		Patienten	17	0,1	0,2	

Die Gruppen umfassen 13 bis 21 Personen.

Signifikante Unterschiede für b zwischen Patienten und Probanden traten nur für HbR auf.

Die gesunden Probanden weisen während der MDT mit der rechten Hand an der Messposition links präfrontal signifikant geringere b-Werte auf als die depressiven Patienten, also umgekehrt wie erwartet.

Die gesunden Probanden zeigen während der MDT mit der linken Hand an der Messposition rechts präfrontal signifikant höhere b-Werte als die Depressiven, also wie erwartet.

Zur Analyse der dorsolateralen (F3 und F4) wurden nur die Probanden jünger als 56 Jahre verglichen.

Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik und die signifikanten Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der geschätzten Koeffizienten b beim Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe für die frontalen Kanäle. Die N-Zahlen sind im Bereich von N = 4 bis 11.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die frontalen Kanäle beim Vergleich Probanden mit Patienten. Ausgewertet sind hier nur die jüngeren Probanden (Patienten und Probanden, die jünger als 56 Jahre sind) zum Vergleich der Koeffizienten b an den frontal gelegenen Messpunkten. N = Fallzahl.

Messort	Aufgabe	Chromophor	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
F4	MDT3	HbO	Kontrollen	4	-0,1	0,2	0,01
			Patienten	11	0,3	0,3	
F3	MDT2	Cyt	Kontrollen	7	0,0	0,1	0,01
			Patienten	11	0,1	0,0	

Rechts frontal während der MDT mit der linken Hand (also kontralateral) zeigte das HbO signifikant höhere b-Werte bei den depressiven Patienten als bei den Probanden.

Links frontal zeigte während der MDT mit der rechten Hand (also kontralateral) die Cytochromoxydase signifikant höhere b-Werte bei den depressiven Patienten auf als bei den Probanden.

Zusammenfassend sind in der folgenden Tabelle die b-Werte dargestellt:

Tabelle 15: zusammenfassende Statistik der b-Werte. N = Fallzahl.

Messort	Aufgabe	Chromophor	Gruppe	N	Mittelwert	Standardabweichung
Fp2	MDT links	HbR	Kontrollen	13	0,12	0,12
			Patienten	21	-0,03	0,21
Fp1	MDT rechts	HbR	Kontrollen	20	-0,05	0,18
			Patienten	17	0,08	0,16
F4	MDT links	HbO	Kontrollen	4	-0,11	0,15
			Patienten	11	0,30	0,26
F3	MDT rechts	Cyt	Kontrollen	7	0,01	0,05
			Patienten	11	0,07	0,04

5.3.4.2 Korrelationen der Koeffizienten b mit dem Alter und der kognitiven Leistung

Die Tabelle 16 zeigt die Korrelationen nach Pearson der Koeffizienten b der logarithmischen Kurvenanpassung (*Korr. B*) und der durchschnittlichen auf

einen 6-Sekundenblock bezogenen Konzentrationsänderung des entsprechenden Chromophors (*Korr. Konz.*) in Arbitrary Units mit der kognitiven Leistung und dem Alter für die Kontrollgruppe und die Patientengruppe.

Tabelle 16: zeigt die Korrelationen nach Pearson der Koeffizienten b der logarithmischen Kurvenanpassung (*Korr. B*) und der durchschnittlichen auf einen 6-Sekundenblock bezogenen Konzentrationsänderung des entsprechenden Chromophors (*Korr. Konz*) mit der kognitiven Leistung und dem Alter für die Kontrollgruppe und die Patientengruppe. In die Korrelationen mit der Konzentrationsänderung gingen nur die Fälle ein, für die sich eine logarithmische Funktion anpassen ließ, also für die ein Koeffizient b existiert. In eckigen Klammern ist jeweils der p -Wert [p] der Korrelation angegeben.

Probanden				
<i>kogn. Leistung</i>				
<i>Messort</i>	<i>Aufgabe</i>	<i>Chromophor</i>	<i>Korr. B [p]</i>	<i>Korr. Konz. [p]</i>
Fp2	Rechnen	HbO		-0,47 [0,05]
Fp2	Rechnen	Cyt		-0,48 [0,04]
Fp1	Rechnen	HbO	-0,53 [0,02]	-0,55 [0,02]
Fp1	Rechnen	Cyt		-0,51 [0,04]
F4	Rechnen	Cyt	-0,65 [0,03]	-0,71 [0,01]
<i>Alter</i>				
Fp1	MDT rechts	HbO	0,60 [0,01]	0,61 [0,01]
Patienten				
<i>kogn. Leistung</i>				
Fp2	MDT links	HbR	0,54 [0,01]	0,53 [0,01]
Fp1	MDT links	HbR	0,52 [0,01]	0,51 [0,02]
F4	MDT links	HbR	0,50 [0,02]	0,48 [0,03]
F3	Rechnen	HbR	-0,49 [0,02]	-0,49 [0,02]
F4	Rechnen	Cyt	-0,53 [0,01]	-0,52 [0,02]
<i>Alter</i>				
Fp2	MDT rechts	HbO	-0,50 [0,02]	-0,6 [0,01]
Fp2	MDT links	HbO	-0,54 [0,03]	-0,53 [0,03]
Fp1	MDT rechts	Cyt		-0,44 [0,05]
F4	MDT rechts	Cyt	-0,45 [0,05]	-0,48 [0,03]
F3	MDT rechts	Cyt	-0,54 [0,02]	-0,57 [0,01]

In die Korrelationen mit der Konzentrationsänderung gingen nur die Fälle ein, für die sich eine logarithmische Funktion anpassen ließ, also für die ein Koeffizient b existiert. In eckigen Klammern ist jeweils die Signifikanz [p] (= p -Wert) der Korrelation angegeben.

Bei den Probanden treten signifikante negative Korrelationen der kognitiven Leistung während der Rechenaufgabe auf. Diese bestehen an den Messpositionen Fp1 für HbO und an der Messposition F4 für die

Cytochromoxydase mit den Koeffizienten b und gleichzeitig mit der Konzentrationsänderung.

An Fp2 korreliert außerdem die kognitive Leistung negativ mit den Konzentrationsänderungen (nicht jedoch mit den Koeffizienten b) für die Chromophoren HbO und Cytochromoxydase.

Eine weitere negative Korrelation der kognitiven Leistung mit der Konzentrationsänderung für die Cytochromoxydase wird an der Messposition Fp1 gemessen.

Weiterhin tritt eine positive Korrelation des Alters der Probanden mit den Koeffizienten b und den Konzentrationsänderungen während der Aufgabe an der Messposition Fp1 während der Mirror-Drawing-Task mit der rechten Hand bezüglich des Chromophors HbO auf.

Bei den depressiven Patienten treten an den Messpositionen Fp1, Fp2 und F4 nur positive Korrelationen, an der Messposition F3 nur negative Korrelationen der jeweiligen kognitiven Leistung mit den Werten der Koeffizienten b bezüglich HbR und immer gleichzeitig auch der Konzentrationsänderung von HbR auf. Zusätzlich findet man auch eine negative Korrelation der kognitiven Leistung mit b und der Konzentrationsänderung für die Cytochromoxydase während der Rechenaufgabe an der Messposition F3.

Das Alter der depressiven Patienten korreliert negativ mit den b -Werten und den Konzentrationsänderungen. Das gilt für die Cytochromoxydase während der MDT rechts an den Messpositionen Fp1 (hier nur die Konzentrationsänderung, nicht der Koeffizient b), F3 und F4, außerdem für HbO an der Position Fp2 während beiden MDT's.

Es lassen sich diese Korrelationen wie folgt zusammenfassen:

Bei der Kontrollgruppe hatte die Qualität der kognitiven Leistung auf die Hirnaktivität nur während des Kopfrechnens einen signifikanten Einfluss.

Bessere Leistungen (das heißt, mehr Rechenoperationen) zeigten geringere und langsamere Anstiege der Chromophorenkonzentrationen und das außer frontal links an allen Messorten.

Während der MDT mit der rechten Hand stieg das HbO links frontal bei den älteren schneller und stärker an als bei den jüngeren Probanden.

Bei den Patienten traten während des Rechnens ebenfalls negative Korrelationen der Leistung mit dem Oxygenierungsgrad der Cyt- und der HbR-Konzentrationsänderung auf, und zwar an der Messposition F3.

An den anderen Messpositionen gab es nur positive Korrelationen der kognitiven Leistung während der MDT links mit den b-Werten und den Konzentrationsänderungen für HbR.

Das Alter korrelierte bei den Patienten nur negativ mit den b-Werten und den Konzentrationsänderungen für HbO bzw. Cyt während beiden MDT's an allen Messpunkten. D.h. die älteren aktivierten weniger als die jüngeren. Also umgekehrt wie die gesunden Probanden.

5.3.4.3 Analyse mittels multivariater Varianzanalyse

Die geschätzten Koeffizienten b wurden in einem weiteren Schritt mittels einer multivariaten Varianzanalyse für jeden Chromophor getrennt analysiert. Im Modell berücksichtigten wir zunächst nur die Messpositionen Fp1 und Fp2. Da für die beiden frontalen Messorte die Zahl der Probanden geringer war und diese Gruppe auch jünger war, wurde eine Teilung am Median der Altersverteilung beider Gruppen (56 Jahre) vorgenommen. Unter Betrachtung nur der jüngeren Hälfte der Gruppen wurden dann auch die Daten gemessen an den beiden frontalen Messpunkten (F3 und F4) untersucht.

Das Modell sieht folgendermaßen aus:

- abhängige Variable: Regressionskoeffizient b
- Kofaktoren: Gruppe (depressiv oder Kontrollgruppe), kognitive Aufgabe (Rechnen, MDT rechts und MDT links), Alter (jünger als 56 oder älter), Geschlecht
- Zufallsfaktor: Individuum

- Kovariaten: kognitive Leistung (Anzahl der Rechenschritte bzw. korrekter Anteil der Sternumkreisungen linkshändig und rechtshändig) "genested" (*) unter Aufgabe
- Modelldesign der berechneten Wechselwirkungen:
Haupteffekte: Gruppenzugehörigkeit, Aufgabe, Alter (Zugehörigkeit zur jungen oder alten Gruppe, im weiteren der Einfachheit halber "Alt" genannt), Geschlecht,

Da sich unter Berücksichtigung des Geschlechts, der Zugehörigkeit zur jungen oder alten Gruppe (bei den präfrontalen Messungen) keine signifikanten Einflüsse auf die abhängige Variable nachweisen ließen, ebenso weil sich keine Seitenunterschiede präfrontal links/rechts bzw. frontal links/rechts nachweisen ließen, weder als Einzelfaktor noch als Faktor in einer Wechselwirkung, wurden die Kofaktoren Geschlecht, Alt und Messposition (Kanal) weggelassen und das Modell ohne diese Faktoren vereinfacht.

Zum Modelldesign gehören noch die folgenden Wechselwirkungen:

- kognitive Leistung "genested" (*) unter Aufgabe
- Gruppenzugehörigkeit * kognitive Leistung "genested" (*) unter Aufgabe
- Individuum "genested" (*) unter Gruppe

(*) Durch die Funktion des "Nestens" (von engl. "to nest" = dt. "nisten" / "brüten") können Abhängigkeiten von Variablen untereinander statistisch berücksichtigt werden. So wird im vorliegenden Fall berücksichtigt, dass im Messprotokoll mehrere verschiedene Aufgaben ausgeführt wurden und nicht mehrmals die gleiche Aufgabe im Sinne einer Messwiederholung. Somit ist die erbrachte kognitive Leistung abhängig von der gelösten Aufgabe. Auch ist der individuelle Koeffizient b wahrscheinlich von der Gruppenzugehörigkeit abhängig, so dass auch der Faktor "Individuum "genested" unter Gruppe" im Modell berücksichtigt wurde.

Die Kurvenschätzungen zeigten, dass das logarithmische Modell stets höhere Korrelationskoeffizienten besaß als das lineare Modell, was mit der physiologischen Vorstellung (siehe oben) eher konform geht. Es wurde daher nur das logarithmische Modell weiter betrachtet.

Die signifikanten Ergebnisse der Tests der Zwischensubjekteffekte sowie die Parameterschätzer sind für die frontopolaren Messpositionen in Tabelle 17 bis Tabelle 19 und für die frontalen Messpositionen (Patienten und Probanden jünger als 56 Jahre) in Tabelle 20 bis Tabelle 23 angegeben.

Tabelle 17: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: B. Chromophor = HbO, Messposition = Fp2.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,015

Aufg = MDT rechts: -0,189

Aufg = MDT links: -0,186

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN (AUFG)	Hypothese	0,87	3	0,29	< 0,005
	Fehler	2,89	54	0,05	

Tabelle 18: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: B, Chromophor = HbO, Messposition = Fp1

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,014

Aufg = MDT rechts: -0,269

Aufg = MDT links: -0,125

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	0,97	3	0,32	0,03
	Fehler	4,95	52	0,10	

Tabelle 19: Tests der Zwischensubjekteffekte. GROUP = Gruppe (depressiv oder Kontrolle).
Abhängige Variable: B, Chromophor = Cytochromoxydase, Messposition = Fp1.

Geschätzte Parameter:

GROUP = Probanden: 0,12

GROUP = Patienten: 0,00

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
GROUP	Hypothese	0,04	1,00	0,04	0,02
	Fehler	0,64	83,82	0,01	

Tabelle 20: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: B, Chromophor = HbO, Messposition = F4.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,01

Aufg = MDT rechts: -0,17

Aufg = MDT links: -0,16

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	0,57	3	0,19	0,03
	Fehler	1,20	23	0,05	

Tabelle 21: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: B, Chromophor = HbO, Messposition = F3.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,00

Aufg = MDT rechts: -0,14

Aufg = MDT links: -0,07

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	0,50	3	0,17	0,03
	Fehler	1,07	23	0,05	

Tabelle 22: Tests der Zwischensubjekteffekte. GROUP = Gruppe (depressiv oder Kontrolle).
Abhängige Variable: B, Chromophor = Cytochromoxydase, Messposition = F4.

Geschätzte Parameter:

GROUP = Probanden: 0,11

GROUP = Patienten: 0,00

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
GROUP	Hypothese	0,04	1	0,04	0,02
	Fehler	0,21	36	0,01	

Tabelle 23: Tests der Zwischensubjekteffekte. AUFG = Aufgabe. Abhängige Variable: B. Chromophor = Cytochromoxydase, KANAL = F3.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: 0,18

Aufg = MDT rechts: 0,11

Aufg = MDT links: 0,00

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
AUFG	Hypothese	0,06	2	0,03	0,01
	Fehler	0,10	22	0,00	

Es zeigen sich signifikante Effekte der Gruppenzugehörigkeit bei den präfrontalen Messungen nur für die Cytochromoxydase an der Messposition links frontopolar (Fp1) und bei den frontalen Messungen rechts frontal (F4). Die Gruppenzugehörigkeit hat einen starken Einfluss auf die Koeffizienten b zu besitzen (siehe Tabellen Tabelle 19 und Tabelle 22). An beiden Positionen gilt, dass nur bei den Probanden ein positiver Einfluss auf die Variable b besteht. D. h. ein Mitglied der Kontrollgruppe wird größere b-Werte an Fp1 und F4 aufweisen als ein Patient aus der Depressivengruppe.

Die folgenden Abbildungen zeigen die geschätzten Randmittel für die Messpositionen Fp1 und Fp2 für die Cytochromoxydase. Man sieht einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen nur an der Messposition Fp1.

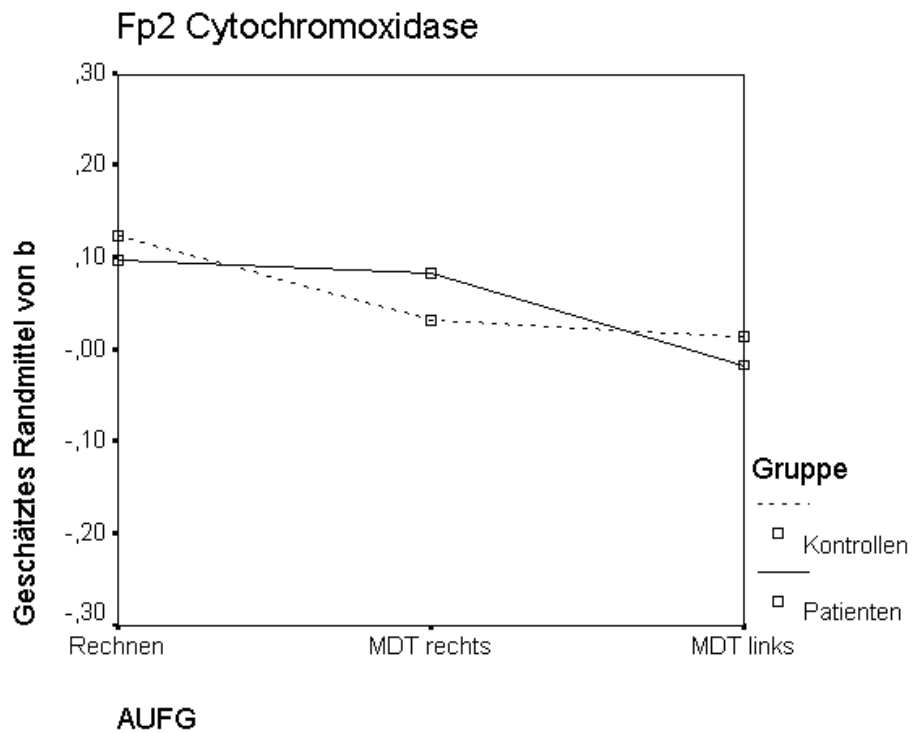


Abbildung 20: Geschätzte Randmittel der Koeffizienten b an der Meßposition Fp2 für die Cytochromoxydase. Hier im generalisierten linearen Modell keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisbar.

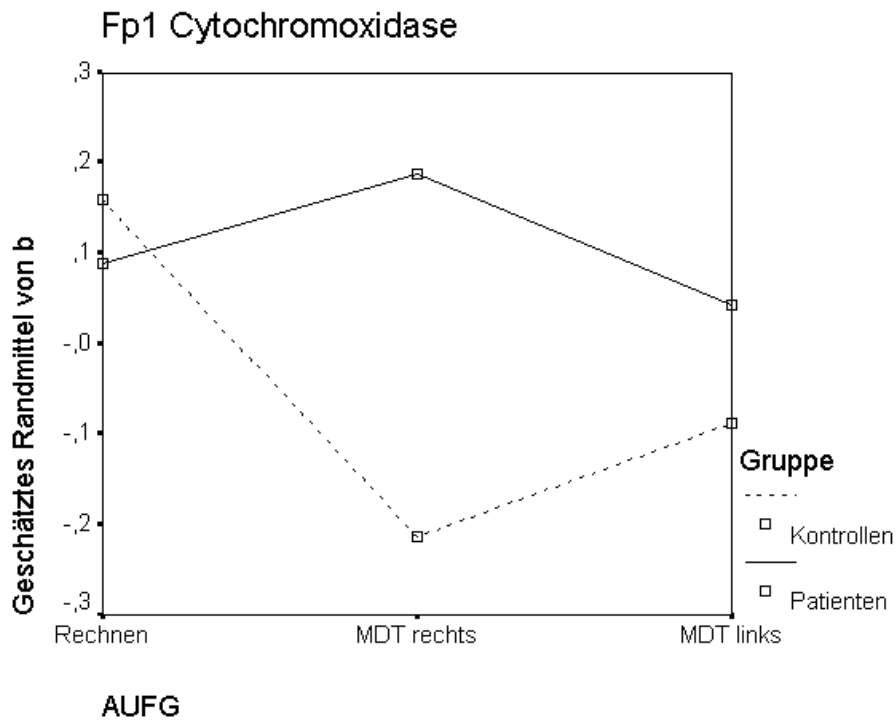


Abbildung 21: Geschätzte Randmittel der Koeffizienten b an der Messposition Fp1 für die Cytochromoxydase. Hier im generalisierten linearen Modell signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar.

Weitere signifikante Effekte treten für den Effekt "Kognitive Leistung "genested" unter die Aufgabe" auf (siehe Tabelle 24, Tabelle 25, Tabelle 27 und Tabelle 28).

Die kognitive Leistung während der Rechenaufgabe hat dabei außer an der Messposition Fp2 einen positiven bzw. größeren Einfluss auf die Variable b als die Leistung während der Zeichenaufgaben.

Außerdem gibt es einen signifikanten Effekt der Aufgabe an der Position F3 für den Chromophor Cytochromoxydase (siehe Tabelle 23).

Interessant hierbei sind die Schätzwerte für die Parameter. Diese werden über die Aufgaben von "Rechnen" bis "MDT links" geringer, bis "MDT links" keinen Einfluss mehr auf b ausübt.

Diese Ergebnisse erhält man auch, wenn man das GLM-Modell statt auf die Koeffizienten b auf die durchschnittlichen Konzentrationsänderungen anwendet (siehe Tabelle 24 und folgende).

Tabelle 24: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: Intensitätsänderung. Chromophor = HbO, Messposition = Fp2.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,03

Aufg = MDT rechts: -0,39

Aufg = MDT links: -0,41

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	4,24	3	1,41	< 0,005
	Fehler	13,24	54	0,25	

Tabelle 25: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: Intensitätsänderung. Chromophor = HbO, Messposition = Fp1.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,03

Aufg = MDT rechts: -0,58

Aufg = MDT links: -0,26

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	4,37	3	1,46	0,03
	Fehler	23,66	52	0,46	

Tabelle 26: Tests der Zwischensubjekteffekte. GROUP = Gruppe (depressiv oder Kontrolle). Abhängige Variable: Intensität. Chromophor = Cytochromoxydase, Messposition = Fp1.

Geschätzte Parameter:

GROUP = Probanden: 0,07

GROUP = Patienten: 0,00

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
GROUP	Hypothese	0,19	1	0,19	0,02
	Fehler	2,98	83	0,04	

Tabelle 27: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = Kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: Intensitätsänderung, Chromophor = HbO, Messposition = F4.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,02

Aufg = MDT rechts: -0,37

Aufg = MDT links: -0,34

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	2,68	3	0,89	0,04
	Fehler	6,26	23	0,27	

Tabelle 28: Tests der Zwischensubjekteffekte. KOGN(AUFG) = Kognitive Leistung genested unter Aufgabe. Abhängige Variable: Intensitätsänderung, Chromophor = HbO, Messposition = F3.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: -0,003

Aufg = MDT rechts: -0,294

Aufg = MDT links: -0,175

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
KOGN(AUFG)	Hypothese	2,14	3	0,71	0,04
	Fehler	4,87	23	0,21	

Tabelle 29: Tests der Zwischensubjekteffekte. GROUP = Gruppe (depressiv oder Kontrolle). Abhängige Variable: Intensitätsänderung, Chromophor = Cytochromoxydase, Messposition = F4.

Geschätzte Parameter:

GROUP = Probanden: 0,24

GROUP = Patienten: 0,00

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	p-Wert
GROUP	Hypothese	0,15	1	0,15	0,03
	Fehler	0,93	34	0,03	

Tabelle 30: Tests der Zwischensubjekteffekte. AUFG = Aufgabe. Abhängige Variable: Intensitätsänderung, Chromophor = Cytochromoxydase, Messposition = F3.

Geschätzte Parameter:

Aufg = Rechnen: 0,39

Aufg = MDT rechts: 0,25

Aufg = MDT links: 0,00

<i>Quelle</i>		<i>Quadratsumme vom Typ III</i>	<i>df</i>	<i>Mittel der Quadrate</i>	<i>p-Wert</i>
AUFG	Hypothese	0,28	2	0,14	< 0,005
	Fehler	0,44	22	0,02	

6 Diskussion

6.1 Ergebnisse der Studie

6.1.1 Unterschiede bei der kognitiven Leistung

Die depressiven Patienten zeigten in allen Aufgaben schlechtere kognitive Leistungen als die Probanden (Rypma et al., 2000). Dies deutet auf ein Defizit in der Leistungsfähigkeit in frontalen Hirnbereichen hin.

Bei den Probanden zeigten sich keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede bei der kognitiven Leistung.

Bei den Patienten traten negative Korrelationen der Rechenleistung und der Zeichenleistung mit der rechten Hand mit dem Lebensalter auf.

6.1.2 Zusammenhänge der kognitiven Leistung und des Alters mit den Konzentrationsänderungen der Chromophoren

Vergleicht man die erbrachten kognitiven Leistungen bei der Rechenaufgabe mit den erhobenen Durchblutungs-/NIRS-Daten, so zeigt sich nur bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe eine negative Korrelation. Für HbO, HbT (also dem Gesamt-Hb) und dem Oxydationsgrad der Cyt konnte dies an allen vier Messorten (Fp1, Fp2, F3 und F4), also den dorsolateralen und ventrolateralen Kortices der linken und rechten Hemisphäre nachgewiesen werden.

Die gesunden Probanden, die mehr Subtraktionen in der Kopfrechenaufgabe berechneten und somit bessere Leistungen erbrachten, stiegen in ihrer Durchblutung weniger stark an, als die, die schlechtere Leistung erbrachten.

Dieser Zusammenhang war in der Gruppe der Patienten nicht mehr nachweisbar. Hier traten keine signifikanten Korrelationen der NIRS-Daten mit der Anzahl der Rechenschritte auf. Im Gegenteil war es tendenziell so, dass

diejenigen, die mehr bzw. bessere Leistungen bei der Kopfrechenaufgabe erzielten, höhere Durchblutungsanstiege aufwiesen, als die, die schlechtere Leistungen erbrachten. Signifikante positive Korrelationen traten bei der MDT mit der linken Hand für das reduzierte Hämoglobin außer an der Position F4 an allen drei anderen Messpositionen auf.

In einer neuen Arbeit von Rypma, B. und D'Esposito, M. (Rypma et al., 2000) wurde mittels fMRT die Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen und des ventrolateralen präfrontalen Kortex bei Merkaufgaben bei jungen im Vergleich zu alten Probanden untersucht. Auch wurde zwischen subkapazitären Merkaufgaben (Speichern von zwei Buchstaben) und suprapkapazitären Merkaufgaben (6 Buchstaben) unterschieden.

Die Probanden waren alle neurologisch und psychiatrisch gesund, hatten keine das Gehirn oder seinen Stoffwechsel betreffenden Krankheiten. Den Probanden wurden zwei bzw. 6 Buchstaben präsentiert, die sie sich einprägen mussten. Nach einer gewissen Zeit, in der die abgespeicherten Informationen behalten werden mussten, wurden wiederum Buchstaben präsentiert und die Probanden sollten durch einen Knopfdruck zeigen, ob die vorher zu merkenden Buchstaben dargeboten wurden oder nicht. Es wurde während des Versuchsprotokolls der Hirnstoffwechsel mittels fMRT gemessen. Durch die definierte zeitliche Aufteilung des Versuchsprotokolls war es möglich, zwischen den Funktionen Einprägen, Merken und Hervorrufen von Information zu unterscheiden. Außerdem wurde die Reaktionszeit erfasst, nach der eine Antwort gegeben wurde.

Als ROI ("region of interest") wurde der präfrontale Kortex definiert. Es wurde zwischen dorsolateralem und ventrolateralem Präfrontalkortex unterschieden. Der dorsolaterale Präfrontalkortex entspricht etwa der Messposition F3/F4 in der hier vorliegenden Studie, der ventrolaterale Präfrontalkortex entspricht etwa der Messposition Fp1/Fp2.

Rypma et al. fanden eine positive Korrelation der Reaktionszeit, die als Messparameter für die kognitive Leistung verstanden wird, mit der mittels fMRT

gemessenen Aktivitätszunahme des dorsolateralen Präfrontalkortex beidseits bei jungen Probanden und eine negative bei älteren Probanden.

Im ventrolateralen Präfrontalkortex fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

Es wird eine Funktion des dorsolateralen Präfrontalkortex bei Gedächtnisfunktionen postuliert, die bei den alten Probanden im Vergleich zu den jungen Probanden abnimmt.

Auch in der hier vorliegenden Studie finden sich negative Korrelationen der Konzentrationsänderungen der gemessenen Chromophoren mit der erbrachten Leistung bei der Kopfrechenaufgabe bei den gesunden Probanden.

Insbesondere gibt es auch hier einen Alterseffekt, in dem Sinne, dass die Konzentrationsänderungen der mittels NIRS gemessenen Chromophoren mit dem Alter positiv korrelieren und die Leistung in der Kopfrechenaufgabe hingegen negativ korreliert. In dieser Gruppe entsprechen die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten den Ergebnissen der Studie von Rypma et al. (Rypma et al., 2000). Die Ergebnisse von Rypma et al. lassen sich bestätigen. Allerdings trifft dies nicht nur auf den dorsolateralen Präfrontalkortex zu, sondern findet sich auch im ventrolateralen Präfrontalkortex.

Das kann man darauf zurückführen, dass bei einer komplexen Aufgabe wie dem Kopfrechnen komplexere systemische Vorgänge gleichzeitig ablaufen als bei einer zeitlich genau in Merken, Behalten und Abrufen gegliederten Aufgabe. Bei den Zeichenaufgaben sind die Ergebnisse nicht so deutlich. Vermutlich spielen bei den Zeichenaufgaben noch andere Gehirnfunktionen und damit auch mehr Hirnareale eine Rolle, die mit der verwendeten Messanordnung nur unzureichend erfasst werden können. Insbesondere handelt es sich um eine aktive Inhibition einfacher Zeichenfunktionen, die "gespiegelt" werden müssen ("go-no go-Paradigma") (Eschweiler et al. 2000).

Interessant sind die Ergebnisse, wenn man die gesunde Probandengruppe mit den depressiv erkrankten Patienten vergleicht. Hier sind diese Effekte aufgehoben. Im Gegenteil treten tendenziell eher umgekehrte Effekte auf. Es

zeigen sich positive Korrelationen der Durchblutungsänderungen mit der kognitiven Leistung während des Zeichnens bei den depressiven Patienten.

Rypma et al. postulieren eine mit dem Alter zunehmende Ineffektivität der neuronalen Netze im präfrontalen Kortex, die dazu führt, dass ältere Personen höhere Aktivierungen benötigen um zum Ziel zu kommen, bzw. eine bestimmte Leistung zu erbringen als jüngere Personen.

Durch die in der hier vorliegenden Studie erhobenen Daten kann man ergänzen, dass bei depressiven Patienten dieses ebenfalls zutrifft.

Die Ergebnisse führen zu der Annahme, dass ein Aspekt der Erkrankung "Depression" die mangelnde Fähigkeit ist, den präfrontalen, bzw. vorderen frontalen Kortex zu aktivieren, der gewissermaßen "blockiert" ist.

Bei den gesunden Probanden scheint es hingegen eine Fähigkeit zur Modulierung und eine Flexibilität zu geben. Diese Erkenntnis geht konform mit den in dem Einleitungskapitel beschriebenen Kenntnissen die Funktion des präfrontalen Kortex betreffend, die sich auf diese Art und Weise bestätigen oder zumindest stützen lassen.

Obwohl die gesunden älteren Probanden nicht unter depressiven Symptomen litten, zeigten sie die selben Unterschiede in der Funktion des Präfrontalkortex wie die depressiven Patienten.

Dies wirft die Frage nach Ursache und Wirkung auf. Ist eine frontopolare Fehlfunktion eine Ursache (unter wahrscheinlich mehreren unbekanntem Ursachen) für das depressive Syndrom? Dies könnte das Phänomen der Altersdepression erklären, wenn man eine Zunahme der Bereitschaft zur frontopolaren Fehlfunktion im Alter annimmt. Zu dieser kommen dann noch unbekanntem Faktoren hinzu, so dass ein depressives Syndrom zum Vorschein kommt.

Oder ist es umgekehrt, führt eine zunächst bestehende Fehlfunktion des Präfrontalkortex zur Depression?

Klinisch sind beide Möglichkeiten bekannt. So können zum Beispiel Läsionen nach Schlaganfall in diesen Gebieten zu depressiven Symptomen führen.

Umgekehrt gibt es auch depressive Patienten, bei denen keine Läsion nachweisbar und kein funktionales präfrontales Defizit vorliegt.

In diesem Zusammenhang sollte erforscht werden, inwieweit die Bereitschaft zur Depression in einer Minder- oder Fehlfunktion in präfrontalen Arealen des Kortex begründet ist. Die Nahinfrarot-Spektroskopie könnte hierbei eine interessante Rolle spielen, da sie eine verhältnismäßig billige und noninvasive Methode zur Messung von Hirnstoffwechselfparametern darstellt.

6.1.3 Dynamische Effekte der Durchblutungsdaten

Ein interessanter Aspekt der NIRS-Daten ist die Dynamik ihrer Veränderung. So fällt bei der Betrachtung der Konzentrationsänderungen im zeitlichen Verlauf der Aufgaben auf, dass die Anstiege der Durchblutungswerte von HbO und HbT in der Kontrollgruppe schneller ihr Plateau erreichen als in der Gruppe der depressiven Patienten. Ein weiterer Effekt ist der, dass die Durchblutung in der Gruppe der gesunden Probanden von Aufgabe zu Aufgabe weniger stark ansteigt, d.h. die "Aktivierungskurven" werden immer flacher. Dies ist bei den depressiven Patienten nicht der Fall. (siehe Abbildung 11 bis Abbildung 18). Die Tatsache, dass die Konzentrationsänderungen bei der "Übungsaufgabe" für das Sternzeichnen unter direkter Sicht wesentlich geringer ausfallen als unter indirekter visueller Kontrolle über den Spiegel (da hier keine starke Anstrengung notwendig ist) bestätigt diesen Effekt.

Es scheint sich hier um einen Lerneffekt im Sinne von implizitem Lernen zu handeln. Diese Vermutung wird durch Studien gestützt, die dem Präfrontalkortex eine Funktion bei Lernmechanismen zuschreiben. (Pascual Leone et al. 1996; Petersson et al., 1999; Spitzer et al., 1996)

Die vorliegenden Daten zeigen eine Störung dieser Lernfunktion bei den Depressiven, da die Konzentrationsänderungen der gemessenen Chromophoren von Aufgabe zu Aufgabe in dieser Gruppe nicht in dem Maße abnehmen wie bei den gesunden Probanden.

6.1.4 Datenreduktion durch Kurvenanpassung

Nach einer Datenreduktion durch Anpassung an eine logarithmische Funktion und der Auswertung dieser Koeffizienten mittels ANOVA's und einer multivariaten Varianzanalyse findet man Unterschiede zwischen den Probanden und den depressiven Patienten.

Bei den jungen Probanden der Kontrollgruppe treten kleinere Koeffizienten auf als bei den älteren Probanden. Bei den Patienten ist es umgekehrt.

Dies zeigt, dass es bei den Stoffwechselfvorgängen im präfrontalen Kortex Unterschiede zwischen Depressiven und gesunden Probanden und auch Altersunterschiede gibt, die sich mittels NIRS nachweisen lassen.

Die logarithmische Funktion bildet einerseits die Stärke der Aktivierung, d.h. die Höhe der Konzentrationsänderung des gemessenen Chromophors und andererseits auch die Schnelligkeit der Konzentrationsänderung ab.

Bei den gesunden Probanden, zeigen die jüngeren Probanden kleinere Werte der Koeffizienten betreffend HbO als die älteren.

Bei den Patienten ist dies an der Messposition rechts präfrontal umgekehrt.

Die jungen zeigen also einen geringeren und langsameren Durchblutungsanstieg als die älteren Probanden. Dieser Effekt ist bei den Depressiven aufgehoben bzw. umgekehrt. Diese Daten stützen die bereits oben diskutierten Daten. Und sie bestätigen eine Fehlfunktion des präfrontalen Kortex bei den depressiven Patienten und eine verminderte Leistungsfähigkeit des präfrontalen Kortex bei älteren im Vergleich zu jüngeren nicht depressiven Personen.

6.1.5 Multivariate Varianzanalyse

Die Analyse der Daten mit Hilfe der multivariaten Varianzanalyse bezieht alle Faktoren, wie Seitendifferenzen (wie am Anfang postuliert (Okada et al., 1996)), Gruppenunterschiede (depressiv oder nicht) und Veränderungen über die Aufgaben, wie in Kapitel 5.3.4 geschildert, mit ein. Das angewendete Modell soll also die verschiedenen Aspekte der erhobenen Daten in sich vereinen und statistisch berücksichtigen.

Gruppeneffekte treten bei dieser Art der Datenanalyse nur für den Oxydationsgrad der Cytochromoxydase auf und das nur an den Messpositionen links frontopolar und rechts frontal.

Dabei treten höhere Koeffizienten bei den Probanden auf.

Betrachtet man den Oxygenierungsgrad der Cytochromoxydase als ein Korrelat für die neuronale Aktivierung (Heekeren et al., 1999) so zeigen die Daten ein Defizit der neuronalen Aktivierung links frontopolar und rechts frontal bei den Depressiven.

Ein Defizit der neuronalen Aktivierung links frontopolar stimmt mit dem Ergebnis der Studie von Okada et. al. (Okada et al., 1996) überein.

Das Defizit rechts frontal hingegen ist schwerer zu verstehen, wurde aber auch schon früher beschrieben. Mayberg et al. fanden in einer PET-Studie Anstiege des zerebralen Blutflusses im rechten Frontalkortex nach Induzierung negativer Gefühle (Mayberg et al., 1999). Drevets et al. fanden in einer PET-Studie höhere Blutflüsse links frontal bei Depressiven als bei nicht depressiven Probanden (Drevets 1992).

6.1.6 Zwischenhemisphärische Seitenunterschiede

Die ursprüngliche Fragestellung der hier vorliegenden Studie war, ob sich die Ergebnisse der Studie von Okada et al. von 1996 (Okada et al., 1996) bestätigen ließen. Dort waren Seitenunterschiede in der

Hämoglobinkonzentrationserhöhung bei depressiven Patienten und gesunden Probanden unter kognitiver Stimulation mittels NIRS nachgewiesen worden.

Die Vorstellungen von Seitenunterschieden bei der Funktion des Präfrontalkortex wurde dort bestätigt.

Davidson beschreibt in einer Übersichtsarbeit von 1999 die Theorie der funktionalen Seitenunterschiede der beiden Präfrontalkortices. Danach sind Funktionen, die mit Aversion und negativem Affekt zusammenhängen, im rechten und Funktionen, die mit positivem Affekt bzw. Appetenz zusammenhängen, eher im linken präfrontalen Kortex lokalisiert. Nach diesem Modell findet sich in der Depression eine Unter- oder Fehlfunktion des linken oder entsprechend eine relative Überfunktion des rechten präfrontalen Kortex. Dieses Modell leitet sich aus Läsionsstudien und neurophysiologischen bzw. bildgebenden Verfahren her. (Davidson et al., 1999)

Auch aus den in der hier vorliegenden Studie erhobenen Daten lassen sich keine konsistenten Seitenunterschiede der durch die Hämoglobinkonzentrationsänderung oder Änderung im Oxygenierungsgrad der Cytochromoxydase a/a3 zum Ausdruck kommenden Hirnaktivierung feststellen, die bei depressiv Erkrankten im Gegensatz zu gesunden Personen auftreten sollen, insbesondere nicht beim Vergleich der von Okada et. al. berechneten Parameter.

Dennoch zeigten sich Unterschiede bei einzelnen berechneten Variablen, wie im Ergebnisteil bereits dargestellt:

Rechts frontal (F2) war die Konzentrationsänderung von oxygeniertem Hämoglobin (Fläche unter der Kurve) während der vierten Aufgabe (MDT links) bei den Probanden signifikant geringer als bei der Gruppe der Depressiven.

Rechts präfrontal (Fp2) war die Konzentration von reduziertem Hämoglobin (der Integralwert) während der vierten Aufgabe (MDT links) bei den Probanden signifikant höher als bei der Gruppe der Depressiven.

Links präfrontal (Fp1) war die Konzentration von reduziertem Hämoglobin (der Integralwert) während der dritten Aufgabe (MDT rechts) bei den Probanden signifikant geringer als bei der Gruppe der Depressiven.

Diese drei Punkte stimmen mit den in der Einleitung beschriebenen Kenntnissen und Theorien über die Funktionen des Frontalhirns und der Hemisphärenunterschiede überein und widersprechen den Ergebnissen von Okada (Okada et al., 1996) nicht, auch wenn bei den oben beschriebenen Quotienten, die

Okada et al. Berechneten, keine signifikanten Unterschiede auftreten.

6.1.7 NIRS bildet kortikale Vorgänge ab

Es konnte gezeigt werden, dass nicht die Durchblutung der Kopfgefäße oder der Kopfmuskulatur gemessen wurden, sondern dass es sich tatsächlich um durch die Rechen- und Zeichenaufgaben hervorgerufene Hämoglobinkonzentrationsänderungen der Hirnrinde handelt, denn Zusammenhänge zwischen Kreislauf- / Puls- und NIRS-Daten waren nicht nachweisbar.

6.1.8 Unterschiede im Pulsverhalten

Die im Ergebnisteil geschilderten Unterschiede der Pulsflexibilität sind auf anticholinerge und antiadrenerge Nebenwirkungen der Medikation zurückzuführen und hatten aber wie oben dargestellt keinen Einfluss auf die Hirndurchblutungsdaten. (Benkert et al., 1999)

6.2 Vor- und Nachteile der Nahinfrarot-Spektroskopie

Die Nahinfrarot-Spektroskopie stellt eine neue, nicht invasive Methode zur Messung von Durchblutungsparametern wie Hämoglobin in seinen verschiedenen Oxygenierungsgraden dar. Bei Messungen der Durchblutung der Hirnrinde beim Menschen tritt sie in Konkurrenz zu den anderen ebenfalls in der Einleitung kurz vorgestellten Methoden wie funktionelle Magnetresonanztomographie oder SPECT. Diese haben den Vorteil, der sehr hohen räumlichen Auflösung im Millimeterbereich und dass sie das gesamte Gehirn auch bis in die tiefen Regionen erfassen. Nachteile sind die notwendige Gabe radioaktiver Kontrastmittel bei SPECT und PET, die Ortsgebundenheit der Geräte und damit eine Immobilität, die relativ hohen Kosten und die damit verbundene Gebundenheit an bestimmte meist größere Zentren. Darüber hinaus lassen sich nur Anreicherungen von Kontrastmitteln, bzw. im Falle der fMRT Konzentrationsänderungen von reduziertem Hämoglobin oder der BOLD-Effekt messen. Der Sauerstoffgehalt des Gewebes verändert Magnetfelder derart dass sie mittels fMRT gemessen werden können. Dieser BOLD-Effekt ändert sich gegenläufig zum zerebralen Blutfluss (CBF) und damit der zerebralen Aktivierung (Davis et al., 1998; Lee et al., 1999; Hoge et al., 1999; Silva et al., 2000).

Die Nahinfrarot-Spektroskopie hat den Nachteil einer geringen Ortsauflösung, der geringen Eindringtiefe in das Gewebe und einer relativen Störanfälligkeit durch Wackelartefakte, die auch bei den anderen Meßmethoden gegeben ist. Darüber hinaus hängt das Signal-Rausch-Verhältnis auch von physikalischen Faktoren ab wie der Haardichte und der Haarfarbe, sowie der Dicke und Dichte der Gewebeschichten zwischen Messoptoden und Gehirngewebe. Wie die Praxis zeigt, können diese sehr bedeutsam sein. Sie können bei Probanden mit sehr dichtem und dunklem Kopfhair eine Messung ohne Rasur unmöglich machen.

Dennoch ist die Nahinfrarot-Spektroskopie die einzige Meßmethode, mit der man tatsächlich die Stoffwechselfvorgänge beurteilen kann, ohne den

Zwischenschritt über ein Kontrastmittel oder eine indirekte Beurteilung der Aktivierung einer bestimmten Hirnregion durch Interpretation von Abfällen des HbR oder dem BOLD-Effekt, wie das bei der fMRT stattfindet.

Die NIRS bietet als einzige Methode die Möglichkeit gleichzeitig an verschiedenen Orten, mit einer relativ hohen zeitlichen Auflösung die Konzentrationsänderungen von HbO, HbR und der Cytochromoxydase zu messen und damit gleichzeitig Parameter für die zelluläre Oxygenierung (Cytochromoxydase) und die Versorgung mit Blut bzw. die gefäßseitigen Vorgänge (Hämoglobin) zu erhalten.

Ein weiterer wichtiger Vorteil ist, dass die im Handel erhältlichen NIRS-Geräte Bedside-Geräte sind, da sie portabel sind. Das beschriebene Gerät ist ein Prototyp und ist nicht transportabel. Es hat allerdings den Vorteil mehrerer Kanäle, die zeitgleich Messungen an verschiedenen Messpositionen ermöglichen. Technisch wäre eine Verkleinerung durchaus möglich.

Die NIRS bietet darüber hinaus die Möglichkeit, Aussagen über die Erfolgsaussichten von antidepressiver Therapie zu machen. Dies wurde in einer Studie für die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) nachgewiesen (Eschweiler 2000).

7 Zusammenfassung

Es wurde eine Gruppe von ca. 30 Patienten der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen und eine entsprechende Gruppe von gesunden Probanden mittels NIRS untersucht.

Es wurden die Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin und der Oxydationszustand des Atmungskettenenzym Cytochromoxydase während kognitiver Aktivierung an vier frontalen Messpunkten im zeitlichen Verlauf gemessen.

Die Patienten erbrachten im Gruppenmittel schlechtere Leistungen in den kognitiven Aufgaben als die Probanden.

Bei den Probanden bestanden signifikante negative Korrelationen der kognitiven Leistungen beim Rechnen mit den Konzentrationsänderungen der gemessenen Chromophoren. Dieser Zusammenhang ist bei den depressiven Patienten aufgehoben, bzw. bei Auswertung der Koeffizienten der logarithmischen Kurvenanpassung sogar umgekehrt.

Beim Sternzeichnen mit der rechten Hand sind die Koeffizienten der logarithmischen Kurvenanpassung bei den jungen Probanden für den Chromophor HbO an den frontopolaren Messpositionen kleiner als bei den älteren Probanden. Bei den Depressiven kehrt sich dieser Effekt tendenziell sogar um.

Von Aufgabe zu Aufgabe fallen die Konzentrationsdifferenzen der Chromophoren HbO und Cyt a/a3 bei den gesunden Probanden ab. Es wird also von Aufgabe zu Aufgabe weniger aktiviert, wohingegen die Depressiven diesen "Gewöhnungs-" oder "Lerneffekt" nicht zeigen. (Zu 3. im Kapitel „Fragestellungen.)

Außerdem ist dieser Effekt bei den jüngeren Probanden stärker ausgeprägt als bei den älteren.

Die gesunden Probanden und hier vor allem die jüngeren zeigen in ihrer Durchblutungsdynamik eine höhere Flexibilität als die depressiven Patienten.

Eine Habituation, die im Sinne von impliziertem Lernen verstanden werden kann, tritt bei den gesunden Probanden, nicht jedoch bei den depressiven Patienten auf. Bei den jüngeren Probanden ist er stärker ausgeprägt als bei den älteren.

Mitglieder der Kontrollgruppe stiegen im Oxydationsgrad des Atmungskettenenzym Cytochromoxydase an den Messpunkten links frontopolar und rechts frontal besonders stark an, was für eine Aktivierung der kortikalen Neuronen in diesen Bereichen spricht. Dies traf für die Patienten mit depressivem Syndrom nicht zu.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten eine Verschlechterung der neuronalen Funktion des präfrontalen Kortex bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden und eine Funktionsänderung bzw. Funktionsverschlechterung bei depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Die von Okada et. al. berechneten extremen Seitenunterschiede bei Depressiven und gesunden Probanden (Okada et al., 1996) ließen sich nicht bestätigen. (Siehe 1. und 2. in Kapitel „Fragestellungen“.)

Die Pulsfrequenz der Depressiven, die anticholinerg wirksame Medikamente einnahmen, war erhöht und zeigte während der kognitiven Aufgaben geringere Anstiege als bei den gesunden Probanden und den Patienten, die neue nicht anticholinerg wirksame Medikamente einnahmen. Ein Zusammenhang zwischen den Pulsanstiegen während der kognitiven Aufgaben und den Konzentrationsänderungen der mittels NIRS gemessenen Chromophoren, der darauf hindeuten könnte, dass Herzkreislaufparameter mittels NIRS gemessen wurden, besteht nicht.

Die Nahinfrarot-Spektroskopie stellt also ein adäquates Werkzeug zur Messung von Parametern der frontalen Hirnaktivierung dar, mit dem auf nicht-invasive Weise hämodynamische und zelluläre Daten im zeitlichen Verlauf erhoben werden können, die ein frontopolares Defizit im Gruppenmittel bei depressiven Patienten nachweisen konnte.

8 Anhang: Tabellen

Die Beschreibung des Tabelleninhalts und der Abkürzungen steht über der jeweiligen Tabelle. Nähere Erläuterungen zu den Tabelleninhalten siehe Text.

Tabelle 31: Deskriptive Statistik und signifikante Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der Pulswerte von Patienten (depressiv) mit Probanden. N = Fallzahl, Ergebnisse der ANOVA: Mittelwertvergleiche der Pulsdaten, Probanden gegen Patienten, p-Wert.

Puls	Gruppe	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
eine Minute vor Rechenaufgabe	Proband	29	74,7	11,6	0,02
	depressiv	39	82,2	13,7	
Rechenaufgabe 2. Minute	Proband	29	81,7	13,5	0,05
	depressiv	39	88,7	15,1	
Minimum Rechenaufgabe	Proband	29	73,2	11,3	0,03
	depressiv	39	79,9	13,4	
eine Minute vor MDT1	Proband	29	74,8	11,7	0,01
	depressiv	39	83,2	14,1	
MDT1 2. Minute	Proband	29	77,6	11,3	0,04
	depressiv	39	84,0	13,1	
Minimum MDT1	Proband	29	71,9	10,5	0,01
	depressiv	39	79,5	13,2	
eine Minute vor MDT2	Proband	29	75,8	11,2	0,02
	depressiv	39	83,3	13,4	
MDT2 2. Minute	Proband	29	78,3	11,9	0,03
	depressiv	39	85,3	13,3	
Maximum MDT2	Proband	29	83,7	14,1	0,04
	depressiv	39	91,2	14,7	
Minimum MDT2	Proband	29	72,7	11,6	0,03
	depressiv	39	79,4	13,3	
MDT3 2. Minute	Proband	29	78,7	10,9	0,04
	depressiv	39	85,0	13,4	
Abfall bis Minimum MDT1	Proband	29	0,2	0,0	0,03
	depressiv	39	0,2	0,0	
Anstieg bis Maximum MDT2	Proband	29	0,1	0,0	0,03
	depressiv	39	0,1	0,0	
Abfall bis Minimum MDT2	Proband	29	0,1	0,0	0,02
	depressiv	39	0,1	0,0	
Prozentuale Änderung Rechnen 1. Minute	Proband	29	0,1	0,1	0,05
	depressiv	39	0,1	0,1	
Prozentuale Änderung MDT1 1. Minute	Proband	29	0,0	0,1	< 0,005
	depressiv	39	0,0	0,0	
Prozentuale Änderung MDT1 2. Minute	Proband	29	0,0	0,1	0,01
	depressiv	39	0,0	0,0	

Tabelle 32: Deskriptive Statistik und signifikante Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der Pulswerte der **Patienten** mit bzw. ohne klassische (anticholinerg wirksame) Psychopharmaka oder Betablocker. N = Fallzahl.

Puls	Klassische Medikamente	N	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Wert
eine Minute vor Rechenaufgabe	keine	22	78,2	10,7	0,04
	ja	17	87,4	15,8	
Minimum Rechenaufgabe	keine	22	75,9	10,3	0,03
	ja	17	85,1	15,4	
eine Minute vor MDT1	keine	22	78,7	10,3	0,02
	ja	17	88,9	16,4	
MDT1 1. Minute	keine	22	79,5	9,2	0,03
	ja	17	88,7	16,4	
MDT1 2. Minute	keine	22	79,7	8,8	0,02
	ja	17	89,4	15,7	
Minimum MDT1	keine	22	75,0	9,1	0,01
	ja	17	85,4	15,5	
eine Minute vor MDT2	keine	22	79,0	9,9	0,02
	ja	17	88,8	15,5	
MDT2 1. Minute	keine	22	79,5	8,9	0,03
	ja	17	89,2	16,5	
MDT2 2. Minute	keine	22	81,0	8,5	0,02
	ja	17	90,9	16,4	
MDT2 Zeit bis Maximum	keine	22	716,7	36,4	0,03
	ja	17	739,6	23,7	
Minimum MDT2	keine	22	75,2	9,3	0,02
	ja	17	84,9	15,8	
MDT3 1. Minute	keine	22	79,6	9,8	0,05
	ja	17	88,2	16,7	
MDT3 2. Minute	keine	22	81,0	9,4	0,03
	ja	17	90,2	16,2	
Maximum MDT3	keine	22	85,6	9,9	0,03
	ja	17	96,6	19,8	
Abfall bis Minimum Rechenaufgabe	keine	22	0,4	0,1	0,04
	ja	17	0,4	0,1	
Abfall bis Minimum MDT1	keine	22	0,2	0,0	0,01
	ja	17	0,2	0,0	
Anstieg bis Maximum MDT3	keine	22	0,1	0,0	0,04
	ja	17	0,1	0,0	

Tabelle 33: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Messposition **Fp2**.

Bei diesen Konzentrationsänderungen treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text).

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe, Aufg. = Aufgabe (Rechn.= Rechenaufgabe).

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Chromophor	Aufg.	Block		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
HbR	Rechn.	4	Proband	23	-0,1	0,3	0,05
			depressiv	28	0,1	0,4	
HbR	MDT3	1	Proband	22	0,1	0,3	0,04
			depressiv	28	-0,0	0,2	
HbR	MDT3	2	Proband	23	0,1	0,2	0,01
			depressiv	28	-0,1	0,3	
HbR	MDT3	6	Proband	23	0,2	0,4	0,05
			depressiv	28	-0,1	0,4	
HbR	MDT3	9	Proband	23	0,2	0,4	0,03
			depressiv	28	-0,1	0,5	
HbR	MDT3	10	Proband	23	0,2	0,4	0,02
			depressiv	28	-0,1	0,5	
HbR	MDT3	11	Proband	23	0,2	0,3	0,02
			depressiv	28	-0,1	0,5	
HbR	MDT3	12	Proband	23	0,2	0,3	0,04
			depressiv	28	-0,1	0,5	
HbR	MDT3	13	Proband	23	0,2	0,3	0,05
			depressiv	28	-0,0	0,4	
HbR	MDT3	17	Proband	23	0,2	0,3	0,05
			depressiv	28	-0,1	0,5	
HbT	MDT3	3	Proband	22	0,3	0,3	0,05
			depressiv	28	0,0	0,7	
HbT	MDT3	10	Proband	23	0,7	0,6	0,02
			depressiv	28	0,2	0,8	

Tabelle 34: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Messposition **Fp1** und den Chromophor **HbR**.

Bei diesen Konzentrationsänderungen treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text).

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe.

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Aufgabe	Block		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
MDT2	6	Proband	25	-0,1	0,3	0,02
		depressiv	29	0,1	0,3	
MDT2	7	Proband	25	-0,1	0,3	0,03
		depressiv	29	0,1	0,3	
MDT2	8	Proband	25	-0,1	0,4	0,05
		depressiv	29	0,1	0,4	
MDT2	9	Proband	25	-0,1	0,3	0,03
		depressiv	29	0,1	0,4	
MDT2	15	Proband	25	-0,1	0,5	0,04
		depressiv	29	0,1	0,4	
MDT2	16	Proband	25	-0,1	0,5	0,03
		depressiv	29	0,2	0,4	
MDT2	18	Proband	25	-0,2	0,5	0,04
		depressiv	29	0,1	0,4	
MDT2	19	Proband	25	-0,1	0,5	0,03
		depressiv	29	0,1	0,4	
MDT3	2	Proband	25	0,1	0,2	< 0,005
		depressiv	28	-0,1	0,2	
MDT3	3	Proband	23	0,1	0,3	0,03
		depressiv	29	-0,1	0,3	

Tabelle 35: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Messposition **Fp1** und die Chromophoren **HbO** und **Cyt**.

Bei diesen Variablen treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text).

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe.

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Die Nomenklatur der Variablennamen ist oben erklärt.

Chromophor	Aufgabe	Block		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
HbO	MDT1	11	Proband	23	-0,0	0,6	0,04
			depressiv	25	0,4	0,7	
HbO	MDT3	1	Proband	25	-0,1	0,3	0,04
			depressiv	29	0,2	0,7	
Cyt	MDT3	2	Proband	25	0,0	0,1	0,01
			depressiv	28	-0,0	0,1	
Cyt	MDT3	3	Proband	23	0,0	0,1	0,01
			depressiv	29	-0,1	0,1	
Cyt	MDT3	5	Proband	25	0,1	0,2	0,04
			depressiv	28	0,0	0,1	
Cyt	MDT3	6	Proband	25	0,1	0,2	0,03
			depressiv	29	0,0	0,1	
Cyt	MDT3	7	Proband	25	0,1	0,2	0,04
			depressiv	29	0,0	0,1	

Tabelle 36: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Messposition **F4** und die Chromophoren **HbR**, **HbO** und **Cyt**.

Bei diesen Variablen treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text). Für die frontale Messposition F4 wurden nur die Daten von Personen, die jünger als 56 Jahre waren (Median der gesamten Altersverteilung) ausgewertet, um die Altersstruktur der Gruppen gleich zu halten.

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe.

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Chromophor	Aufgabe	Block		N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
HbR	MDT2	19	Proband	12	-0,1	0,4	0,04
			depressiv	15	0,2	0,4	
HbO	MDT3	8	Proband	12	-0,2	0,3	0,01
			depressiv	15	0,4	0,7	
HbO	MDT3	12	Proband	12	-0,1	0,1	0,02
			depressiv	15	0,5	0,8	
HbO	MDT3	13	Proband	12	-0,0	0,2	0,02
			depressiv	15	0,5	0,7	
HbO	MDT3	14	Proband	12	0,0	0,3	0,02
			depressiv	15	0,6	0,7	
HbO	MDT3	15	Proband	12	-0,0	0,3	0,02
			depressiv	15	0,5	0,7	
HbO	MDT3	16	Proband	12	0,0	0,3	0,03
			depressiv	15	0,5	0,7	
HbO	MDT3	17	Proband	12	0,0	0,3	0,03
			depressiv	15	0,5	0,7	
HbO	MDT3	18	Proband	12	-0,0	0,3	0,03
			depressiv	15	0,5	0,8	
HbO	MDT3	19	Proband	12	-0,1	0,3	< 0,005
			depressiv	15	0,6	0,7	
HbO	MDT3	20	Proband	12	-0,1	0,4	0,02
			depressiv	15	0,6	0,8	
Cyt	MDT2	19	Proband	12	0,1	0,1	0,04
			depressiv	15	0,2	0,2	

Tabelle 37: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Messposition **F4** und den Chromophor **HbT**.

Bei diesen Variablen treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text). Für die frontale Messposition F4 wurden nur die Daten von Personen, die jünger als 56 Jahre waren (Median der gesamten Altersverteilung) ausgewertet, um die Altersstruktur der Gruppen gleich zu halten.

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe.

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Aufgabe	Block		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
MDT2	16	Proband	12	0,4	0,5	0,04
		depressiv	15	1,0	0,9	
MDT2	18	Proband	12	0,4	0,5	0,03
		depressiv	15	1,1	1,0	
MDT2	19	Proband	12	0,3	0,5	0,01
		depressiv	15	1,2	1,0	
MDT3	12	Proband	12	-0,0	0,2	0,04
		depressiv	15	0,6	0,9	
MDT3	13	Proband	12	0,0	0,3	0,03
		depressiv	15	0,7	0,9	
MDT3	14	Proband	12	0,1	0,4	0,05
		depressiv	15	0,6	0,9	
MDT3	19	Proband	12	-0,1	0,5	0,03
		depressiv	15	0,6	1,0	

Tabelle 38: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Messposition F3.

Bei diesen Variablen treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text). Für die frontalen Messpositionen F3 wurden nur die Daten von Personen, die jünger als 56 Jahre waren (Median der gesamten Altersverteilung) ausgewertet, um die Altersstruktur der Gruppen gleich zu halten.

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe, (Rechn.= Rechenaufgabe).

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Chromophor	Aufgabe	Block		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
HbR	MDT2	6	Proband	12	-0,1	0,3	0,04
			depressiv	15	0,2	0,3	
HbR	MDT2	7	Proband	12	-0,1	0,3	0,05
			depressiv	15	0,2	0,3	
HbO	MDT3	19	Proband	13	0,1	0,5	0,02
			depressiv	15	0,6	0,7	
HbO	MDT3	20	Proband	13	0,1	0,5	0,02
			depressiv	15	0,7	0,8	
Cyt	MDT2	14	Proband	12	0,0	0,1	0,05
			depressiv	15	0,1	0,1	
Cyt	MDT2	15	Proband	12	0,0	0,2	0,04
			depressiv	15	0,1	0,1	
Cyt	MDT2	16	Proband	12	0,0	0,1	0,04
			depressiv	15	0,2	0,2	
Cyt	MDT2	18	Proband	12	0,0	0,1	0,03
			depressiv	15	0,1	0,1	
Cyt	MDT2	19	Proband	12	0,0	0,1	0,04
			depressiv	15	0,1	0,1	
HbT	Rechn	15	Proband	12	0,4	1,6	0,05
			depressiv	14	0,7	0,7	
HbT	Rechn	19	Proband	12	0,5	1,6	0,02
			depressiv	14	0,7	0,8	

Tabelle 39: Chromophorenkonzentrationen: Deskriptive Statistik und Ergebnisse der ANOVA für die Integralwerte (Flächen unter den Aktivierungskurven) bzw. Aktivierungswerten.

Hier treten signifikante Unterschiede zwischen Probanden und depressiven Patienten auf. Die Werte der Variablen sind in Arbitrary Units (= AU = "künstliche Einheiten") angegeben (siehe Text). Für die frontalen Messpositionen F3 und F4 wurden nur die Daten von Personen, die jünger als 56 Jahre waren (Median der gesamten Altersverteilung) ausgewertet, um die Altersstruktur der Gruppen gleich zu halten.

N = Fallzahl, depressiv = Patientengruppe, Proband = Probandengruppe.

Außerdem Darstellung der statistischen Analyse der einfaktoriellen ANOVA: p-Wert beim Vergleich der Probanden- mit den Patientenwerten. Dargestellt sind nur die auf dem 95%-Niveau signifikanten Ergebnisse.

Messpunkt	Chromophor	Aufgabe	Modalität		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Fp2	HbR	MDT3	Integral	Proband	23	3,2	5,2	0,05
				depressiv	28	-1,1	8,3	
Fp1	HbR	MDT2	Integral	Proband	25	-2,0	7,0	0,51
				depressiv	29	1,7	5,9	
F4	HbO	MDT3	Aktivierungswerte	Proband	12	-1,2	5,2	0,04
				depressiv	15	5,1	9,3	
F3	Cyt	MDT3	Aktivierungswerte	Proband	13	-1,5	6,7	0,04
				depressiv	15	-0,2	2,8	
F4	HbO	MDT3	Integral	Proband	12	-1,3	4,7	0,03
				depressiv	15	8,5	13,8	

Tabelle 40: Deskriptive Statistik und signifikante Ergebnisse der ANOVA beim Vergleich der Intensitätswerte der Patienten vor und nach Therapie. Alle Werte betreffen die Messposition **Fp2**. N = Anzahl der verarbeiteten Fälle.

Chromophor	Aufgabe	Block		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
HbR	Rechnen	7	präTherapie	6	0,0	0,3	0,03
			postTherapie	7	-0,3	0,2	
HbR	Rechnen	10	präTherapie	6	-0,1	0,3	0,04
			postTherapie	7	-0,3	0,2	
HbT	MDT3	1	präTherapie	7	0,2	0,3	0,05
			postTherapie	7	-0,2	0,2	
HbO	MDT3	1	präTherapie	7	0,1	0,3	0,04
			postTherapie	7	-0,2	0,2	

9 Literaturverzeichnis

- Adelson, P.D., Nemoto, E., Colak, A., Painter, M. (1998)
The use of near infrared spectroscopy (NIRS) in children after traumatic brain injury: a preliminary report
Acta Neurochir. Suppl. Wien., 71, 250-254
- Al Rawi, P.G., Smielewski, P., Hobbiger, H., Ghosh, S., Kirkpatrick, P.J. (1999)
Assessment of spatially resolved spectroscopy during cardiopulmonary bypass
J. biomed. opt., 4, 208-216
- Amsterdam, J.D., Mozley, P.D. (1992)
Temporal lobe asymmetry with iofetamine (IMP) SPECT imaging in patients with major depression
J. Affect. Disord., 24, 43-53
- Baris, R.R., Israel, A.L., Amory, D.W., Benni, P. (1995)
Regional cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass
Perfusion, 10, 245-248
- Benaron, D.A., Hintz, S.R., Villringer, A., Boas, D., Kleinschmidt, A., Frahm, J., Hirth, C., Obrig, H., van-Houten, J.C., Kermit, E.L., Cheong, W.F., Stevenson, D.K. (2000)
Noninvasive functional imaging of human brain using light
J. Cereb. Blood Flow Metab., 20, 469-477
- Bench, C.J., Friston, K.J., Brown, R.G., Scott, L.C., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. (1992)
The anatomy of melancholia - focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression
Psychol. Med., 22, 607-615
- Bench, C.J., Friston, K.J., Brown, R.G., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. (1993)
Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions
Psychol. Med., 23, 579-590
- Benkert, O., Hippus, H. (1999)
Antidepressiva
Springer, Berlin, Heidelberg

Buchvald, F.F., Kesje, K., Greisen, G. (1999)
Measurement of cerebral oxyhaemoglobin saturation and jugular blood flow in term healthy newborn infants by near-infrared spectroscopy and jugular venous occlusion
Biol. Neonate., 75, 97-103.

Chance, B., Bank, W. (1995)
Genetic disease of mitochondrial function evaluated by NMR and NIR spectroscopy of skeletal tissue
Biochim. Biophys. Acta, 1271, 7-14

Damasio, A.R. (1994)
Descartes' Error. Emotion, Reason and the Human Brain
Putnam's Son, New York

Davidson, R.J., Irwin, W. (1999)
The functional neuroanatomy of emotion and affective style
Trends in cognitive sciences, 3, 11-21

Davis, T.L., Kwong, K.K., Weisskoff, R.M., Rosen, B.R. (1998)
Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95, 1834-1839

Delpy, D.T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S.R., Wray, S., Wyatt, J.S. (1988)
Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement
Phys. Med. Biol., 33, 1433-1442

Dirnagl, U., Thoren, P., Villringer, A., Sixt, G., Them, A., Einhaupl, K.M. (1993)
Global forebrain ischaemia in the rat: controlled reduction of cerebral blood flow by hypobaric hypotension and two-vessel occlusion
Neurol. Res., 15, 128-130

Dolan, R.J., Bench, C.J., Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Grasby, P.M., Frackowiak, R.S. (1993)
Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity?
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 56, 1290-1294

Dolan, R.J., Bench, C.J., Brown, R.G., Scott, L.C., Frackowiak, R.S. (1994)
Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow
Psychol. Med., 24, 849-857

Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T., Raichle, M.E. (1992)

A functional anatomical study of unipolar depression
J. Neurosci., 12, 3628-3641

Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Jr., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., Raichle, M.E. (1997)

Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders
Nature, 386, 824-827

Drevets, W.C., Ongur, D., Price, J.L. (1998)

Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders
Molecular Psychiatry, 3, 220-226

Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Tyszczuk, L., Cope, M., Delpy, D.T. (1995)

Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy
Phys. Med. Biol., 40, 295-304

Elwell, C.E. (1995)

A Practical Users Guide to Near Infrared Spectroscopy
Hamamatsu Photonics Deutschland GmbH

Eschweiler, G. W., Wegerer, C., Schlotter, W., Spandl, C., Stevens, A., Bartels, M. (2000)

Left Prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) in major depression
Psychiatry Res. (Neuroimaging), 99, 161-172

Essenpreis, M., Cope, M., Elwell, C.E., Arridge, S.R., van der Zee, P., Delpy, D.T. (1993)

Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy
Adv. Exp. Med. Biol., 333, 9-20

Ferrari, M., Wilson, D.A., Hanley, D.F., Traystman, R.J. (1992)

Effects of graded hypotension on cerebral blood flow, blood volume, and mean transit time in dogs
Am. J. Physiol., 262, 1908-14

Fischler, B., D'Haenen, H., Cluydts, R., Michiels, V., Demets, K., Bossuyt, A., Kaufman, L., De Meirleir, K. (1996)

Comparison of 99m Tc HMPAO SPECT scan between chronic fatigue syndrome, major depression and healthy controls: an exploratory study of clinical correlates of regional cerebral blood flow

Neuropsychobiology, 34, 175-183

Fuster, J.M. (1989)

The prefrontal cortex.

Raven Press, New York

Galynker, I.I., Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E., Sersen, D. (1998)

Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder

J. Nucl. Med., 39, 608-612

George, M.S., Ketter, T.A., Post, R.M. (1993)

SPECT and PET imaging in mood disorders

J. Clin. Psychiatry, 54, 6-13

Germon, T.J., Evans, P.D., Manara, A.R., Barnett, N.J., Wall, P., Nelson, R.J. (1998)

Sensitivity of near infrared spectroscopy to cerebral and extra-cerebral oxygenation changes is determined by emitter-detector separation

J. Clin. Monit. Comput., 14, 353-360

Gonzalez Torrecillas, J.L., Staner, L., Mendlewicz, J. (1995)

[Cerebral blood flow and post-TIA depression] Flujo sanguíneo cerebral y depresión post-ACV

Actas. Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines., 23, 52-57

Gopinath, S.P., Robertson, C.S., Grossman, R.G., Chance, B. (1993)

Near-infrared spectroscopic localization of intracranial hematomas

J. Neurosurg., 79, 43-47

Heekeren, H.R., Obrig, H., Wenzel, R., Eberle, K., Ruben, J., Villringer, K., Kurth, R., Villringer, A. (1997)

Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained visual stimulation

-a near-infrared spectroscopy study

Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 352, 743-750

- Heekeren, H.R., Kohl, M., Obrig, H., Wenzel, R., von Pannwitz, W.,
 Matcher, S.J., Dirnagl, U., Cooper, C.E., Villringer, A. (1999)
 Noninvasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase oxidation in
 human subjects during visual stimulation
J. Cereb. Blood Flow Metab., 19, 592-603
- Hirth, C., Obrig, H., Villringer, K., Thiel, A., Bernarding, J., Muhlnickel, W.,
 Flor, H., Dirnagl, U., Villringer, A. (1996)
 Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared
 spectroscopy
Neuroreport., 7, 1977-1981
- Hirth, C., Obrig, H., Valdueza, J., Dirnagl, U., Villringer, A. (1997)
 Simultaneous assessment of cerebral oxygenation and hemodynamics during a
 motor task. A combined near infrared and transcranial Doppler sonography
 study
Adv. Exp. Med. Biol., 411, 461-469
- Hoge, R.D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G.R., Marrett, S., Pike, G.B. (1999)
 Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen
 consumption: the deoxyhemoglobin dilution model
Magn. Reson. Med., 42, 849-863
- Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Pietrzyk, U., Pinkert, J., Oehme, L.,
 Franke, W.G., Bach, O. (1998)
 Regionale zerebrale Funktionsstörung bei der Depression im Verlauf
 Nervenarzt, 69, 67
- Hoshi, Y., Hazeki, O., Kakihana, Y., Tamura, M. (1997)
 Redox behavior of cytochrome oxidase in the rat brain measured by
 near-infrared spectroscopy
J. Appl. Physiol., 83, 1842-1848
- Jasper, H. H. (1958)
 The ten twenty electrode system of the International Federation
Electroenceph Clin Neurophysiol, 10, 371-375
- Jöbsis, F.F. (1977)
 Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency
 and circulatory parameters
Science, 198, 1264-1267

- Kennedy, S.H., Javanmard, M., Vaccarino, F.J. (1997)
A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression
Can. J. Psychiatry, 42, 467-475
- Klemm, E., Danos, P., Grunwald, F., Kasper, S., Moller, H.J., Biersack, H.J. (1996)
Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression - a study with single photon emission computed tomography
Psychiatry Res., 68, 1-10
- Kolb, B., Wishaw, I.Q. (1993)
Neurophysiologie.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford
- Lee, A., Done, M.L. (1999)
The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis
Anesth. Analg., 88, 1362-1369
- Litscher, G., Schwarz, G. (1997)
Transcranial Cerebral Oximetry.
Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich
- Maes, M., Dierckx, R., Meltzer, H.Y., Ingels, M., Schotte, C., Vandewoude, M., Calabrese, J., Cosyns, P. (1993)
Regional cerebral blood flow in unipolar depression measured with Tc-99m-HMPAO single photon emission computed tomography: negative findings
Psychiatry Res., 50, 77-88
- Malonek, D., Grinvald, A. (1996)
Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping
Science, 272, 551-554
- Malonek, D., Dirnagl, U., Lindauer, U., Yamada, K., Kanno, I., Grinvald, A. (1997)
Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 94, 14826-14831

- Matcher, S.J., Elwell, C.E., Cooper, C.E., Cope, M., Delpy, D.T. (1995)
Performance comparison of several published tissue near-infrared
spectroscopy algorithms
Anal. Biochem., 227, 54-68
- Matz, P.G., Pitts, L. (1997)
Monitoring in traumatic brain injury
Clin. Neurosurg., 44, 267-294
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K.,
Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., Fox, P.T.
(1999)
Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings
in depression and normal sadness
Am. J. Psychiatry, 156, 675-682
- Meek, J.H., Elwell, C.E., Khan, M.J., Romaya, J., Wyatt, J.S., Delpy, D.T.,
Zeki, S. (1995)
Regional changes in cerebral haemodynamics as a result of a visual stimulus
measured by near infrared spectroscopy
Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 261, 351-356
- Nioka, S., Moser, D., Lech, G., Evengelisti, M., Verde, T., Chance, B., Kuno, S.
(1998)
Muscle deoxygenation in aerobic and anaerobic exercise
Adv. Exp. Med. Biol., 454, 63-70
- Nioka, S., Chance, B., Nakayama, K. (1998)
Possibility of monitoring mitochondrial activity in isometric exercise using NIRS
Adv. Exp. Med. Biol., 454, 53-62
- Okada, F., Takahashi, N., Tokumitsu, Y. (1996)
Dominance of the 'nondominant' hemisphere in depression
J. Affect. Disord., 37, 13-21
- Okamoto, H., Hudetz, A.G., Roman, R.J., Bosnjak, Z.J., Kampine, J.P. (1997)
Neuronal NOS-derived NO plays permissive role in cerebral blood flow
response to hypercapnia
Am. J. Physiol., 272, 559-66

Owen Reece, H., Elwell, C.E., Goldstone, J., Smith, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S. (1994)

Investigation of the effects of hypocapnia upon cerebral haemodynamics in normal volunteers and anaesthetised subjects by near infrared spectroscopy (NIRS)

Adv. Exp. Med. Biol., 361, 475-482

Pascual Leone, A., Wassermann, E.M., Grafman, J., Hallett, M. (1996)

The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning

Exp. Brain Res., 107, 479-485

Petersson, K.M., Elfgren, C., Ingvar, M. (1999)

Learning-related effects and functional neuroimaging

Hum. Brain Mapp., 7, 234-243

Risberg, J., Ancri, D., Ingvar, D.H. (1969)

Correlation between cerebral blood volume and cerebral blood flow in the cat

Exp. Brain Res., 8, 321-326

Roland, P.E. (1993)

Brain Activation.

Wiley-Liss, Inc., New York

Rypma, B., D'Esposito, M. (2000)

Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory

Nature neuroscience, 3, 509-515

Sakatani, K., Xie, Y.X., Lichty, W., Li, S.W., Zuo, H.C. (1998)

Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients:

A near-infrared spectroscopy study

Stroke, 29, 1299-1304

Silva, A.C., Lee, S.P., Iadecola, C., Kim, S.G. (2000)

Early temporal characteristics of cerebral blood flow and deoxyhemoglobin changes during somatosensory stimulation

J. Cereb. Blood Flow Metab., 20, 201-206

Skov, L., Hellstrom Westas, L., Jacobsen, T., Greisen, G., Svenningsen, N.W. (1992)

Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in preterm infants during surfactant treatment

Neuropediatrics., 23, 126-130

- Spitzer, M., Bellemann, M.E., Kammer, T., Guckel, F., Kischka, U., Maier, S., Schwartz, A., Brix, G. (1996)
Functional MR imaging of semantic information processing and learning-related effects using psychometrically controlled stimulation paradigms
Brain Res. Cogn. Brain Res., 4, 149-161
- Terakado, S., Takeuchi, T., Miura, T., Sato, H., Nishioka, N., Fujieda, Y., Kobayashi, R., Ibukiyama, C. (1999)
Early occurrence of respiratory muscle deoxygenation assessed by near-infrared spectroscopy during leg exercise in patients with chronic heart failure
Jpn. Circ. J., 63, 97-103
- Thomas, P., Vaiva, G., Samaille, E., Maron, M., Alaix, C., Steinling, M., Goudemand, M. (1993)
Cerebral blood flow in major depression and dysthymia
J. Affect. Disord., 29, 235-242
- Urlesberger, B., Trip, K., Ruchti, J.J., Kerbl, R., Reiterer, F., Muller, W. (1998)
Quantification of cyclical fluctuations in cerebral blood volume in healthy infants
Neuropediatrics., 29, 208-211
- van Beekvelt, M.C.P., van Engelen, B.G.M., Wevers, R.A., Colier, W.N.J.M. (1999)
Quantitative near-infrared spectroscopy discriminates between mitochondrial myopathies and normal muscle
Annals. of Neurology, 46, 667-670
- van der Zee, P., Cope, M., Arridge, S.R., Essenpreis, M., Potter, L.A., Eger, E., Wyatt, J.S., McCormick, D.C., Roth, S.C., Reynolds, E.O.R., Delpy, D.T. (1992)
Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of interoptode spacing.
Adv. Exp. Med. Biol., 316, 143-153
- Villringer, A. (1997)
Understanding functional neuroimaging methods based on neurovascular coupling
Adv. Exp. Med. Biol., 413, 177-193
- Villringer, A. (1997)
Functional neuroimaging. Optical approaches
Adv. Exp. Med. Biol., 413, 1-18

von Siebenthal, K., Bernert, G., Casaer, P. (1992)
Near-infrared spectroscopy in newborn infants
Brain Dev., 14, 135-143

Wickramasinghe, Y.-A.B.D., Rolfe, P., Palmer, K., Spencer, S.-A. (1995)
Investigation of neonatal brain cytochrome redox by NIRS
Developmental.Brain Research, 89, 307-308

Yazici, K.M., Kapucu, O., Erbas, B., Varoglu, E., Gulec, C., Bekdik, C.F. (1992)
Assessment of changes in regional cerebral blood flow in patients with major
depression using the 99mTc-HMPAO single photon emission tomography
method
Eur. J. Nucl. Med., 19, 1038-1043

10 Danksagung

Allen Personen, die an der Entstehung dieser Studie mitgewirkt haben, möchte ich hiermit danken.

Als erstes danke ich meinen Eltern, ohne die das Studium und auch die Arbeit an der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Für die hervorragende Betreuung und Unterstützung danke ich vor allem meinem Betreuer, Herrn Dr. Eschweiler und Herrn Prof. Dr. Bartels, meinem Doktorvater, beide Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen.

Als weiteres danke ich ...

Herrn Dr. Spandl, der für die technische Betreuung zuständig war,

Herrn Dr. Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Beratung,

Herrn Christoph Reutter für Vorarbeiten,

den Proband(inn)en für die Bereitschaft an der Studie mitzuwirken und

den Bundesbrüdern der Tübinger Königsgesellschaft "Roigel" für die tatkräftige und moralische Unterstützung.

Tübingen, Mai 2002

Burkhard Ludescher

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Ludescher
Vorname:	Burkhard
Geburtsdatum/-ort:	21.10.1972, Tübingen
Anschrift:	Erlachhofstraße 1.5 71640 Ludwigsburg

Schulbildung:

1979-1983	Grundschule Freudenstadt- Wittlensweiler
1983-1992	Kepler-Gymnasium, Freudenstadt, Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

1992-1993	Sanitätsbataillon 10, Horb am Neckar, Ausbildung in Erster Hilfe und Zusatzausbildung in Krankenpflege am Bundeswehrkrankenhaus (BWK) in Berlin
-----------	---

Hochschulbildung:

ab Wintersemester 1993/94	Studium der Medizin an der Universität Tübingen
1995	Ärztliche Vorprüfung
1996	Famulaturen am Kreiskrankenhaus Freudenstadt, Abteilung für Allgemeine

	Chirurgie und Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997	Famulatur an der Universitätsklinik zu Tübingen, Abteilung für chirurgische Endoskopie
seit 1997	Doktorand bei Prof. Dr. M. Bartels, Betreuer: Dr. G. Eschweiler, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie zu Tübingen, zum Thema: “Messung kortikaler Durchblutungsänderungen unter kognitiver Stimulation bei depressiven Patienten und gesunden Probanden mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)”
1998	Famulatur an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie zu Tübingen, Poliklinik
1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999-2000	Praktisches Jahr: Bürgerhospital, Stuttgart, Wahlfach: Neurologie
5. Mai 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2000-2001	Arzt im Praktikum im Krankenhaus Ludwigsburg, Klinik für Neurochirurgie

seit Dezember 2001

Arzt im Praktikum in der
Universitätsklinik Tübingen,
Radiologische Klinik,
Abt. für Radiologische Diagnostik
Sektion für Experimentelle Radiologie