

Vergangenheit und Zukunft des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie

Gerald Ulrich

Charité-Berliner Universitätsmedizin CBF

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Direktorin: Prof. Dr. I. Heuser)

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Gerald Ulrich

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Charité CBF

Eschenallee 3

14040 Berlin

fon 030/8445 8478

e-mail: gerald.ulrich@charite.de

Inhaltsverzeichnis.

Zusammenfassung:

Summary:

1. Die Vergangenheit des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie: eine kritische Bestandsaufnahme
2. Die Vergangenheit des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie
3. Zukunftsperspektiven des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie: die quantitative Längsschnittanalyse („Ipsative Trend Assessment“ ITA)
4. Zukunftsperspektiven des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie: klinische Anwendungsbeispiele der quantitativen Längsschnittanalyse
 - 4.1 Dementielle Syndrome
 - 4.1.1 Monotone Progredienz unter antidementiver Medikation
 - 4.1.2 Progredienz mit passageren Besserungsphasen unter antidementiver Medikation
 - 4.1.3 Progredienz mit spontan-passageren Besserungsphasen als Hinweis auf interkurrente, klinisch inapparente Mikroembolisationen („vaskuläre Komponente“)
 - 4.1.4 Differentialdiagnose „Depressive Pseudodemenz“ im Involutionalter
 - 4.1.5 Das spontane Ruhe- EEG als Verlaufsindikator dementieller Syndrome
 - 4.2 Alkoholismus
 - 4.2.1 Stationäre Entgiftung
 - 4.2.2 Neubewertung des diagnostischen Nutzens des spontanen Ruhe-EEG bei Alkoholismus
 - 4.3 Affektive Psychosen
 - 4.3.1 Objektivierung von Remissionen und Rezidiven depressiver Syndrome
 - 4.3.2 Objektivierung des Effekts einer experimentellen antimanischen Akuttherapie mit Methylphenidat

4.3.3 Neubewertung des klinischen Nutzens des spontanen Ruhe-EEG bei Patienten mit affektiven Psychosen

4.3.4 Literatur

Zusammenfassung

Tatsache ist, dass das von dem Psychiater Hans Berger zur Begründung seiner von ihm sogenannten Psychophysikologie entdeckte und propagierte "Elektrencephalogramm" (EEG) heute – speziell in der Psychiatrie - kaum noch Beachtung findet.

Während man zu Beginn der Computer-Ära im EEG den großen Hoffnungsträger sah, ruft dieses Akronym schon seit Jahren bei Gutachtern von Drittmittelanträgen oder Manuskripten meist reservierte Skepsis hervor.

Demgegenüber lässt sich zeigen, dass die Diskreditierung des EEG zwangsläufige Folge von elementaren methodologischen Fehlern ist. So musste allein schon die Orientierung an einem fiktionalen, dem EEG prinzipiell unangemessenen Normbegriff in die Sackgasse führen. Dies gilt auch für eine mit der Quantifizierung ins Spiel gebrachte atheoretische Forschungspraxis. Indem man das EEG als stationären Zufallsprozess ausgab – Voraussetzung für die Zulässigkeit einer Transformation vom Zeit - in den scheinbar informationsträchtigen Frequenzbereich – ignorierte man die schon kurz nach Bergers Entdeckung beobachtete naturgesetzliche Verlaufscharakteristik unter den sog. Ruhebedingungen. Gerade diese Verlaufscharakteristik, bzw. Veränderungen derselben stellen aber eine psychophysiologisch wesentliche Information dar, während dies für die allgemein als abhängige Variablen behandelten spektralen Leistungen der verschiedenen Frequenzbänder nur recht eingeschränkt gilt.

Aus beiden Prämissen folgt, dass ein klinischer Nutzen des EEG einzig und allein von Verlaufsuntersuchungen zu erwarten ist, wobei jede Person als ihre eigene Kontrollperson fungiert.

Durch einzelfallstatistisch abzusichernde Kasuistiken wird dokumentiert, dass wir mit dem auf der Grundlage der elektronenzephalographischen Vigilanztheorie parametrisierten EEG über einen zukunftsweisenden objektiven Messindikator für Richtung und Ausmaß klinischer Veränderungen verfügen.

1. Die Vergangenheit des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie: eine kritische Bestandsaufnahme

Bei nüchterner Bilanzierung kommt man nicht umhin festzustellen, dass das vor über 70 Jahren von dem Psychiater Hans Berger als methodische Basis einer neuen Psychophysikologie propagierte EEG [12] die über Jahrzehnte hinweg gehegten Hoffnungen der Kliniker weitgehend enttäuscht hat. Als Indiz für den Niedergang des EEG in Theorie und Praxis lässt sich u. a. die 1994 erfolgte Umbenennung der 1950 von Richard Jung gegründeten „Deutschen EEG-Gesellschaft“ in „Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Bildgebung“ werten. Da bei den vorausgegangenen Jahrestagungen immer weniger vom EEG die Rede war, dafür zunehmend von andersartigen neurophysiologischen Untersuchungsverfahren, war dieser Schritt nur folgerichtig.

Für jene knapp 30 Jahre währende Periode lebhafter, theoretisch fundierter Diskussionen, etwa zwischen 1950-1980, in der das EEG im Zentrum psychiatrischer Forschungsanstrengungen stand, scheint ein Neglekt zu bestehen (Lit. bei [108]). Als in den 70er Jahren die den großen Durchbruch in Aussicht stellende Quantifizierungstechnologie Einzug hielt, standen plötzlich nicht mehr psychiatrische Fragestellungen im Vordergrund. Allerhöchste Priorität gewann - mit kräftigem Rückenwind der Pharmaindustrie - die spektralanalytische Charakterisierung von Psychopharmaka. Das Pharmako-EEG wurde zum attraktiven Tummelplatz für methodenkompetent Nicht-Psychiater, die mehr und mehr auch die Forschungsinhalte bestimmten..

Forschungskonkurrenz geriet in jenen Jahren zur Konkurrenz der Forscher um die Bewilligung eines möglichst noch leistungsfähigeren Rechners. Dabei hatten die mit der Pharmaindustrie kooperierenden Forscher klare Wettbewerbsvorteile. So konnte es nicht ausbleiben, dass die vordem klar formulierten Fragestellungen aus dem Blickfeld gerieten und die technologischen Hilfsmittel zum Selbstzweck wurden. Nach wenigen Jahren der „Goldgräberstimmung“ machte sich Ernüchterung breit. Die Pharma-Industrie setzte auf neue, mutmaßlich aussichtsreichere Methoden. Für die Psychiatrie bedeutete dies nicht nur eine Diskreditierung des Pharmako-EEG sondern des EEG als eines psychophysikologischen Forschungsinstruments. Aus den Augen gerieten damit bedauerlicher Weise auf das spontane Ruhe-EEG setzende Forschungsansätze. Man widmete sich nun vermehrt dem Schlaf-EEG, den ereigniskorrelierten Potentialen, den Bereitschaftspotentialen und dem Magnetenzephalogramm. Vor etwa 15 Jahren erlebte das spontane Ruhe-EEG eine

vorübergehende Renaissance als sog. EEG-Mapping. Die exponentiell anwachsende Steigerung der Rechnerkapazitäten dürfte der eigentliche Grund dafür gewesen sein, dass der lange vernachlässigte topographische Aspekt nun als fortschrittsweisend ausgegeben wurde. Unbeantwortet blieb, wofür die farb- und topographischen Darstellung der Frequenzbandleistungen hätten nützlich sein können. Die Institution A hatte eine Apparatur mit der neuesten Mapping-Software angeschafft. Also musste die konkurrierende Institution B nachziehen, besser noch A übertrumpfen. Kritische, kontroverse Diskussionen über Sinn und Unsinn fanden bei diesem hektischer werdenden Treiben kein Publikum. Erstaunlich unkritisch reagierte man in den meinungsbildenden Kreisen unserer Universitätspsychiatrie auf die in jenen Jahren in zahlreichen Publikationen aufgestellte Behauptung, dass es mittels aufwendiger Mathematisierung von EEG-Daten möglich geworden sei, klinische Krankheitseinheiten – etwa gemäß DSM III R – objektiv abzugrenzen. Stellvertretend für andere sei hier nur auf das unter „Neurometrics“ firmierende patentgeschützte Softwarepaket von John hingewiesen [63, 64, 65, 66, 67]. Im Rückblick läßt sich konstatieren, dass die Leichtgläubigkeit der Psychiater auf einer fatalen Gleichsetzung von theoriegeleitetem Forschen mit mathematischer Datentransformation beruhte. Zaghafte Einwände, dass es sich bei „Neurometrics“ wie auch allen anderen derartigen Verfahren um bloßen „let’s try it and see“ Aktionismus handele, trafen auf verbreitetes Unverständnis:

„One factor limiting the clinical application of QEEG is the inability to adequately manage the large number of EEG variables, often greater than 100. This is in part because the EEG variables are all interrelated and it is not known which are most useful clinically for detecting abnormalities” [87].

Inzwischen ist auch das “EEG-Mapping” Geschichte.

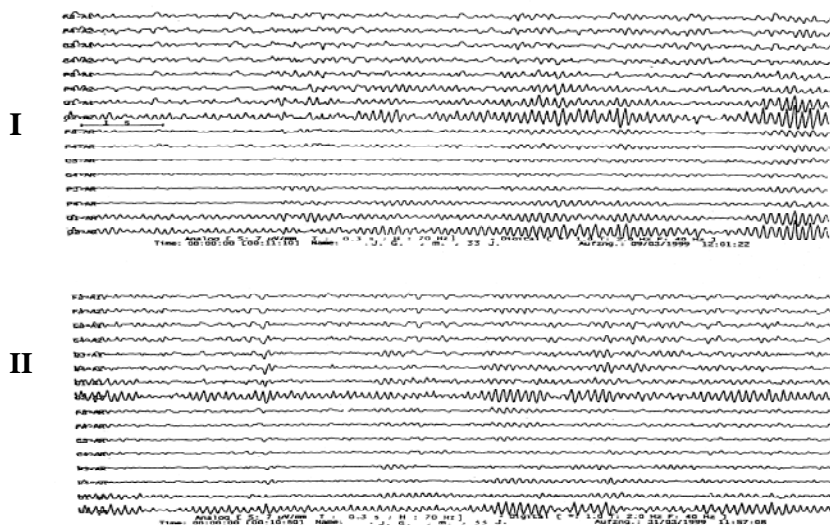
Die bereits angesprochenen Bemühungen der Vor-Computer-Ära, die Psychiatrie auch in die naturwissenschaftlich-objektivierende Richtung weiterzuentwickeln, konnten seinerzeit in Ermangelung der dafür erforderlichen technischen Voraussetzungen nicht realisiert werden [7, 8, 9, 29, 50, 53, 54, 58, 71, 74, 75, 76, 114]. Während diese nunmehr geradezu als optimal gelten können - seit über 10 Jahren ist die Digitaltechnik Standard – fehlen heute offensichtlich die klinisch relevanten Fragestellungen. Dennoch mangelt es nicht an pauschalierenden resignativ-pessimistischen Aussagen zum klinischen Nutzen des spontanen Ruhe-EEG [36, 39, 40, 41, 55, 60, 84, 119]. Hier einige Kostproben:

„At this time, the ability of any qEEG procedure to make psychiatric diagnoses or to discriminate between various groups of psychiatric patients and normal subjects is not well established’ und weiter: “Unfortunately, advertisements and promotional material from some manufacturers of qEEG instruments have gone beyond the existing scientific evidence to make claims of diagnostic utility” [3] “It has not been proven that quantitative techniques can improve on the routine EEG in a clinically important way – despite many publications and aggressive commercial promotion. Efforts to use the EEG as a surveillance tool for stroke progression or therapeutic guidance in specialized stroke or intensive care units have been rather disappointing” [39].“C-EEG remains highly controversial in the clinical setting, with statements from individual experts and from several medical speciality societies warning against its potential for error, misinterpreting and abuse. There is a paucity of actual data about the use and validity of C-EEG in clinical practice” [36].“The specific ways for the clinician to use this QEEG information in individual clinical patient care is not yet generally regarded as clear or well demonstrated” [84].

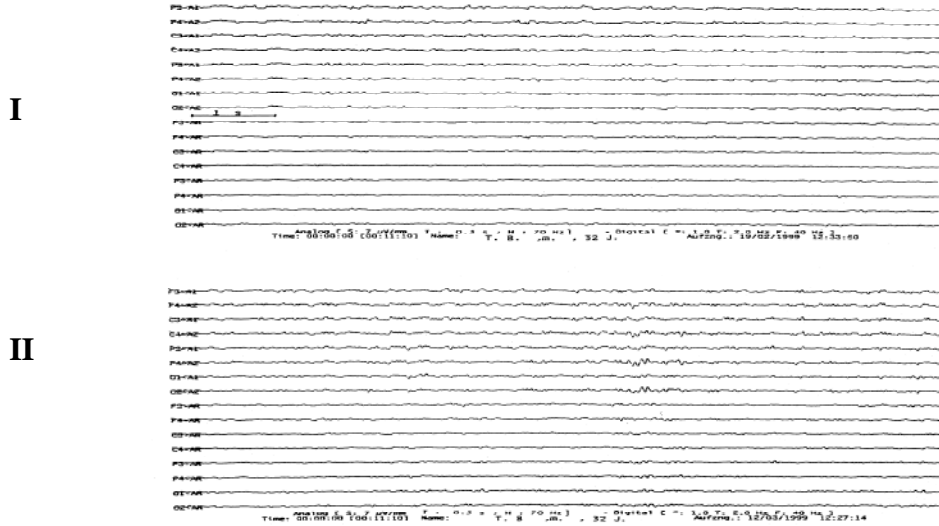
Zuzustimmen ist jenen Autoren, die bereits aus grundsätzlichen Erwägungen heraus, das unerfüllbare Versprechen kritisieren, dass man mit dem EEG psychiatrisch-klinische Diagnosen objektiv messend validieren könnte. Entschieden widersprochen sei hingegen der verbreiteten Tendenz, das EEG aufgrund der bisherigen in vielerlei Hinsicht insuffizienten Forschung, als Erkenntnisquelle gering zu schätzen oder gar als obsolet zu betrachten. Das EEG ist ein methodisch unersetzlicher, physiologischer Funktionsindikator, dem endlich die Chance eingeräumt werden sollte, seine Informationsträchtigkeit unter Beweis zu stellen. Dies setzt eine Wiederbelebung des Interesses am klinischen EEG voraus und damit auch eine Rückbesinnung auf gewisse längst vergessenen Konzepte aus der Vor-EDV-Ära. Dass man mit einem solche “Zurück in die Zukunft” auf Widerstände stoßen wird liegt auf der Hand, denn wer wollte bestreiten, dass allein das Akronym „EEG“ bei Gutachtern von Forschungsanträgen oder zur Publikation eingereichten Manuskripten reservierte Skepsis hervorruft! Dies gilt umso mehr, wenn der Antragsteller das EEG - zutreffenderweise - als integralen Makroindikator des globalen zerebralen Funktionsniveaus oder als Ausdruck der synergetischen Massenaktivität einiger Milliarden wechselseitig vielfach miteinander verschalteter Funktionselemente definiert [7, 27, 44, 108]. Nach dem gegenwärtig dominierenden Wissenschaftsverständnis ist ein Erkenntnisgewinn ausschließlich von der Mikrodetailanalyse zu erwarten..Ein weiterer wesentlicher Grund dafür, dass es das EEG auch

im Zeitalter optimaler quantitativer Analysemöglichkeiten schwer hat, seinen klinischen Nutzen unter Beweis zu stellen, liegt darin, dass die grundsätzlich gruppenstatistisch angelegte Forschung der immensen interindividuellen Unterschiedlichkeit der Kurvenbilder nicht gerecht werden kann. Das spontane Ruhe-EEG von zwei Personen ist ebenso unterschiedlich wie deren Mimik, Prosodik, oder Gangbild. Verfehlte fachbegriffliche Konnotationen sind geeignet, den Blick auf diese ebenso unbestreitbare wie zentrale methodologische Prämisse zu verstellen. So suggeriert etwa „Normvariante“ fälschlicherweise, dass Gesunden in aller Regel ein „Normal-EEG“ zuzuordnen sei und dass diese Regel durch wenige Ausnahmen eher bestätigt als in Frage gestellt werde. Führt man sich jedoch die enorme Variationsbreite der EEG hirngesunder Menschen unvoreingenommen vor Augen, dann wird sehr rasch klar, dass die praktizierte Unterscheidung zwischen Norm als Regelfall und Varianten der Norm als bedeutungslose Ausnahmen, nicht tragfähig ist. Die nachfolgend wiedergegebenen EEG-Ausschnitte (Abb. 1-4) Gesunder mögen diese Behauptung stützen. Lediglich das EEG der Abb. 1 entspricht aufgrund der posterior dominierenden kontinuierlichen und leicht spindelförmig modulierten Alpha-Aktivität der landläufigen Vorstellung eines „Normal-EEG“. Dass es sich bei den „EEG-Bildern“ um ein individual-spezifisches, zustandsüberdauerndes Merkmal („trait“) handelt, wird durch die frappierende Ähnlichkeit der im Abstand von mehreren Wochen registrierten Kurvenausschnitte deutlich.

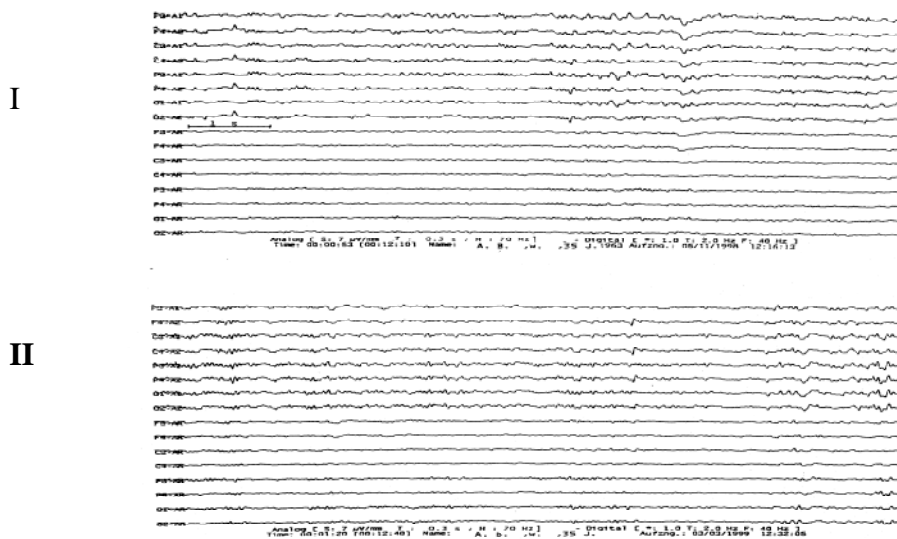
Abb. 1



Gesunder 33jähriger Mann (J. G.); Vergleich von Ableitungen im Abstand von 3 Wochen (I u. II); die Beschriftungen belegen Vergleichbarkeit; visuell nahezu identische „alpha-typische“ EEG.
Abb.2

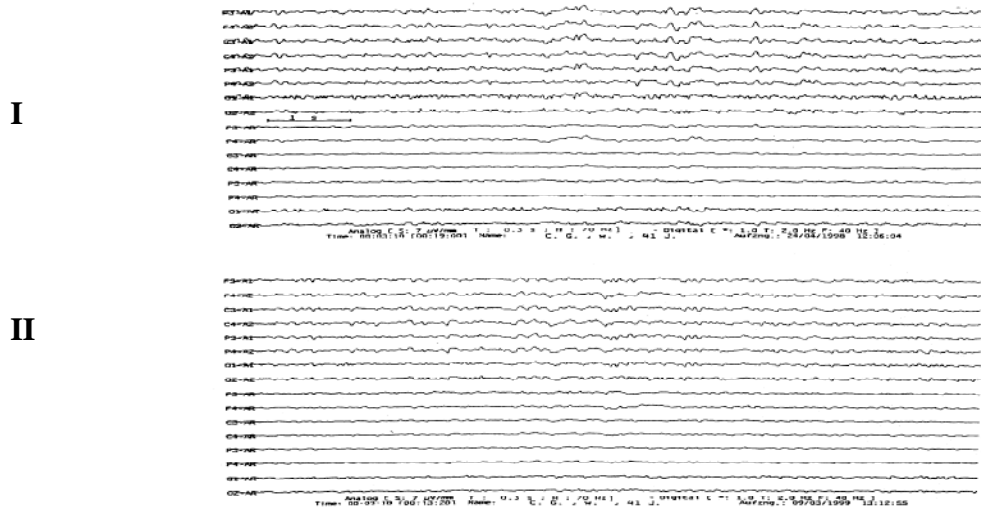


Gesunder 32jähriger Mann (T. B.); Vergleich von Ableitungen im Abstand von ca. 3 Wochen (I u. II); visuell jeweils niedergespanntes EEG mit sporadischen Alpha-Wellen, grundliniennahen Theta-Wellen sowie Beta-Wellen um 20–25/s.
Abb. 3



Gesunde 35jährige Frau (A. B.); Vergleich von Ableitungen im Abstand von 16 Wochen (I u.II); auffällig ist, dass in beiden EEG bereits zu Ableitungsbeginn "Leichtschlafzeichen" (K-Komplexe) auftreten und zwar ohne dass sich die Probandin nur im geringsten müde gefühlt hätte. .

Abb.4



Gesunde 41jährige Frau (C. G.); Vergleich von Ableitungen im Abstand von 41 Wochen (I u.II). Beide Ableitungen zeigen durchgängig ein ausgeprägt frequenzvariables Bild mit vorherrschender irregulärer 4 – 7/s Theta-Aktivität über allen Hirnregionen, eingelagerter Beta-Aktivität und spärlichen Alpha-Wellen; konventionellerweise würde man diese beiden EEG einer leistungsfähigen akademischen Mitarbeiterin unserer Klinik als "leicht bis mittelschwer allgemeinverändert" und somit als „pathologisch“ klassifizieren und dringend weiterführende Diagnostik empfehlen.

Fazit:

1. Alle Aussagen, die sich auf einen Vergleich mit einem wie auch immer definierten Normbegriff beziehen, sind für einen konkreten Fall irrelevant. Interindividuelle EEG-Vergleiche sind daher ebenso sinnlos wie irreführend.
2. Damit ist ausgeschlossen, das EEG zur externen Validierung einer klinisch-psychiatrischen Diagnose zu nutzen.
3. Aus 1) und 2) folgt, dass ein klinischer Nutzen einzig und allein von (quantitativen) Verlaufsuntersuchungen zu erwarten ist, wobei jede Person von Ableitung zu Ableitung als ihre eigene Kontrollperson fungiert..

2. Die Vergangenheit des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie

Mit dem verbreiteten Einsatz des FFT Algorithmus (Fast Fourier Transform) in den 70er Jahren spielte die Morphodynamik des EEG eine immer geringere Rolle. Anstatt weiter Kurvenausschnitte durchzublättern betrachtete man es als Fortschritt, stattdessen nur noch die gemittelten Frequenzspektrogramme zu sichten. Dabei übersah man geflissentlich, dass aus der Mittelung ganz verschiedener EEG (als individueller „Verlaufsgestalten“) sehr ähnliche Mittelwertspektrogramme resultieren können, wie auch vice versa. Der Hauptgrund für diesen Lapsus dürfte darin gelegen haben, dass sich im Zuge zunehmender Arbeitsteiligkeit technische Methodenkompetenz einerseits und psychiatrische Befundererfahrung andererseits weiter voneinander entfernten, anstatt sich gegenseitig zu befruchten. Immer weniger wurden Methodik und Forschungsinhalte auseinander gehalten. Bloße mathematische Transformationen von hirnelektrischen Biosignalen wurden als Ergebnisse psychiatrischer Forschung publiziert. Dies macht auch verständlich, dass bereits das bloße Konstatieren einer bestimmten methodischen Verfahrensweise (siehe nachfolgendes Zitat) als neue wissenschaftliche Erkenntnis missverstanden wurde:

„The EEG is commonly modelled as a random process“ [46].

Dass man das EEG nahezu durchgängig als einen stationär-stochastischen Zufallsprozess behandelte, und die Auswirkungen dieser unbegründeten Annahme auf die Forschungspraxis ignorierte, ist ein schlagendes Beispiel für die „normative Kraft des Faktischen“. Das EEG musste als Zufallsprozess aufgefasst werden, weil die technisch verfügbar gewordene FFT-Spektralanalyse nur auf Zufallsprozesse anwendbar ist. Handelte es sich beim EEG tatsächlich um einen stationären Zufallsprozess, dann müssten sich dessen quantitative Analysen durch eine gute Retest-Reliabilität auszeichnen. Genau dies ist aber nicht der Fall [86]. Dass die zugehörigen Spektrogramme Unterschiede aufweisen kann nur dann verwundern, wenn man die Unterschiedlichkeit der zugrunde liegenden Originalregistrierungen ignoriert (s. a. Abb.5). Für die aufgrund der falschen Prämisse geradezu zu fordernden inkonsistenten bis widersprüchlichen Resultate benötigte man eine Erklärung, die allerdings das EEG als „random process“ nicht in Frage stellen durfte. So verwies man auf die allgegenwärtige „biologische Variabilität“ und innerhalb dieser speziell auf unkontrollierte Veränderungen des Wachheitsgrades im Ableitungsverlauf. Diese Art von „Störvarianz“ machten die Pharmako-

EEG-Forscher für die unbefriedigende Retest-Reliabilität ihrer Resultate verantwortlich. Ein **eigentlicher** EEG-Erzeugungsprozess – verstanden als das „stochastisch-stationäre Rauschen der Neurone“ - wurde so von dem **überlagernden** EEG-Prozess der Wach-Schlafregulation unterschieden:

“The situation is further complicated by the interaction of arousal level and fatigue” [106].

Um die vermeintliche „Störvarianz“ zu eliminieren oder wenigstens zu minimieren, wurde das Ruhe-EEG von Fall zu Fall von der Ableitkraft mittels akustischer Weckreize „stabilisiert“. Aus dem „spontanen“ Ruhe-EEG wurde so ein „vigilanzstabilisiertes“ Ruhe-EEG. Dazu ist anzumerken, dass Umfang und Intensität dieser äußeren Einwirkung weitgehend eine Sache subjektiven Ermessens sind. Daher favorisierten zahlreiche Autoren ein bei geöffneten Augen abgeleitetes Wach-EEG und dies sowohl ohne wie auch in Verbindung mit einer definierten kognitiven Belastung [25, 52, 59, 85, 97]. Nicht gesehen wurde dabei, dass die klassischen Ruhe-Bedingungen mit Vorgaben verknüpft, die ja ebenfalls kontingent wirksam sind [74], wenn auch nicht auf die Weise einer unterschiedlich definierten kognitiven Belastung. Nur unter den klassischen Ruhe-Bedingungen offenbart das EEG seine biologische Regelmäßigkeit. So erkannte man bald nach Bergers Entdeckung des EEG, dass zwischen Wachen und Einschlafen eine Abfolge visuell abgrenzbarer Muster durchlaufen wird [8, 80, 98]. Im Mittel wird die Alpha-Grundaktivität gesunder Erwachsener ca. 5 min nach Ableitebeginn zunehmend diskontinuierlich [108]. In der Folge häufen sich Übergänge in spannungsgeringere Aktivitätsphasen mit oder auch ohne niedergespannte, rasche Beta-Aktivität. Mit zunehmender Ableitedauer lagern sich vermehrt unregelmäßige langsamere 4-7 Hz Theta- wie auch höheramplitudige 1-3 Hz Delta-Wellen anteriorer Akzentuierung ein. Dieser Abfolge entspricht die Unterteilung in die Stadien A1, A2, A3 [8] und B1, B2, B3 [92]. Selten wird unter Ruhebedingungen auch das „Leichtschlafstadium“ C erreicht, das durch sog. K-Komplexe gekennzeichnet ist. Hätten die auf die FFT-Quantifizierung setzenden Forscher jener Regelmäßigkeit auch nur ansatzweise Rechnung zu tragen versucht, wären es nicht zu gewisse Fehlentwicklungen und der daraus folgenden pauschalen Diskreditierung des EEG gekommen. Während die ursprüngliche Modellierung des EEG als eines hirnelektrischen Rauschens, zurückzuführen auf den intrinsisch verwobenen zentralnervösen Metabolismus, immerhin noch als Diskussionsgrundlage taugen mag, erscheint die Postulierung eines zusätzlichen, den Wachheitsgrad reflektierenden Erzeugungsprozesses als unsubstantiiert. Gäbe es einen solchen Dualismus der Erzeugungsprozesse, läge die allein interessierende

Information gerade in der als „Störvarianz“ betrachteten Zyklusdynamik, denn nur hierfür ist eine Beziehung zur Dimension des Psychischen offensichtlich. Trotz intensiver Literaturrecherche ist es dem Verf. nicht gelungen, auch nur eine einzige Arbeit ausfindig zu machen, in der die psychophysiologische Relevanz der verschiedenen Spektralkomponenten („Frequenzbänder“) thematisiert würde. Es gibt keinerlei Forschungsergebnisse, die über die bereits von Berger geäußerte vage Vermutung hinausgehen, wonach Alpha-Aktivität mit psychomotorischer Entspannung, Beta-Aktivität mit Aktiviertheit und Theta- bzw. Delta-Aktivität mit Ermüdung bzw. Schlaf korreliert sind. Eine der seltenen Arbeiten, in der der Erzeugungsprozess des EEG überhaupt thematisiert wird, ist jene von Nagata:

„Although the EEG has been regarded as a parapsychological phenomenon of integrated brain metabolic processes, it does provide additional physiological information not available either from computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) or measurement of regional cerebral blood flow (rCBF)“ [83].

Zu der entscheidenden Frage, worin diese physiologische Zusatzinformation bestehen könnte verliert der Autor kein Wort.

Während sich eine Stadieneinteilung beim Schlaf-EEG allgemein durchsetzte [30], fand die Propagierung einer Unterteilung des Wach-EEG (des Stadiums 1 nach Dement & Kleitman) kaum Resonanz.

Die Auffassung des spontanen Ruhe-EEG als geordneter Zeitgestalt setzt die auf John Hughlings Jackson [61] zurückgehende Hierarchie unterschiedlicher Organisationsniveaus der „zerebralen Globalfunktion“ [11] voraus. Es daran erinnert, dass Jackson seine Lehre von beobachtbaren Regelmäßigkeiten der Entstehung und Rückbildung klinischer Phänomene ableitete. Wie der französische Psychiater Henri Ey [38] mit seiner an Jackson orientierten Psychiatrie-Konzeption („Psychiatrie organo-psychiatrique“) überzeugend auseinander setzte, bedarf jede, wissenschaftlichen Kriterien genügende klinische Hirnforschung – unbeschadet ihres methodischen Rüstzeugs - dieses von Jackson sehr allgemein formulierten theoretischen Fundaments. Bei einer Psychose ist demnach zunächst einmal ganz generell von einer „Absenkung“ des globalen hirnelektrischen Organisationsniveaus auszugehen, bei einer Remission von einer „Anhebung“ desselben. Nach unseren, das EEG betreffenden Prämissen ist zu fordern, dass sich die klinischen Veränderungen in Veränderungen der „spontanen Zyklusdynamik“ reflektieren. Mit einschlägigen Analysen, zunächst visuomorphologischer [108], später darauf aufbauender quantitativer Art [109] gelang es, dieses theoretische Postulat

empirisch zu untermauern. Dabei wurde deutlich, dass eine zielführende klinisch-psychophysiologische EEG-Forschung die in anderen Bereichen medizinischer Diagnostik übliche Orientierung an einer Normreferenz fallen lassen muss. Wie bereits ausgeführt (s.o.) heißt das, dass es einzig und allein um intraindividuelle Veränderungsmessungen gehen kann. Die heute üblichen gruppenstatistischen Mittelwertvergleiche haben (weiterhin) ihre Berechtigung, jedoch nur als Metaanalysen einer größeren Anzahl aggregierter Einzelfallanalysen.

Vereinzelte Aussagen neueren Datums sprechen dafür, dass hier möglicherweise ein in diese Richtung weisender, die spontane Zyklusdynamik des EEG berücksichtigender, Umdenkprozess eingesetzt hat:

„When a healthy subject becomes drowsy ... his EEG will be different from recording made when he is awake. The computer will correctly label the changes as significant although they are of no diagnostic importance [81].

Nach wie vor krankt die Akzeptanz des EEG als eines psychiatrischen Forschungsinstruments daran, dass sich zwischen den Mustern der spontanen Zyklusdynamik und dem subjektiv eingeschätzten Wachheitsgrad nur recht bescheidene Korrelationen errechnen lassen. Bei deren Interpretation geht man von der unzutreffenden Prämisse einer umkehrbar-eindeutigen Zuordenbarkeit objektiv-physikalischer und subjektiv-erlebnisphänomenologischer Daten aus. Tatsächlich aber haben wir es hier mit zwei distinkten Beschreibungsebenen zu tun, die sich in keinen Kausalnexus bringen lassen, d.h. nicht aufeinander rückführbar sind. Zulässig ist lediglich der Aufweis eines (bestimmten) korrelativen Zusammenhangs zwischen bestimmten EEG-Parametern und dem Müdigkeitserleben in all seinen Abstufungen. Dem ist natürlich auch sprachlich Rechnung zu tragen. Es ist nicht nur irreführend sondern ganz einfach falsch, wenn ein Experimentator im EEG-Labor – nur aufgrund der Beobachtung eines bestimmten EEG-Musters - behauptet, der Proband sei gerade müde. Falsch sind daher alle generalisierende Aussage von der Art:

„Drowsiness is known to cause changes in the EEG frequency spectrum“ [96].

Um die hier bestehende begriffsemantische Klippe zu umschiffen, unterscheiden wir strikt zwischen einer elektroenzephalographischen **Vigilanz** (als Gegenstand der Physiologie) und einer verhaltens-/bzw. erlebensbezogenen **Vigilität** (als Gegenstand der Psychologie).

An dieser Stelle erscheint der Hinweis angebracht, dass die Prämisse einer umkehrbar-eindeutigen Zuordenbarkeit selbst dann irreführend ist, wenn man testpsychologische

Leistungsdaten mit synchron registrierten physiologischen Messdaten in Beziehung setzt. Es sei daran erinnert, dass die Unterscheidung von "Funktion" und "Leistung" einstmals ein zentrales Anliegen der heute kaum noch bekannten klassischen klinischen Hirnpathologie [22, 23, 48] war. Lebendige Organismen sind im Unterschied zu toten Artefakten dadurch gekennzeichnet, dass sie schädigungsbedingte Funktionsdefizite - in gewissen Grenzen - zu kompensieren vermögen. Aus diesem Grund ist das Ausmaß eines initialen Funktionsdefizits nicht mit dem Ausmaß eines daraus resultierenden, testpsychologisch zu objektivierenden Leistungsdefizits gleichzusetzen. Bei den in der phylogentischen Reihe niedriger stehenden Organismen erfolgt die Adaptation ausschließlich auf physiologischem bzw. neurophysiologischem Niveau. Dies kommt im Begriff der "Neuroadaptation" zum Ausdruck [2, 49, 113, 122]. Höherstehende Organismen, die über "Geist", also Intentionalität und Reflexionsvermögen verfügen, können ein schädigungsbedingtes Funktionsdefizit überdies durch mehr oder weniger bewusst intendierten Einsatz bestimmter "Umwegleistungen" [49] kompensieren. Seit langem wissen wir, dass ein kognitives Leistungsdefizit nicht nur vom Ausmaß sondern auch vom Momentum der Hirnschädigung bestimmt wird [113]. Als Beispiel hierfür sei auf das sich oft über Jahrzehnte entwickelnde Krankheitsbild eines Hydrozephalus internus - etwa infolge einer Aquäduktstenose bei unentdeckt wachsendem Akustikusneurinom - hingewiesen, wo sich zum Zeitpunkt der radiologischen Diagnosestellung, nur noch ein schmaler Randsaum von Hirngewebe darstellt und dies, ohne größere neurologische bzw. kognitive Ausfälle. In einem derartigen Fall ist es natürlich ausgeschlossen, physiologische "Neuroadaptation" und psychologische "Umwegleistungen" hinsichtlich der festgestellten Leistungskompensation anteilmäßig auseinander zu halten. Obgleich noch nicht hinreichend empirisch untermauert, erscheint es plausibel, dass sich eine stetig fortschreitende Rarefizierung kortikaler Neurone - wie im Falle einer Alzheimer demenz -, unbeschadet des durch Neuroadaptation und Umwegleistungen mehr oder weniger kompensierten kognitiven Leistungsvermögens, durch longitudinalen EEG-Vergleich diagnostizieren läßt.

Seit man weiß, dass der einer Alzheimer-Demenz zugrunde liegende Neuronenuntergang 15-30 Jahre andauert haben muß, bevor die heute so sehr angemahnte klinische Frühdiagnose (verstanden als Frühdiagnose eines Leistungsdefizits, neuropathologisch aber eine Spät diagnose darstellend) möglich wird [15, 72, 77], gewinnt die im Schrifttum unüblich gewordene Unterscheidung zwischen Funktion und Leistung wieder an Bedeutung

Die Idee, das EEG nicht nur als Indikator eines aktuellen Zustands heranzuziehen, bekundet sich übrigens in der keineswegs neuen Forderung nach einer “dynamic electroencephalography” [74].

Since all disease is a moving process it would seem desirable to attempt to correlate the dynamic clinical alterations with serial variations in the EEG“ [91].

Es scheint, dass der hier gewiesene Weg nicht nur aus methodischen Gründen unbeschritten blieb, denn auch nachdem die Quantifizierungstechnologie allgemein verfügbar geworden ist, stieß die Propagierung des seriellen ipsativen Vergleichs auf Vorbehalte. So ist es nur schwer verständlich, dass selbst die für die nervenärztliche Praxis so hochinteressanten Befunde von Cohen et al. [21] oder Tolonen et al.[105] kaum Resonanz fanden. Diese Autoren konnten zeigen, dass sich bei zahlreichen Hirninfarktpatienten der klinische Restitutionsverlauf nicht in qualitativen EEG-Veränderungen reflektierte, sehr wohl aber mit der Methode des quantitativen seriellen Vergleichs zu objektivieren war. Auf die praktische Nützlichkeit von „serial records“ auch bei andersartigen Krankheitsbildern, haben im übrigen auch Matousek et al. [82], Saino et al. [95] wie auch de Weerd et al. [31] hingewiesen. Angesichts der heutigen nahezu unbegrenzten Möglichkeiten der EEG-Quantifizierung, sollte man mit dem Hinweis auf die eigentlich längst überfällige klinische Nutzbarmachung einer „dynamic electroencephalography“ eigentlich offene Türen einrennen, nicht nur in der Neurologie sondern auch der Psychiatrie. Wie es scheint, stellt hierfür die inzwischen zum Dogma erstarrte irriige Annahme ein erst noch zu überwindendes Hindernis dar, dass nämlich wissenschaftliche Erkenntnis nur aus kontrollierten gruppenstatistischen Untersuchungen mit möglichst großer Fallzahl zu gewinnen sei. Als Beleg dafür sei stellvertretend für andere einer der damaligen „Opinion leaders“ in Sachen EEG-Mapping zitiert:

„As is evident to all clinicians, single case demonstrations – even when data are consistent across repetitions and are nonartifactual – cannot be used to prove the value of a laboratory procedure“ [34].

Die versteckte Implikation dieser Aussage besteht in einer Absage an eine Forschungspraxis, in der es um die Überprüfung von Arbeitshypothesen geht. Duffy geht es nicht um die Entdeckung überindividuell gültiger, auch den Einzelfall einschließender naturgegebener Gesetzmäßigkeiten. Ohne nähere Begründung desavouiert er alle Ansätze, die das Methodenideal der exakten Naturwissenschaften auch für die Medizin nutzbar machen möchten und begnügt sich stattdessen mit statistischen Wahrscheinlichkeitsaussagen. Der

speziell die klinische Medizin beherrschende Zwang zur gruppenstatistischen Absicherung aller vorgelegten Befunde ist relativ neueren Datums und dürfte mit einer gewissen Blickfeldverengung auf klinische Therapiestudien, die völlig zurecht nicht auf Gesetzesaussagen abzielen, zusammenhängen. Dabei ist zu bedenken, dass unter dem Scheuklappendiktat des statistischen Mittelwertvergleichs weder der Blutkreislauf, die Funktionsachse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde noch der Zitronensäurezyklus entdeckt worden wären. Dass tatsächlich neue Erkenntnisse eher von akribischen theoriegeleiteten Einzelfallanalysen zu erwarten sind als von gruppenstatistischen Designs wird erfreulicherweise neuerdings auch wieder von klinischen Neurophysiologen diskutiert: *„A healthy individual may display an abnormal EEG while the EEG can be unaffected in a patient with a brain lesion. The presence of a change is more important than the presence of an abnormality as such. In serial examinations the patient serves as his own control, which is a well-established method of reducing unwanted interindividual variability, e. g. in pharmacological research”* [81] und an anderer Stelle:

„Most vigilance research has only studied mean trends in performance across subjects and ignored dynamics of performance within individual sessions”.

Wir sehen in diesen Zitaten einen Grund zu vorsichtigem Optimismus hinsichtlich eines dringend erforderlichen methodologischen Umdenkens in der klinisch orientierten Forschung.

3. Zukunftsperspektiven des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie : Die quantitative Verlaufsanalyse

Hinweise auf die einer klinisch-psychiatrische Nutzbarmachung des EEG im Wege stehenden Hindernisse blieben bisher unbeachtet oder unverstanden, z.B.

„Thus, it is only by knowing what is normal for a person that the EEG pattern at a given time can be interpreted as reflecting some pathological brain process“, oder: „It is justified to assume characteristic individual baseline patterns during quiet wakefulness“ [114].

Die aus solchen richtigen Feststellungen zu ziehende Konsequenz, das EEG (zukünftig) zur (quantitativen) Veränderungsmessung einzusetzen wird aber offensichtlich nicht gesehen oder, aus welchen Gründen auch immer, nicht ausgesprochen. Dabei stellt die qualitative Verlaufsbeurteilung eine seit jeher geübte Routine dar. Zugegebenermaßen wurde deren

Aussagewert erheblich dadurch geschmälert, dass verschiedene Beurteiler naturgemäß zu recht unterschiedlichen Einschätzungen kommen können [47, 117, 121]. Zum anderen sind gering ausgeprägte, wiewohl klinisch bedeutsame Unterschiede visuell überhaupt nicht feststellbar. Mit Blick auf das heute technisch Machbare kann dies nur zuz der Forderung führen, diese Unterschiede möglichst trennscharf und reliabel, d. h. quantitativ in Maß und Zahl zu fassen. Voraussetzung dafür ist eine modellhafte „quantitative Rekonstruktion“ der visuo-morphologisch definierten Muster durch eine möglichst kleine Zahl von Parametern. Da sich die komplexe raum-zeitliche Organisation einer Verlaufsgestalt wie des EEG, nicht in einem einzigen Parameter fassen lässt, benötigt man für eine Veränderungsmessung ein bestimmtes Minimum von Parametern, das gleichzeitig auch das Optimum darstellen sollte. In Betracht kommen zum einen nur solche Parameter, die eine größtmögliche wechselseitige Unabhängigkeit aufweisen. Gleichzeitig müssen sie für die Charakterisierung der sich zwischen den Polen des Idealtypischen und des massiv Pathomorphen entfaltenden Morphodynamik konstitutiv sein. Benötigt wird ferner ein standardisierter Analysegegenstand in Gestalt eines unterbrechungsfrei unter Ruhe-Bedingungen abgeleiteten, wenigstens 10 minütigen EEG.

Dass die dynamische Information des EEG nur bei Ableitung über eine bestimmte Mindestdauer ausgeschöpft werden kann, wird durch Abb. 5 u.6 illustriert:

Abb.5

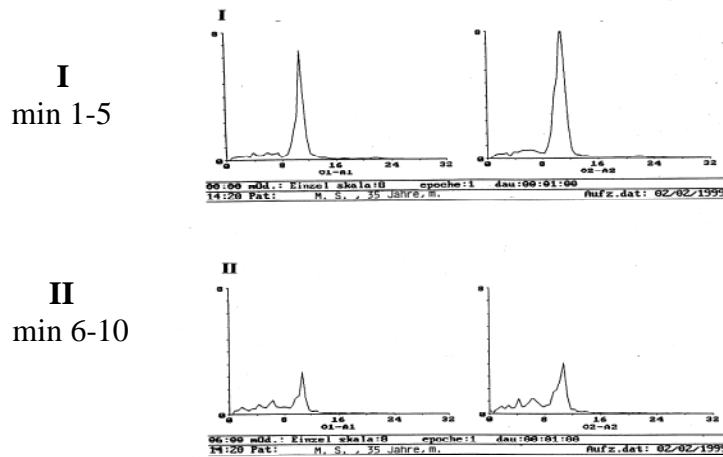
I
min 1-5

II
min 6-10

10s-Ausschnitt eines 8-kanalig registrierten EEG mit Referenz zum gleichseitigen Ohr. Vergleich zwischen Ableitungsbeginn (**I**) und Beginn der 6. Ableiteminute (**II**) unter Ruhebedingungen bei einem 35jährigen gesunden Mann; bei Ableitungsbeginn dominiert über

ca. 5 Minuten hinweg eine posterior betonte spindelförmig modulierte Alpha-Aktivität entsprechend einem Stadium A₁. Zu Beginn der 6. Ableiteminute kommt es zu einem Übergang in niederamplitudige desynchronisierte Aktivität mit eingelagerten 4-7/s Theta-Wellen entsprechend den subvigilen Stadien B₁ bis B₃

Abb. 6



Mittelwertleistungsspektrogramme über jeweils 30 konsekutiv Fourier-analysierte 2s-Segmente für die Spuren O1-A1 (lks) und O2-A2 (re); Vgl. der ersten (I) und der sechsten Ableiteminute (II). Bei den Spektrogrammen handelt es sich um die Mittelwerte. Zugrunde liegt das EEG der Abb. 5; die bereits im Originalausschrieb unübersehbare Abnahme der Alpha-Leistung von der 1. zur 6. Ableiteminute (entsprechend einer Abnahme der A-Stadien) geht mit einer Zunahme der Leistung im Bereich der langsamen Frequenzen einher (entsprechend einer Zunahme der B-Stadien).

Abb.7

Ipsative Trend Assessment (ITA) Variablen und Scoringstabelle

	Ableitedatum	Ableitedatum	Score Δ Sens. I	Score Δ Sens. II
1. Alpha -Leistung (8 - 13 Hz, μV^2, Ln-Wert)				
O1 - A1				
O2 - A2				
2. Baryzentrische Frequenz (0.5 - 32 Hz)				
O1 - A2				
O2 - A2				
3. Anteriorisierungsquotient AQ (100x, Ln-Wert) (als Mittelwert aus 300 konsekutiven 2s-Segmenten)				
AQ _l				
AQ _r				
4. Anzahl der non-A-Segmente (Ln-Wert) (Kriterien 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% rel. Alpha-Leistung)				
5. Delta- / Theta-Leistung (0.5 - 7,5 Hz, μV^2, Ln-Wert)				
F3 - A1				
F4 - A2				
O1 - A1				
O2 - A2				
Δ - Totalscore:				

Die Frage, warum wir gerade diese und keine anderen Parameter als zielführend betrachten beantwortet sich aus dem Konzept der "elektronezephalographischen Vigilanz" [8], das andernorts Stelle ausführlich dargestellt wurde [108]. Somit können wir uns an dieser Stelle mit einer gestrafften Rekapitulation begnügen.

Der erste Blick des konventionellen Befunders gilt seit jeher der sog. Grundaktivität (GA), auch Hintergrundaktivität oder Grundrhythmus (GR) genannt. In aller Regel handelt es sich dabei um eine Alpha-Aktivität (8-13 Hz), die bei üblicher „monopolarer“ Ohr-Referenzableitung ein posteriores Spannungsmaximum aufweist. Eine gut ausgeprägte, d.h. kontinuierliche und leicht spindelförmig modulierte Alpha-GA stellt einen klinisch aussagekräftigen Indikator für das Nicht-Vorliegen einer größeren Hirnfunktionsstörung dar. Daher gelten uns Unterschiede der quantitativ ermittelten **Absoluten Alpha-Leistung (ITA-Variable 1)** als relevant. Untermauert wurde die klinische Relevanz dieser Variablen durch eine Reihe neuerer Untersuchungen [19, 104].

Wie bereits erwähnt, soll die Alpha-GA idealiter auch eine gewisse Kontinuität aufweisen. Dieser Aspekt wird durch das Merkmal **Anzahl der Non-A-Segmente (ITA-Variable 4)** repräsentiert. Von einem non-A-Segment (Dauer = 2s) sprechen wir wenn in keinem der 4 Kanäle F3 – A1, F4 – A2, O1 – A1, O2 – A2 der Alpha-Anteil (8 – 13 Hz) 50% der spektralen Gesamtleistung (0.5 – 32 Hz) übersteigt. Die automatische Berechnung erfolgt für

sukzessive 2 s Segmente, wobei bei der Ableitedauer von 10 min maximal 300 non-A-Segmente möglich sind (30 non-A-Segmente à 2s pro min). Hier mag - völlig zurecht – die Frage aufgeworfen werden, warum gerade diese 4 Kanäle für die Errechnung der ITA-Variablen ausgewählt wurden und wie die ipsilaterale Ohrreferenz begründet sei. Die Antwort lautet, dass man mit eben dieser Festlegung der angestrebten, modellhaften Charakterisierung der Morphodynamik auf möglichst „sparsame“ Weise am nächsten kommt [108]. Die Gesamtzahl der non-A-Segmente gibt indes noch keine Information über das Verlaufsprofil. Ein Verlaufsprofil erhält man, wenn man die Anzahl der non-A-Segmente (maximal 30/min) gegen die Zeit (min 1 bis 10) aufträgt. Einer hohen Anzahl von non-A-Segmenten entspricht visuell eine Alpha-Diskontinuität, bzw. eine insgesamt eher spärliche Alpha-Ausprägung über den 10 minütigen Ableiteverlauf hinweg. Für die herausragende, gleichwohl heute kaum noch zur Kenntnis genommene klinische Relevanz dieser Variablen, spricht eine umfängliche Literatur aus der Vor-Quantifizierungsära [108] - ein überaus lohnendes Forschungsterrain für hypothesenprüfende Studien mit moderner Quantifizierungstechnik.

Eine leichtere bis mittelgradige Absenkung des elektroenzephalographischen Vigilanzniveaus drückt sich in einer Vorverlagerung des Alpha-Spannungsmaximums auf die vorderen (anterioren) Ableiteregionen aus, d. h. in einer Zunahme der definitionsgemäß zwischen 0 und 1 variierenden **Anteriorisierungsquotienten, AQ (ITA-Variable 3)**.

Der AQ wird aus der absoluten Alpha-Leistung (8 – 13 Hz) gemäß „vorne / vorne+ hinten“ ermittelt. Er variiert damit zwischen 0 (totale Posteriorisierung) und 1 (totale Anteriorisierung); (AQ_l = linkshemisphäral, entsprechend $F3-A1/F3-A1+O1-A1$; AQ_r = rechtshemisphäral, entsprechend $F4-A2/F4-A2+A2-O2$).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren bei Patienten mit leicht bis mittelschwer ausgeprägten dementiellen Syndromen einen überzufälligen Zusammenhang zwischen der Alpha-Anteriorisierung und dem Grad des kognitiven Defizits gefunden [20, 32, 33, 112]. Der visuelle Eindruck des Diffus-dysrhythmischen gilt konventionell als Hinweis auf „krankhaft verändert“ und wird durch einen vergleichsweise hohen Anteil unregelmäßiger langsamer Wellen aus dem Theta- und Delta-Bereich (0.5 – 7.5 Hz) erzeugt. Diesem Aspekt tragen wir mit der Variablen **Absolute Delta-/Theta-Leistung (ITA-Variable 5)** Rechnung. Verschiedene Untersucher berichteten von einer negative Korrelation zwischen kortikalem Metabolismus (Glukoseumsatz) und der spektralen Leistung im Theta – und Delta-Band [19, 104]. Wir wissen heute aber auch, dass Veränderungen der Alpha-Leistung einerseits und der

Theta-/Delta-Leistung andererseits keineswegs immer gegensinnig verlaufen müssen. Bei degenerativen Hirnprozessen wurde eine Zunahme der absoluten Delta-/Theta-Leistung unabhängig von einer Änderung der absoluten Alpha-Leistung beobachtet. Daher liefert die Variable 5 im Vergleich mit der Variablen 1 mitunter wertvolle Zusatzinformation. Die **baryzentrische Frequenz (ITA-Variable 2)** wurde bereits anfangs der 70er Jahre als ein klinisch aussagekräftiger geometrischer Deskriptor des Frequenzspektrums propagiert, seither allerdings kaum praktisch genutzt. Es handelt sich dabei um den Frequenzmedian des Leistungs-Spektrums bzw. dessen „gewichtete mittlere Frequenz“. Verschiebungen zeigen eine Gesamtverlangsamung oder Gesamtbeschleunigung an und spiegeln damit die Relation der langsamen zu den schnellen Frequenzkomponenten wieder. Diese Art der Information unterscheidet sich prinzipiell von jener, die man vermittelt Quotientenbildung aus den spektralen Leistungswerten der langsamen Komponenten (Theta - und Delta-Bereich) einerseits und der schnelleren Komponenten (Alpha - und Beta-Bereich) andererseits bekommt. Ingvar et al. [57] fand eine hohe positive Korrelation zwischen der baryzentrischen Frequenz und der kortikalen Sauerstoffaufnahme. Nach Tolonen et al. [105] stellt die baryzentrische Frequenz einen ausgezeichneten Verlaufsindikator bei Hirninfarktpatienten dar. Bei komplikationsfreiem Verlauf lasse sich typischer Weise vom 5. bis etwa 16. Tag nach dem Insult eine progrediente Frequenzbeschleunigung in Richtung des prämorbidem Ausgangswerts feststellen und zwar nicht nur über der infarzierten Hemisphäre sondern bemerkenswerterweise über allen Hirnregionen.

Ein (ipsativer) Vergleich kann natürlich erst erfolgen, wenn ein weiteres EEG vorliegt. Die Differenzen der einzelnen Parameter werden dazu in Differenz-Scores transformiert.

Wie sich in der Erprobungsphase zeigte, gewinnt das Verfahren an Reliabilität wenn man anstelle der Originalmaße mit deren logarithmischer Transformation (Logarithmus naturalis) arbeitet (die Variable „Baryzentrische Frequenz“ ausgenommen). Hinsichtlich der Differenzberechnung (Δ score) haben sich zwei Empfindlichkeitsstufen bewährt. Auf der Sensitivitätsstufe I (Sens. I) werden die Unterschiede „konservativer“ beurteilt, was die Gefahr falsch positiver Aussagen (Fehler zweiter Art) verringert, jedoch die Möglichkeit falsch negativer Aussagen (Fehler erster Art) vermehrt. Bei Sens. II werden die Fehler zweiter Art - des Vorteils einer möglichst weitreichenden Informationsausschöpfung wegen - bewusst in Kauf genommen. Das vollautomatisierte Auswerteverfahren (ITA-Software) ermittelt stets

die Werte für Sens. I und Sens. II. Die den beiden Empfindlichkeitsstufen zugrunde liegenden Unterschiedsgewichtungen sind in einem hier nicht wiedergegebenen Glossar festgelegt [123].

Ein positives Vorzeichen bedeutet Anhebung des elektroenzephalographischen Vigilanzniveaus, ein negatives Vorzeichen, Absenkung. Der aus den Einzeldifferenzen gebildete Differenzsummen-Score zeigt an, ob die Änderung in die Richtung einer klinischen Befundbesserung oder einer Befundverschlechterung geht. Aufgrund der geforderten Unabhängigkeit der Variablen wie auch einer stets in Betracht zu ziehenden interindividuellen Uneinheitlichkeit der Abbau - wie auch Restitutionsmodi ist damit zu rechnen, dass die Veränderungen der Einzelparameter nicht immer streng gleichsinnig erfolgen. Eine wichtige Rolle spielt die prämorbid Ausgangslage. Aus diesem Grund wird man sich nicht auf die Zurkenntnisnahme des Gesamtdifferenz-Scores beschränken, sondern stets auch die Änderungen der einzelnen Variablen zu diskutieren haben.

Um zu möglichst reliablen Ergebnissen zu kommen, ist es von größter Wichtigkeit, alle bekannten Einflußgrößen auf das EEG konstant zu halten. So darf das Zeitfenster, innerhalb dessen vergleichbare Ableitungen stattfinden können, aufgrund der erheblichen zirkadianen Variabilität des EEG 2 Stunden nicht überschreiten, Abgeleitet werden sollte grundsätzlich vor dem Mittagessen. Zu achten ist ferner auf Ableitedauer, Ableitungsprozedur, Elektrodenzahl, -platzierung, -art und -befestigung, die Übergangswiderstände(!), die Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit und Geräuschpegel. Selbst das ableitende Personal sollte nach Möglichkeit stets dasselbe sein. Qualität und Dauer des vorausgegangenen Nachtschlafs wie auch die etwaige Einnahme zentralnervös wirksamer Substanzen sind zu erfragen und zu dokumentieren. Hinsichtlich weiterer methodischer Details, insbesondere die Behandlung des Artefaktproblems betreffend, sei auf [104] bzw. [123] verwiesen.

Bei unseren 4 gesunden Probanden (Abb.1-4), die in Abständen von einer bis mehreren Wochen abgeleitet wurden, hielten sich die Unterschiede der Gesamtdifferenz-Scores in einem Bereich von +/- 4 Punkten (Sens.II):

Zur Vermeidung eines naheliegenden, häufig als Methodenkritik ins Feld geführte Missverständnisses, sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die durch eine derartige Veränderungsmessung zu gewinnende Information in querschnittsdiagnostischer, d.h. nosologischer Hinsicht weitestgehend bedeutungslos ist. Sieht man einmal von den hier nicht weiter interessierenden "epileptischen Graphoelementen" und den "herdförmigen

Veränderungen“ ab, dann kann der diagnostische Beitrag des spontanen Ruhe-EEG einzig und allein in einer Trendinformation über eine Hirnfunktionsstörung bestehen. Mit Blick auf unser eigentliches Anliegen, die Entwicklung des EEG als eines für Theorie und Praxis der Psychiatrie zentralen Instruments sei daran erinnert, dass die allen Psychosen gemeinsame psychophysiologische Basis - ungeachtet der unterschiedlichen Ausgestaltung des klinischen Erscheinungsbildes – in einer basalen Störung der Wach-Schlafregulation besteht [8, 23, 38, 53, 108]. Es handelt sich dabei um eine der wichtigsten, heute leider kaum noch thematisierte Erkenntnisse psychiatrischer Grundlagenforschung, zumal sie nicht nur für die endogenen Psychosen sondern ebenso für den pathologischen Funktionswandel bei dementiellen Prozessen, akuten und chronischen Intoxikationen (Alkoholismus), zerebralen Insulten, traumatischen Hirnschädigungen etc. gilt

4. Zukunftsperspektiven des spontanen Ruhe-EEG in der Psychiatrie: klinische Anwendungsbeispiele der quantitativen Längsschnittanalyse

4.1 Dementielle Syndrome

In der Demenzdiagnostik hat das EEG zu keiner Zeit eine wesentliche Rolle gespielt [16]. Dies ist nicht verwunderlich, waren doch alle bisherigen Korrelationsstudien im Wesentlichen theoriefrei konzipiert. Erwähnt sei stellvertretend für andere nur eine neuere Studie, von der sich die Autoren aufgrund der bloßen Spektralanalyse eines 33 s langen Segments der Spur T6-O2 Aufschlüsse zur Krankheitsprogredienz bei klinisch diagnostizierten Demenz-Patienten erhofften [101]. Trotz hochsignifikanter Zunahme der Symptomatik fand sich nach einem Jahr nur bei der Hälfte der Patienten eine Zunahme der langsamen Frequenzkomponenten als Ausdruck eben dieser Befundverschlechterung:

„In the present study we could not demonstrate a correlation between EEG variables and the clinical severity of dementia in the whole AD group“ und weiter *“...how can it be explained that patients with considerable dementia have normal EEGs ?“*

Immerhin räumen die Autoren selbstkritisch ein, dass eine bloße Spektralanalyse wohl zu wenig Information liefere, um geringfügige Unterschiede innerhalb eines dementiellen

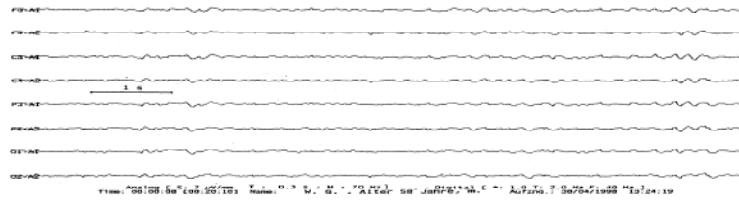
Abbauprozesses objektivieren..Zu gleichermaßen negativen Ergebnissen kamen Sheridan et al. [99]; Erkinjuntti et al. [37] und Jordan et al. [68]).

4.1.1 Monotone Progredienz unter antidementiver Medikation

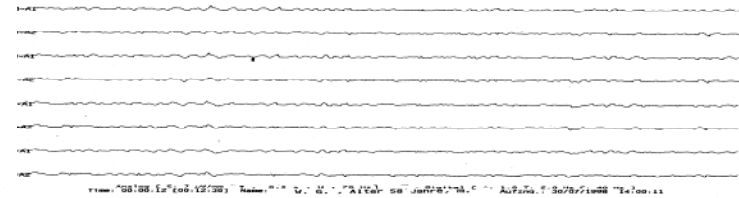
W. G., m., 58 Jahre (MMSE[42]=21; vom 52. L.J. an zunehmende Vergesslichkeit, später auch Orientierungsstörungen und Affektlabilität; lt. CT „allgemeine Rindenatrophie“, trotz antidementiven Behandlung (Beginn 14 Monate vor Erstkontakt) stetige Verschlechterung.

Abb. 8

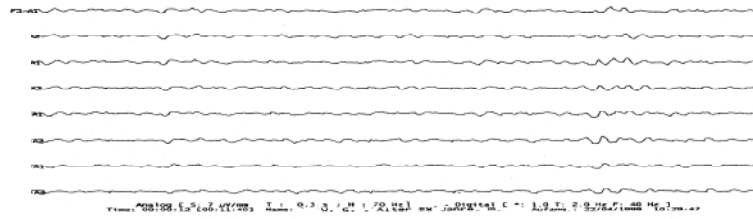
I
18
(MMSE)



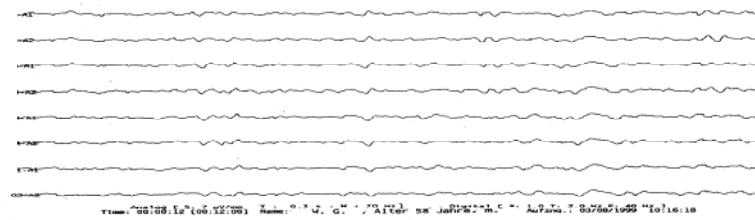
II
17



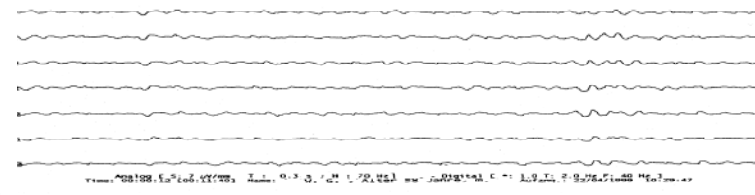
III
16



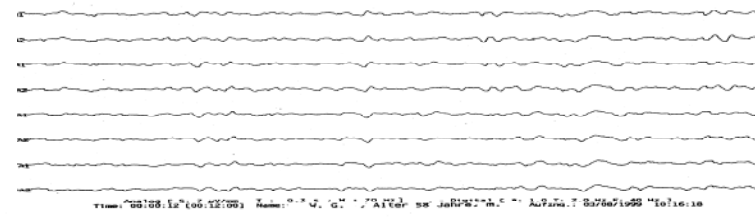
IV
14



V
11



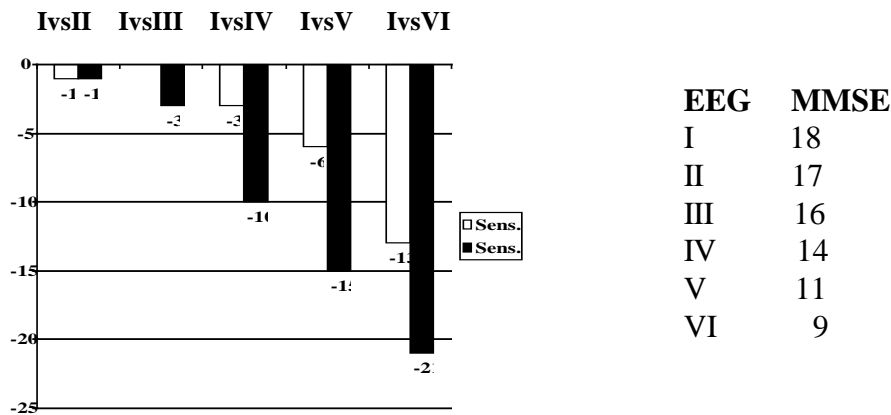
VI
9



Verlaufsdokumentation des spontanen Ruhe-EEG; Abl. in 12wöchigem Abstand;
Kurvenbeispiele vom Ableitebeginn von jeweils 9 s Dauer; visuell keine Unterschiede
zwischen **I** (MMSE=18), **II** (MMSE=17) und **III** (MMSE=16); ab **IV** (MMSE=14) über **V**
(MMSE=11) zu **VI** (MMSE=9) diskrete Zunahme des Delta-Anteils

Abb.9

Verlauf der ITA-Gesamtdifferenz-Scores, bezogen auf das Ausgangs-EEG



Epikrise Pat. W. G.

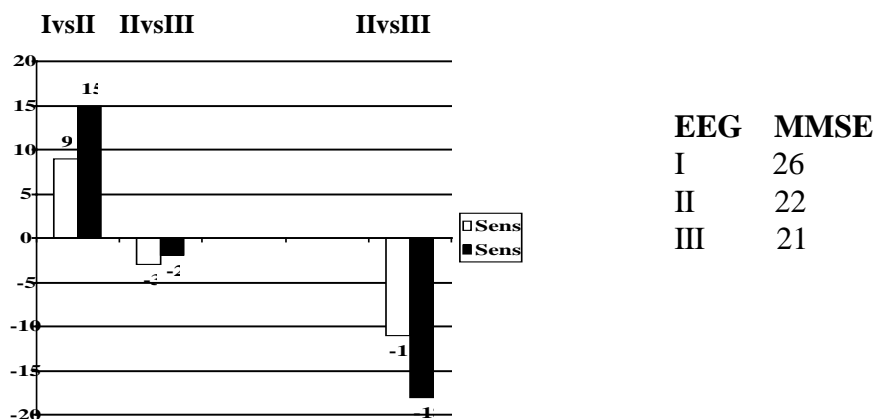
6 Verlaufsuntersuchungen in fixen 3-Monatsintervallen zeigen einen stetigen elektronenzephalographischen Verschlechterungstrend, dem ein ebensolcher des kognitiven Leistungsniveaus (MMSE) entspricht.

4.1.2 Progredienz mit passageren Besserungsphasen unter antidementiver Medikation

O.B., m., 78 Jahre (MMSE: 26); vom 76. L.J. an zunehmende Vergesslichkeit; im MRT Leukenzephalopathie

Abb.10

Verlauf der ITA-Gesamtdifferenz-Scores, bezogen auf das Ausgangs-EEG sowie von **II** zu **III**.



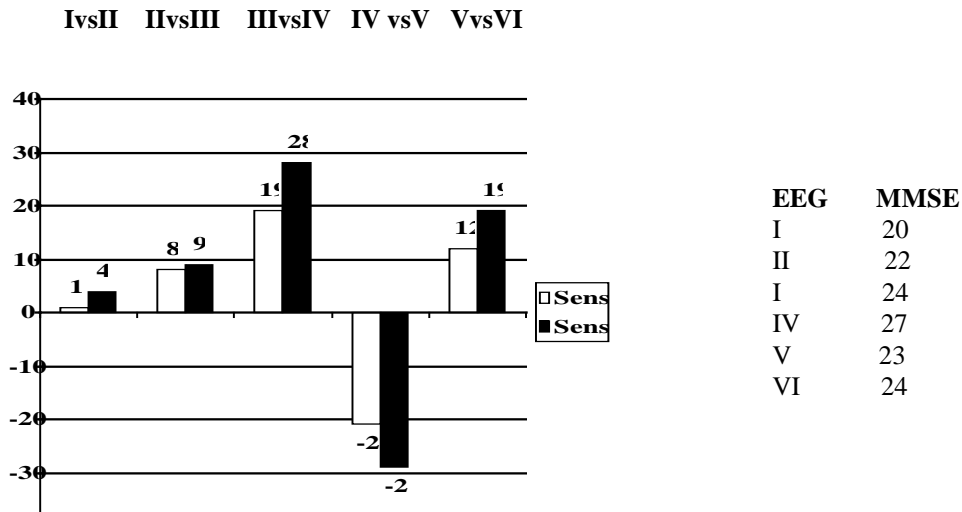
Epikrise Pat. O.B.

3 Verlaufsuntersuchungen in fixen 3-Monatsintervallen: in unmittelbarem Anschluß an **I** (MMSE=26); Beginn einer AChE-Medik., die über **III** hinaus fortgeführt wurde; passagere Befundbesserung von **I** zu **II**), sowohl elektroenzephalographisch wie auch klinisch (MMSE=22); nach 6 Monaten (**III**) Zustand wie zu Behandlungsbeginn (wiederum Gleichgerichtetheit von EEG und Testpsychologie (MMSE=21); visuell keine Änderung des EEG von **I** über **II** zu **III**

4.1.3 Progredienz mit spontan-passageren Besserungsphasen als Hinweis auf interkurrente, klinisch inapparente Mikroembolisationen (“vaskuläre Komponente”)

H.T., m., 70 Jahre (MMSE= 20); vom 62 L.J. an zunehmende Vergesslichkeit, Affektlabilität, Unruhezuständen und soz.Rückzug in zeitlichem Zusammenhang mit koronarer Bypass-Op, und Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern; über Wochen andauernde Phasen mit kognitiver Besserung bei Verschlechterungstendenz à la longue; im MRT „massive Rindenatrophie“ und multiple Marklagerläsionen; ein zwischenzeitlicher Therapieversuch mit einem AChE musste aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Verlauf der ITA-Gesamtdifferenz-Scores bezogen auf die konsekutiv in fixen 3-Monatsintervallen abgeleiteten EEG



Epikrise Pat. H.T.

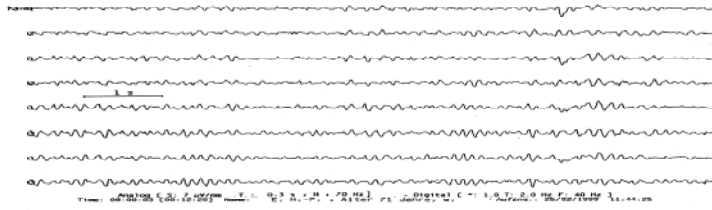
Zusammen mit einer MMSE-Verbesserung von **I** nach **II** (+2), von **II** nach **III** (+2) und **III** nach **IV**(+3), d. h. über einen Zeitraum von 10 Monaten hinweg, ist eine Besserung des EEG-Befunds festzustellen. Von **IV** nach **V** hingegen kommt es –wiederum gleichgerichtet- zu einer Befundverschlechterung, gefolgt von einer erneuten Besserung von **V** nach **VI**.

4.1.4 Differentialdiagnose “Depressive Pseudodemenz” im Involutionalter

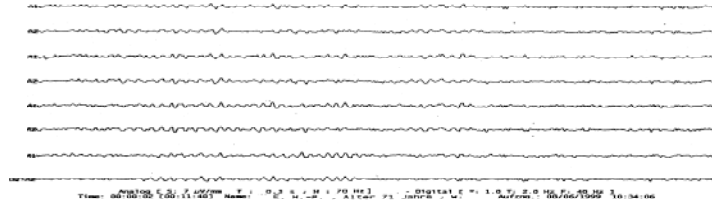
E.H.-P.,w., 78 Jahre (MMSE=22); im 77. L.J. innerhalb kurzer Zeit aufgetretene Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen, ängstliche Verunsicherung, Lustlosigkeit, soz. Rückzug; im MRT Leukenzephalopathie; klin. Diagnose. einer „leichten bis mittelgradigen AD“.

Abb.11

I
(25.02.99)
MMSE: 22



II
(08.06.99)
MMSE: 28



Epikrise Pat. E.H.-P.

Die beiden in 14 wöchigem Abstand abgeleiteten EEG lassen bereits bei visueller Beurteilung eine Befundbesserung erkennen: Zunahme der Alpha-Ausprägung bei Abnahme des Anteils irregulärer langsamerer Wellen; gleichsinnig Verbesserung des MMSE von 22 auf 28.

Die ausgeprägte Positivierung des ITA-Gesamtdifferenz-Scores ist mit der Diagnose einer AD unverträglich, ebenso die damit einhergehende deutliche Verbesserung des MMSE und nicht zuletzt die spontanen Äußerung., sich nach fast 2-jähriger Leidenszeit wieder wie früher zu fühlen: “Gott sei Dank, dass die schlechte Stimmung weg ist“. Der Umschwung sei innerhalb weniger Tage, etwa 2 Wochen vor **II** eingetreten. Rückblickend war somit von einer Fehldiagnose auszugehen. Tatsächlich lag keine AD vor, sondern eine ca. 19 Monate andauernde depressive Phase im Involutionalter.

4.1.5 Das spontane Ruhe-EEG als Verlaufsindikator dementieller Syndrome

Sämtliche unserer auf dem Prinzip des Längsschnittvergleichs beruhenden Befunde widerlegen die zum Konsens erstarrte Auffassung von der Unergiebigkeit des EEG für gerontopsychiatrische Fragen. Wie sich erweist, stellt das EEG ein leicht handhabbares sowie hoch sensitives Instrument zur Objektivierung des dem dementiellen Syndrom zugrunde liegenden pathologischen Funktionswandels [22] dar. Ebenso lassen sich Funktionsnormalisierungen messend erfassen, etwa nach AChE-Medikation, nach spontaner Reorganisation bei Schlaganfall oder auch neurologisch symptomlosen Mikroembolisationen. Da alle bisherigen Befunde zur Wirksamkeit, Wirklatenz und Wirkungsdauer der Antidementiva sich lediglich auf psychologische Leistungstestung stützen können [26, 28, 89,

90], stellt die durch das ITA-EEG realisierte substratnahe kortikale Funktionsmessung eine wesentliche methodische Bereicherung dar. Hilfreich ist das ITA-EEG auch bei der klinisch oft nicht entscheidbaren Frage, ob in einem konkreten Fall eine irreversible AD oder eine reversible, mitunter Monate bis Jahre persistierende „depressive Pseudodemenz“ anzunehmen ist [1, 68, 73, 94]. Eine über einen längeren Zeitraum aufrecht erhaltene Fehldiagnose einer AD kann sich tragisch auswirken, ist doch von einer negativen Korrelation zwischen der seit Diagnosestellung vergangenen Zeit und der Bereitschaft zu einer Revision derselben auszugehen - insbesondere, wenn aus der ursprünglichen (Fehl)Einschätzung bereits die üblichen irreversiblen Konsequenzen, wie Bestellung einer Rechtsbetreuung, Heimunterbringung etc. gezogen wurden. Tröstlich, um nicht zu sagen segensreich, sollte sich das ITA-EEG auch für all Jene erweisen, die aufgrund subjektiv empfundener (aber testpsychologisch nicht zu bestätigender) Vergesslichkeit unter der quälenden Befürchtung an der AD erkrankt zu sein, von einer Gedächtnissprechstunde zur nächsten ziehen.

Das ITA-EEG sollte aber nicht nur die Differentialdiagnose dementieller Syndrome auf eine sicherere Grundlage stellen, sondern darüber hinaus das dringliche Problem „echter“ Früherkennung (evtl. sogar der Prädiktion) der AD einer Lösung näher bringen. Die Früherkennung der AD kristallisiert sich immer deutlicher als das zentrale Thema der gerontopsychiatrischen Forschung heraus (z. B. Rubin et al., 1998):

„Detecting Alzheimer's disease in its early stages challenges researchers and clinicians alike” [93] und weiter: “Early detection and treatment of the preclinical AD syndrome might offer far better outcomes than treatment of symptomatic mild – to – moderate AD. Clinically apparent AD however mild, represents end-stage disease” [72].

Für ein langes, der Erfüllung dieses Desiderats entgegen kommendes Prodromalstadium von 10-25 Jahren, sprechen vor allem die neuropathologischen Befunde [15, 77]. Demnach finden sich die für AD pathognomonischen, histologischen Veränderungen bereits viele Jahre vor der klinischen Manifestation, wobei sich die für die Diagnosestellung entscheidenden kognitiven Leistungseinbußen erst bei Überschreiten einer bestimmten Ausprägungsschwelle in einem Testscore niederschlagen. Ob nun das ITA-EEG tatsächlich das so nachdrücklich geforderte Instrument zur Früherkennung der AD, vielleicht gar des klinisch noch inapparenten Prodromalstadiums darstellt, kann natürlich mit Sicherheit erst aufgrund einer entsprechenden langjährigen, prospektiv angelegten Studie entschieden werden. Prospektive Studien sind auch erforderlich, um herauszufinden, ob ITA bei bereits klinisch manifest gewordenen Demenzen

eine Prognoseabschätzung aufgrund einer Extrapolation des Trends ermöglicht. Dabei stellt sich die Frage, ob es ethisch vertretbar ist, die Ergebnisse solcher – vielleicht nie in Angriff genommener - Studien abzuwarten oder ob es nicht vielleicht geboten ist, im Hinblick auf die hohe theoretische Plausibilität, des Fehlens von Alternativen sowie die Risikofreiheit eines solchen Präventivscreenings, schon jetzt tätig zu werden. Ein stetiger Verschlechterungstrend bei Messungen in fixen Intervallen (von 3 oder 6 Monaten und bei Personen zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr, bzw. jüngeren genetisch Belasteten) würde eine rationale Begründung für die Einleitung einer experimentellen Therapie (etwa mit Statinen) wie auch für andersartige prophylaktische Maßnahmen liefern. Auf diese Weise könnte die in klinischer Hinsicht stagnierende Alzheimer-Forschung einen neuen Impetus gewinnen.

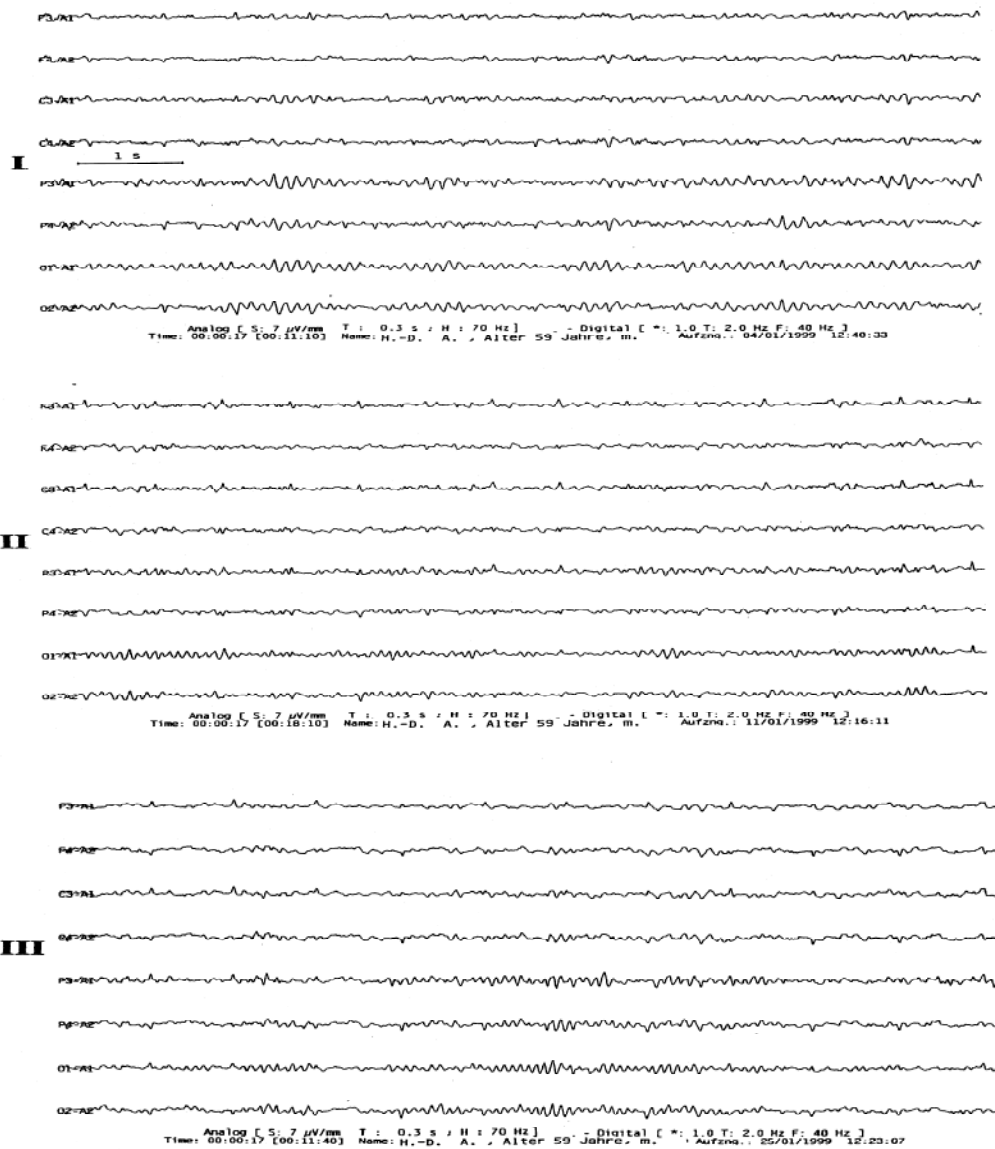
4.2 Alkoholismus

Aus der Ära des visuellen EEG ist überliefert, dass wenigstens jeder zweite Alkoholiker im Ruhe-EEG einen lückenhaften Alpha-Rhythmus aufweist. Aller empirischen Evidenz zum Trotz wurde die bereits vor 40 Jahren entstandene Auffassung nie in Frage gestellt, dass diese EEG-Charakteristik Ausdruck eines – vermutlich genetisch bedingten – “erhöhten Arousalniveaus“ sei und dass diesem physiologischen Merkmal innere Unruhe und ängstliche Angespanntheit korrespondiere (Lit. bei Ulrich, 1994). Die als wohltuend erlebte psycholytische Wirkung des Alkohols wurde zur Erklärung der gesteigerten Suchtgefährdung der Merkmalsträger herangezogen. Gegen diese “trait“-Deutung sprechen zahlreiche gut dokumentierte Befunde, wonach sich das EEG nach einer Abstinenzphase “normalisiert” [4].

4.2.1 Stationäre Entgiftung

H.A., m., 59 Jahre; Alkoholmissbrauch seit dem 24. L.J. zahlreiche stat.Entgiftungsbehandlungen; aktuell Alkoholintoxikation mit 3,7 Promille.

Abb.12

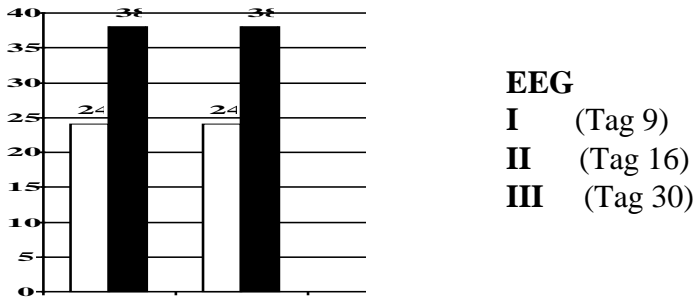


Verlaufsdokumentation des spontanen Ruhe-EEG; von **I** (9. stat. Tag) über **II** (16. stat. Tag) zu **III** (ambulant, 30. Tag nach Behandlungsbeginn); abgesehen von einer gewissen Beschleunigung der Alpha-Aktivität imponiert visuell keine wesentliche Änderung.

Abb.13

Verlauf der ITA-Gesamtdifferenz-Scores, bezogen auf das Ausgangs-EEG

IvsII IvsIII



Epikrise Pat. H.A.

Vom 9. zum 19. Behandlungstag (**I** vs **II**) kommt es zu einer deutlichen Anhebung der EEG-Vigilanz (+24/+38) und zwar koinzident mit einer Stabilisierung eines prädeliranten Syndroms; darüberhinaus, d.h. am 30. Behandlungstag (**III**) keine Änderung; da bei Rückfälligkeit eine Differenzscore-Negativierung zu erwarten gewesen wäre, darf auf anhaltende Abstinenz geschlossen werden.

4.2.2 Neubewertung des diagnostischen Nutzens des spontanen Ruhe-EEG bei Alkoholismus

Seit über 20 Jahren gilt als gesichert, dass Alkoholismus zu einer Hirnatrophie führt, die bei Abstinenz weitgehend reversible ist. Bis heute wird zur Erklärung dieser Reversibilität die „Rehydratations“- Hypothese favorisiert, selbst nachdem man auf den engen zeitlichen Zusammenhang einer Normalisierung von CT-Befund, Abstinenzdauer und testpsychologischen Daten aufmerksam geworden war. Von speziellem Interesse sind dabei die Befunde von Trabert et. al.[107], denenzufolge sich die Rindenatrophie größtenteils in einem Zeitfenster von 10-20 Tagen nach Entgiftungsbeginn normalisiert. Dieses Zeitfenster entspricht jenem, in dem sich mit dem ITA-EEG eine Normalisierung der EEG-Vigilanz nachweisen läßt. Es erscheint daher plausibel, dass hirnmorphologische und hirnfunktionelle Normalisierung auf den gemeinsamen Nenner einer spontan erfolgenden Restitution des noxenbedingt defizienten Hirnmetabolismus zu beziehen sind [51, 118].

Aufgrund der hohen Sensitivität des EEG gegenüber der Noxe Alkohol, bietet sich ITA besonders dann als objektives – auch forensisch zu nutzendes - Testinstrument an, wenn - wie leider allzu oft - eine Abstinenzbehauptung anzuzweifeln ist.

4.2 Affektive Psychosen

4.2.1 Objektivierung von Remissionen und Rezidiven depressiver Syndrome

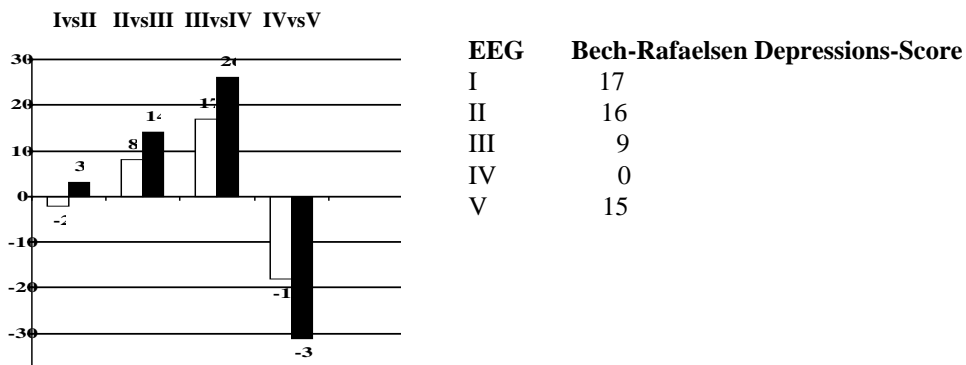
G.T., w., 60 Jahre;: bipol. affektive Psychose; Erstmanifestation im 29. L.J.; innerhalb von 18 Jahren unter Li-Dauerprophylaxe; insges. 4 stat. Rezidive, davon ein manisches.

EEG-Ableitungen während der stat. Behandlung wegen eines depressiven Rezidivs (**I**, **II**, **III**, **IV**) bis zur Vollremission, sowie 9 Wochen nach der Entlassung bei erneutem Rezidiv (**V**).

Aus Gründen der Vergleichbarkeit unveränderte Medikation (Li-Spiegel: 0.75-0.84 mmol/l; Clomipramin 150 mg/d. Bei visueller EEG-Beurteilung keine Änderung von **I** nach **V**).

Abb.14

Verlauf der ITA-Gesamtdifferenz-Scores, Vergleich konsekutiver EEG-Ableitungen



Epikrise Pat. G.T. 5 Verlaufsuntersuchungen in Abhängigkeit von Änderungen des klin. Bildes; durchgängige Konkordanz von Anhebung bzw. Absenkung der EEG-Vigilanz einerseits und Abnahme bzw. Zunahme des Schweregrads des Depressiven Syndroms andererseits.

4.2.2 Objektivierung des Effekts einer experimentellen antimanischen Akuttherapie mit Methylphenidat

Schon vor über einem halben Jahrhundert wurde man darauf aufmerksam, dass akut manische Patienten im medikationsfrei abgeleiteten EEG weitaus häufiger „Ermüdungsmuster“ bieten als andere psychiatrische Patienten. Als charakteristisch wurden abrupte Übergänge in subvigile Stadium-B Phasen bis hin zum Leichtschlafstadium C beschrieben und zwar bereits zu Ableitungsbeginn [18, 74, 75, 100, 113]. Alle Autoren stimmen zum einen darin überein,

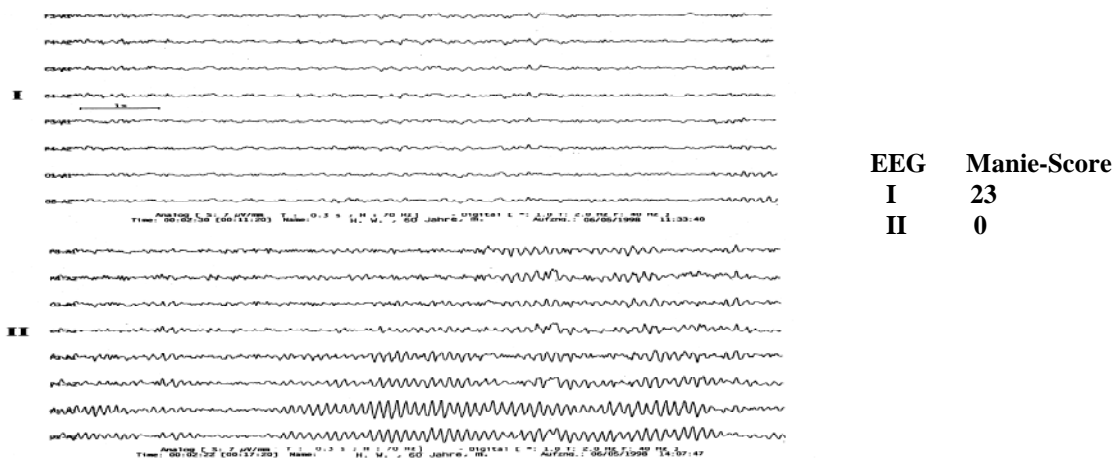
dass diese EEG-Charakteristik bei keinem ihrer Patienten mit einem Ermüdungsgefühl verbunden war. Zum anderen war man sich darin einig, dass lediglich ein bestimmter Prozentsatz der Maniker ein derartiges „Ermüdungs-EEG“ bietet, und dass das klinische Erscheinungsbild keinerlei Beziehung zum EEG-Verhalten erkennen lasse. Es liegt auf der Hand, dass derartige Beobachtungen bei einer streng nosologisch orientierten Psychiatrie auf reservierte Skepsis stoßen müssen, widerspricht doch die Uneinheitlichkeit, ja Gegensätzlichkeit des EEG-Verhaltens der seit Kraepelin unterstellten naturgegebenen kategorialen Abgrenzbarkeit psychiatrischer Krankheitseinheiten. Die Aufgabe der Forschung kann nur darin bestehen, Aufschlüsse über die den psychiatrischen Syndromen korrespondierenden zerebralen Funktionsanomalien zu gewinnen. Nur bei Kenntnis von deren Mannigfaltigkeit wird man dem angestrebten Ziel näher kommen können, die Behandlungsstrategien über eine Anpassung an die individuellen Gegebenheiten zu optimieren. Von entscheidender Bedeutung ist dabei die keineswegs neue Einsicht, dass nicht von einer umkehrbar-eindeutigen Zuordenbarkeit von klinischer Phänomenologie und Pathophysiologie ausgegangen werden kann, dass also eine klinisch homogene Patienten-Gruppe keineswegs auch in pathophysiologischer Hinsicht homogen zu sein braucht [120]. Dass sich zwischen dieser, empirisch bestens abgesicherten Einsicht und der pharmakotherapeutischen Praxis noch immer eine Kluft auftut, zeigt sich beispielsweise bei der antimanischen Akutbehandlung. Wie es scheint, ist diese wohl aufgrund der Symptomatik nur als „Dämpfung“ denkbar. Daher wird therapeutischen Ansätzen jenseits des Prinzips „Dämpfung“ - wie vielversprechend sie auch immer sein mögen- kaum Beachtung zuteil. Es ist weitgehend unbekannt, dass bestimmte, akut manische Patienten auf das kontraintuitive Prinzip der zentralnervösen Stimulation positiv reagieren [5, 17, 45, 62]. Offen blieb bei all diesen experimentell-therapeutischen Pilotstudien, ob und wenn ja wie, sich eine solche, nur bei einem Teil der Patienten zu erwartende, „paradoxe“ Initialresponse präzisieren lässt. Dieser Frage gingen wir in einer Studie (n=2) mit dem Testdosis-Modell nach, wobei uns das ITA-EEG als hirnhysiologischer Response-Indikator diente. Pat. A bot das für eine Untergruppe der Manie-Patienten als charakteristisch geltende „Ermüdungs-EEG“, Pat. B ein unauffälliges Alpha-EEG. Gemäß unserer Arbeitshypothese erwarteten wir nur für den Pat. A, nicht aber B, einen antimanischen Effekt des zentralen Analeptikums Methylphenidat in Verbindung mit einer Normalisierung/Anhebung des elektroenzephalographischen Vigilanzniveaus.

Pat. A: 60 Jahre; m., Akute Manie (Bech-Rafaelsen Manie-Score: 23) bei bipolarer affektiver Psychose; Erstmanifestation im im 24. L.J. bei Überwiegen von manischen Phasen; unter Langzeitprophylaxe (Lithium, Carbamazepin, Valproat); 24 stat. Manie-Rezidive; im routinemäßig bei jedem stat. Aufenthalt registrierten EEG invariant Zeichen einer ausgeprägten Absenkung der EEG-Vigilanz bereits zu Beginn der Ableitung.

Pat.B: 46 Jahre; w., akute Manie (Bech-Rafaelsen Manie-Score: 24) bei bipolarer affektiver Psychose, Erstmanifestation im 26. L.J.; 12 stat. Aufenthalte unter Doppelprophylaxe mit Lithium und Carbamazepin; syndromale Ausgestaltung der aktuellen wie auch aller vorherigen Manien wie bei Pat. A; im Unterschied zu A jedoch zu keiner Zeit "Ermüdungs-EEG" als Manie-Korrelat, stattdessen stets geradezu idealtypisches Alpha-EEG.

Abb.15

Pat A: Prä-/Post-Verleich des spontanen Ruhe-EEG vor (I) und 120 min nach (II) peroraler Gabe einer Testdosis von 20 mg Methylphenidat



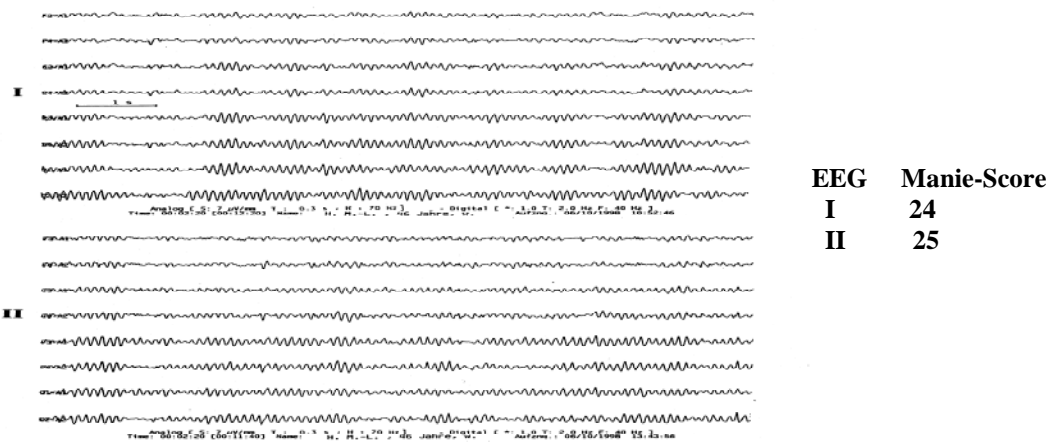
Epikrise Pat. A

Ca. 30 min nach Einnahme der Testdosis berichtet Pat. spontan von einem sich einstellenden wohligen Gefühl der Entspannung; beobachtbare Rückbildung von Dysphorie und Unruhe; Maximum des Therapieeffekts nach etwa 120 min. - bereits visuell unübersehbare EEG-Normalisierung (Abb.15); Anhebung der EEG-Vigilanz, entsprechend einer Positivierung des ITA-Gesamtdifferenz-Scores von +15/+24. Weiterführung der Methylphenidat-Medikation (zusätzlich zur Langzeitprophylaxe) in einer Dosis von 2x20 mg/d. Entlassung nach 7 Tagen (maniefrei) unter der Auflage einer Weiterführung der angesetzten Medikation; 20 Tage

später erneute stat. Aufnahme wegen eines Manie-Rezidivs; diesmal von Beginn an konventionelle antimanische Behandlung mit Neuroleptika, unter der die Manie nach etwa 4 Wochen langsam abklang.

Abb.16

Pat B: Prä-/Post-Vergleich des spontanen Ruhe-EEG vor (I) und 120 min nach (II) peroraler Gabe einer Testdosis von 20 mg Methylphenidat



Epikrise Pat. B

Im Gegensatz zu A zeigte das Methylphenidat bei B keinerlei Effekt und zwar weder auf die Symptomatik noch auf die EEG-Vigilanz (ITA-Gesamtdifferenz-Scores: -4 /0). Daher noch am gleiche Tag Einleitung einer konventionellen, “dämpfenden” Neuroleptikabehandlung.

4. 3. 3 Neubewertung des klinischen Nutzens des spontanen Ruhe-EEG bei Patienten mit affektiven Psychosen

Die im internationalen Schrifttum vorherrschende Auffassung von der psychiatrischen Irrelevanz des spontanen Ruhe-EEG speist sich u. a. aus der immer wieder erhobenen, aber grundsätzlich nicht zu erfüllenden Forderung nach objektiv-messender Validierung der klinisch-psychopathologisch gestellten Diagnosen. Auch alle anderen gegen den Nutzen des EEG in der Psychiatrie ins Feld geführten Argumente entbehren der Stichhaltigkeit, weil sie von methodologisch falschen Voraussetzungen ausgehen. Ein abschließendes Urteil würde im

Übrigen eine angemessene empirische Überprüfung des hier vorgeschlagenen methodischen Prinzips der Veränderungsmessung voraussetzen. Es muss als ein gravierender Mangel der psychiatrischen EEG-Forschung bezeichnet werden, dass es bis zum heutigen Tag kaum Untersuchungen zur Frage der EEG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Therapieerfolg gibt. [13, 109, 110, 111]. Unsere einschlägigen quantitativen Analysen betrachten wir als erste durch andere Forschergruppen zu überprüfende Versuche, diesen Mangel zu beheben. Bei sämtlichen der von uns bisher untersuchten Patienten ging eine klinisch-psychopathologische Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der prädizierten Anhebung bzw. Absenkung der EEG-Vigilanz einher. Die binomiale Wahrscheinlichkeit für die allein von uns dokumentierten 10 gleichsinnigen Richtungsänderungen bei Patienten mit affektiven Psychosen [109] ist statistisch weit überzufällig. Die heute immerhin aussprechbar gewordene, wenngleich konsequenzenlose Erkenntnis, dass psychopathologische Gleichartigkeit keineswegs pathophysiologische Gleichartigkeit impliziert, wird durch das ITA-EEG untermauert. Diese Verfahren liefert uns damit eine zusätzliche empirische Begründung, die Entscheidung für diese oder jene Therapie nicht mehr allein von der "richtigen" Diagnose (im Sinne der gerade als verbindlich erklärten aktuellen Revision eines bestimmten Systems) abhängig zu machen. Der naheliegende Einwand, dass es nicht gerechtfertigt sei, die herrschende Praxis lediglich aufgrund kasuistischer Dokumentationen ohne gruppenstatistische Signifikanzangaben in Frage zu stellen [34], erfordert eine Antwort. Zusätzlich zu unseren bereits vorgetragenen methodologischen Argumenten kann darauf verwiesen werden, dass die von uns gefundenen Beziehungen zwischen EEG-Vigilanz und klinischem Verlauf theoretisch postuliert worden waren. Auf die Vorhaltung, dass unsere kasuistisch dokumentierten Patienten nicht als repräsentativ für eine Grundgesamtheit von Patienten mit einer bestimmten Diagnose gelten können, ist zu antworten, dass grundsätzlich keine Stichprobe diese Forderung zu erfüllen vermag. Bei Abwägung aller Gesichtspunkte erweist sich die lediglich durch einige kasuistische Beispiele gestützte Aussage, dass der ITA-Gesamtdifferenz-Score einen praktisch nützlichen und überdies objektiven Indikator für Richtung und Ausmaß einer klinischen Befundänderung darstellt, zufallskritisch mindestens ebenso gut abgesichert) wie eine mit einem gruppenstatistischen Design gewonnene Aussage. (binomiale Wahrscheinlichkeit für die Konkordanz von EEG-Vigilanz und Krankheitsverlauf: $p \ll 0.001$). Davon abgesehen, ist zu bedenken, dass dem Methodenideal der Gruppenstatistik gemäß große Fallzahlen die Entdeckung einer bestimmten Regelmäßigkeit erschweren,

wächst doch mit der der Fallzahl unvermeidlich auch die Gruppeninhomogenität an. Damit werden die Aussagen – unbeschadet des erreichten Signifikanzniveaus – immer schwerer und schließlich überhaupt nicht mehr interpretierbar.

Literatur

- 1 Alexopoulos G S, Meyers B S, Young R.C et al. The course of geriatric depression with 'reversible dementia': a controlled study. *Am J Psychiat* 1993; 150: 1693-1699
- 2 Alper KR, Chabot RJ, Kim AH et al. Quantitative EEG correlates of crack cocaine dependence. *Psychiat Res Neuroimaging* 1990; 35: 95-105
- 3 American Psychiatric Association (APA). Report of the Task Force on Quantitative Electrophysiological Assessment. Quantitative electroencephalography: a report on the present state of computerized EEG techniques. *Am. J. Psychiat* 1991; 148: 961-964
- 4 Arikawa D. An electrophysiological study on the alcohol withdrawal in chronic alcoholics. *Psychiat. Neurol. Jap.* 1970; 72: 596-617
- 5 Beckmann H, Heinemann HD. Amphetamin beim manischen Syndrom. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 1976; 26: 1185-1186
- 6 Bennet A E, Doi LT, Mowry G L. The value of electroencephalography in alcoholism. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1956; 124: 27-32
- 7 Bente D. Elektroencephalographische und psychiatrische Pharmakotherapie. In: Achelis J D, v.Ditfurth H (Hrsg) *Anthropologische und naturwissenschaftlich-klinische Grundprobleme der Pharmakopsychiatrie.* Stuttgart: Thieme, 1963: 75-99
- 8 Bente D. Vigilanz, dissoziative Vigilanzverschiebung und Insuffizienz des Vigilanztonus. In: Kranz H., Heinrich K. (Hrsg) *Begleiterscheinungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie.* Stuttgart: Thieme, 1964: 13-28
- 9 Bente D. Das Elektroenzephalogramm bei Psychosen: Befund und Probleme. *Hippokrates* 1965; 36: 817-823
- 10 Bente D. Vorwort zu: Die Quantifizierung des Elektroenzephalogramms. In: Schenk G K (Hrsg). *Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Methodik in der Elektroencephalographie, Jongny sur Vevey 1973.* AEG-Telefunken, Konstanz 1973: 1-3.
- 11 Bente D, Engelmeier M-P, Heinrich H. et al. Psychische Grundaktivität und cerebrale Gesamtfunktion ('vigilance' - HEAD). *Nervenarzt* 1963; 34: 426-430
- 12 Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. I. Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1929; 87: 527-570
- 13 Blanc C, Lairy G C. Modification de l'EEG au cours des syndromes depressifs. *Rev. Neurol.* 1960; 102: 371-374
- 14 Bonnet H., Bonnet H. L'endormissement spontané dans les états d'excitation maniaque – étude électroclinique. *Encéphale* 1960; 49: 385-318
- 15 Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259
- 16 Brenner R P, Reynolds C F, Ulrich R F. EEG findings in depressive pseudodementia and dementia with secondary depression. *EEG Clin Neurophysiol* 1989; 72: 298-304
- 17 Brown W A, Mueller B. Alleviation of manic symptoms with catecholamine agonists. *Am J Psychiat* 1979; 136: 230-231
- 18 Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Ulrich G. Decreased level of EEG-vigilance in acute mania as a possible predictor for a rapid effect of methylphenidate: a case study. *Clin EEG* 2001; 32: 1-4
- 19 Buchsbaum M S, Kessler R, King A et al. Simultaneous cerebral glucography with positron emission tomography and topographic electroencephalography. In: Pfurtscheller G, Jonkman E J, Lopes da Silva F H (Hrsg). *Brain Ischemia: Quantitative EEG and Imaging Techniques, Progress in Brain Res., Vol. 62, Amsterdam: Elsevier, 1984: 263-269.*
- 20 Chiamonti R., Muscas G C, Paganini M. et al. Correlation of topographical EEG features with clinical severity in mild and moderate dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology* 1997; 36: 153 – 158
- 21 Cohen B A., Bravo-Fernandez E J, Sances A. Quantification of computer analyzed serial EEGs from stroke patients. *EEG Clin Neurophysiol* 1976; 41: 379-386

- 22 Conrad K. Strukturanalysen hirnpathologischer Fälle: über Struktur-und Gestaltwandel. *Deutsch Z Nhlk* 1947; 158: 344-571
- 23 Conrad K. Das Problem der 'nosologischen Einheit' in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 1959; 30: 488-494
- 24 Coben L A, Danziger W. L, Berg L. Frequency analysis of resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *EEG Clin Neurophysiol* 1983; 55: 372-380
- 25 Coppola R, Herrmann W M. Psychotropic drug profiles: comparison by topographic maps of absolute power. *Neuropsychobiology* 1987; 18: 97-104
- 26 Corey-Bloom J, Grundman M, Thal L J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA-713, a new acetylcholinesterase inhibitor in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-56
- 27 Creutzfeld O. Some problems of cortical organization in the light of the classical "Hirnpathologie" and the modern neurophysiology. An Essay. In: Zülch KJ, Creutzfeld O, Galbraith G C (Hrsg). *Cerebral Localization, An Otfried Foerster Symposium*. Berlin etc.: Springer, 1975: 217-226
- 28 Cummings J L, Cyrus P A, Bieber F et al. metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 1214-1221
- 29 D'Elia G, Perris C. Cerebral functional dominance and depression. *Acta psychiat scand* 1973; 49: 191-197
- 30 Dement W, Kleitman N. Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movement, body motility and dreaming. *EEG Clin Neurophysiol* 1985; 60: 312-319
- 31 De Weerd A W, Veldhuizen R J, Veering M M. et al. Recovery from cerebral ischemia: EEG, cerebral blood flow and clinical symptomatology in the first three years after a stroke. *EEG Clin Neurophysiol* 1988; 70: 197-204
- 32 Dierks T. Equivalent EEG sources determined by FFT-approximation in healthy subjects, schizophrenic and depressive patients. *Brain Topogr.* 1992; 4: 207 - 213
- 33 Dierks T, Ihl R., Fröhlich L, Maurer K. Dementia of Alzheimer type: effect on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Psychiat Res* 1993; 50: 151-162
- 34 Duffy F H. Brain electrical activity mapping: clinical applications. *Psychiat Res* 1989; 29: 379-384
- 35 Duffy F, Albert M S, Mc Anulty G. Brain electric activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1984; 16: 439-448
- 36 Epstein Ch. E. Editorial: Computerized EEG in the courtroom. *Neurology* 1994; 44: 1566-1569
- 37 Erkinjuntti T, Larsen T, Sulkava R et al. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta neurol scand* 1988; 77: 36-42
- 38 Ey H. Grundlagen einer organo-dynamischen Auffassung der Psychiatrie. *Fortschr Neurol Psychiat* 1952; 20: 195-209
- 39 Faught E. Current role of electroencephalography in cerebral ischemia. *Stroke* 1993; 24: 609-613
- 40 Fish B J. Coping with progress: invited comment on topographic EEG Mapping. *Am J EEG Technol* 1987; 27: 246-248
- 41 Fish B J, Pedley T A. The risk of quantitative topographic mapping or 'neurometrics' in the diagnosis of psychiatric and neurological disorders: the cons. *EEG Clin Neurophysiol* 1989; 73; 5
- 42 Folstein M F, Folstein S E, Mc Hugh P R. 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-198
- 43 Foster N L, Chase T N, Mansi J et al. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984; 16: 649-654
- 44 Freeman W. *Mass Action in the Nervous System*. New York etc.: Acad Press, 1975
- 45 Garvey M. J., Hwang, S, Teubner-Rhodes D et al. Dextroamphetamin treatment in mania. *J Clin Psychiat* 1987; 48: 412-413
- 46 Gasser T, Bächer P, Steinberg H. Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG. *EEG Clin Neurophysiol* 1985; 60: 312-319
- 47 Gibbs F A. Editors Corner: How to read EEGs. *Clin EEG* 1982; 13: 67-70
- 48 Goldstein K. *Der Aufbau des Organismus*. Den Haag: Nijhof, 1934
- 49 Goldstein K. The two ways of adjustment of the organism to cerebral defects. *J Mt Sinai Hosp* 1942; 9: 4-16
- 50 Goldstein L, Sugarman A. EEG correlates of psychopathology. In: Zubin J, Shagass C (Hrsg) *Neurobiological Aspects of Psychopathology*. New York: Grune & Stratton, 1969: 1-19

- 51 Harper C G., Kril J J, Daly J M. Brain shrinkage in alcoholics is not caused by changes in hydration. A pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1988; 51: 124-127
- 52 Hawkes C H, Prescott R J. EEG variation in healthy subjects. *EEG Clin Neurophysiol* 1973; 34: 197-199
- 53 Heimann H. *Die Scopolaminwirkung*. Basel & New York; Karger, 1952
- 54 Helmchen H. *Bedingungskonstellationen paranoid-halluzinatorischer Syndrome*. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, Heft 122, Berlin etc.: Springer, 1968
- 55 Hughes J R. Coping with progress: invited comment on topographic EEG mapping. *Am J EEG Technol* 1987; 27: 239-242
- 56 Hughes J R, Weiner R D, Burchfield L et al. Auseinandersetzung mit neuen Entwicklungen-EEG Mapping. *EEG-Labor* 1989;11: 56-65
- 57 Ingvar D H, Sjolund B, Ardo A. Correlation between dominant EEG frequency, cerebral oxygen uptake and blood flow. *EEG Clin Neurophysiol* 1976; 41: 405 – 420
- 58 Itil T, Saletu B, Davis S. EEG findings in chronic schizophrenics based on digital computer period analysis and analog power spectra. *Biol Psychiat* 1972a; 5: 1-13
- 59 Itil T M., Polvan N, Hsu W. Clinical and EEG effects of GB-94, a tetracyclic antidepressant. *Curr Ther Res* 1972b; 14: 395-413
- 60 Jackel, R A; Harner, R N. Computed EEG topography in acute stroke. *Neurophysiol Clin* 1989; 19: 185-197
- 61 Jackson J H. *The factors of mental insanity*. Med Press and Circ 1894; II: 615-625
- 62 Janowsky D, El-Yousef M, Davis J M. Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch Gen Psychiat* 1973; 28: 185-191
- 63 John E R. The role of quantitative EEG topographic mapping or 'neurometrics' in the diagnosis of psychiatric and neurological disorders : the pros. *EEG Clin Neurophysiol* 1989; 73: 2-4
- 64 John E R, Prichep L S, Easton P. Normative data banks and Neurometrics: basic concepts, methods and results of norm constructions. In: Remond A. (Hrsg). *Handbook of EEG and Clinical Neurophysiology*, Bd. III, Amsterdam: Elsevier, 1987: 449-495
- 65 John E R, Prichep L S. Neurometric studies of aging and cognitive impairment. In: Uylings H B et al. (Hrsg.). *Progr. In Brain Res: The Prefrontal Cortex, its Structure, Function and Pathology*. Amsterdam: Elsevier, 1990: 545-555
- 66 John E R, Prichep L S Friedman J et al. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunction..*Science* 1988; 293: 162-169
- 67 John E R, Prichep L S, Almas M. Subtyping of psychiatric patients by cluster analysis of QEEG. *Brain Topogr* 1992; 4: 321-326
- 68 Jordan S E., Nowacki R, Nuwer R. Computerized electroencephalography in the evaluation of early dementia. *Brain Topogr* 1989; 1: 271-282
- 69 Jung R. *Die praktische Anwendung des Elektroencephalogramms in Neurologie und Psychiatrie*. *Med Klin* 1950; 45: 257-266 und 289-295
- 70 Knapp M J, Knopman D S., Solomon P R et al. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 985-991
- 71 Kennard M A., Schwartzman, A E. A longitudinal study of electroencephalographic frequency patterns in mental hospital patients and normal controls. *EEG Clin Neurophysiol* 1957; 9: 263-274
- 72 Knopman D S. The initial recognition and diagnosis of dementia. *Am J Med* 1998; 104: 2S-12S
- 73 Lazarus L W, Newton N, Cohler B et al. Frequency and presentation of depressive syndromes in patients with primary degenerative dementia. *Am J Psychiat* 1987; 144: 41-45
- 74 Liberson W T. Functional electroencephalography in mental disorders. *Dis Nerv Syst* 1944; 5: 93-108
- 75 Liberson W T. Problems of sleep and mental disease. *Digest Neurol Psychiat* 1945; 13: 132-146
- 76 Liberson W T. *Électroencéphalographie différentielle: principes. méthodes, perspectives*. *Biotypologie* 1956; 17: 1-17
- 77 Linn R T., Wolf P A., Bachman D L et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease: a 13 years prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52: 485-490
- 78 Lishman W A, Ron M, Acker W. Computed tomography of the brain and psychometric assessment of alcoholic patients – a British study. *Psychopharmacol Alcohol* 1980; 23: 33-41

- 79 Little S C, Mc Avoy M. Electroencephalographic studies in alcoholism. *Quart J Stud Alcohol* 1952; 13: 9-15
- 80 Loomis, A L, Harvey, E N, Hobart, G A. Distribution of disturbance patterns in the human EEG with special reference to sleep. *J Neurophysiol* 1938; 1: 413-430
- 81 Makeig S, Inlow M. Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *EEG Clin Neurophysiol* 1993; 86: 25-35
- 82 Matousek M, Arvidson A, Friberg S Serial quantitative electroencephalography. *EEG Clin Neurophysiol* 1979; 47: 614-622
- 83 Nagata K. Topographic EEG in brain ischemia with blood flow and metabolism. *Brain Topogr* 1988;1: 97-106
- 84 Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG and EEG brain mapping. *Neurology* 1997; 49: 277-292
- 85 Nuwer M R, Sheldon E, Jordan E et al. Evaluation of stroke using EEG frequency analysis and topographic mapping. *Neurology* 1987; 37: 1153-1159
- 86 Oken B S, Chiappa K H. Short-term variability in EEG frequency analysis. *EEG Clin Neurophysiol* 1988; 69: 191-198
- 87 Oken B S, Chiappa K H, Salinsky M. Computerized EEG frequency analysis. *Neurology* 1989; 39:1281-1287
- 88 Rae-Grant A, Blume W, Lau C et al. The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia. *Arch Neurol* 1987; 44: 50-54
- 89 Rogers S L, Farlow M. R, Doody R. S et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-145
- 90 Rogers S L, Friedhoff L T. Long term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8: 67-75
- 91 Roseman E, Schmidt R P, Foltz E L. Serial electroencephalography in vascular lesions of the brain. *Neurology* 1951; 2: 311-331
- 92 Roth B. The clinical and theoretical importance of EEG rhythms corresponding to states of lowered vigilance. *EEG Clin Neurophysiol* 1961;13: 395-399
- 93 Rubin E H, Storandt M, Miller P et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitive healthy elders. *Arch Neurol* 1998; 55:395-401
- 94 Sachdev P S., Smith J S., Angus-Lepan H et al. Pseudodementia twelve years on. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1990; 53: 254-259
- 95 Saino K, Stenberg, D, Keskimäki A et al. Visual and spectral EEG analysis in the evaluation of the outcome in patients with ischemic brain infarction. *EEG Clin Neurophysiol* 1983; 56: 117-124
- 96 Salinsky M C., Oken B S, Morehead L. Test-retest reliability in EEG frequency analysis. *EEG Clin Neurophysiol* 1991; 79: 382-392
- 97 Sannita W G, Rappalino M V., Rodriguez G, Rosadini G. EEG effects and plasma concentrations of phenobarbital in volunteers. *Neuropharmacol* 1980; 19: 927-930
- 98 Santamaria J, Chiappa K H. *The EEG of Drowsiness*. New York: Demos, 1987
- 99 Sheridan P H., Satos S, Foster N et al. Relation of EEG alpha background to parietal lobe function in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography and psychometry. *Neurology* 1988; 38: 747-750
- 100 Small J G, Milstein V, Medlock C E. Clinical EEG findings in mania. *Clin EEG* 1997; 28: 229-235
- 101 Soininen H, Partanen J, Laulumaa V et al. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *EEG Clin Neurophysiol* 1989; 72: 290-297
- 102 Stigsby B, Johanneson G, Ingvar D H. Regional EEG analysis and regional cerebral flow in Alzheimer's and Pick's disease. *EEG Clin Neurophysiol* 1981; 51: 537-547
- 103 Tarter R E., Alterman A I, Edwards K L. Alcoholic denial: a biopsychological interpretation. *J. Stud Alc* 1984; 45: 214-220
- 104 Tolonen U, Sulg I A. Comparison of quantitative EEG parameters from four different analysis techniques in evaluation of relationship between EEG and rCBF in brain infarction. *EEG Clin Neurophysiol* 1981; 51: 177 -185
- 105 Tolonen U, Ahonen A, Sulg I et al. Serial measurements of quantitative EEG and cerebral blood flow and circulation time after brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 145- 155
- 106 Townsend R E, Johnson L C. Relation of frequency-analyzed EEG to monitoring behavior. *EEG Clin Neurophysiol* 1979; 47: 272.279

- 107 Trabert W, Betz T, Niewald M et al. Significant reversibility of alcoholic brain shrinkage within 3 weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 87-90
- 108 Ulrich G. *Psychiatrische Elektroenzephalographie*. Jena etc.: G. Fischer, 1994
- 109 Ulrich G. *QUEIDA – Quantitative Electroencephalographic Ipsative Difference Assessment*. Hamburg: Books on Demand, 2001
- 110 Ulrich G, Brand C. Dynamically rigid EEG and subtyping of depressive syndromes. *Eur Psychiat* 1993; 8: 25-34
- 111 Ulrich G, Fürstenberg U. Quantitative assessment of dynamic electroencephalogram (EEG) organization as a tool for subtyping depressive syndromes. *Eur Psychiat* 1999;14: 217-229
- 112 Usui M, Shigeta M, Jelic V et al. Shift of EEG model source location in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychobiol* 1997; 35: 17
- 113 v. Monakow C, Morgue R. *Biologische Einführung in das Studium der Neurologie und Psychiatrie*. Stuttgart-Leipzig: Hippokrates, 1930
- 114 Van Dis H, Corner M, Dapper R et al. Individual differences in the human electroencephalogram during quiet wakefulness. *EEG Clin Neurophysiol* 1979; 47: 87-94
- 115 Van Sweden, B. Disturbed vigilance in mania. *Biol Psychiat* 1986; 21: 311-313
- 116 Varga B, Nagy T. Analysis of alpha-rhythm in the EEG of alcoholics. *EEG Clin Neurophysiol* 1960; 12: 933
- 117 Volavka J, Matousek M, Roubicek J et al. The reliability of visual EEG assessment. *EEG Clin Neurophysiol* 1975; 31: 294
- 118 Volkow N D, Hitzemann R., Wang G J et al. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiat* 1992; 149: 1016-1022
- 119 Weiner R D. Coping with progress: invited comment on topographic EEG mapping. *Am J EEG Technol* 1987; 27: 242-244
- 120 Wexler B E. Beyond the Kraepelinean dichotomy (editorial) *Biol Psychiat* 1992; 31: 539-541
- 121 Williams G W, Lüders H O, Brickner A. et al. Interobserver variability in EEG interpretation. *Neurology* 1985; 35: 1714-1716
- 122 Winterer G, Schmidt L G, Frick K et al. "Neuroadaptation" bei langjährigem Cannabiskonsum. *Nervenarzt* 1994;65: 635-637
- 123 Wischsoft :www.wischsoft.de

