Klinische und Neuropsychologie

Prof. Dr. Michéle Wessa

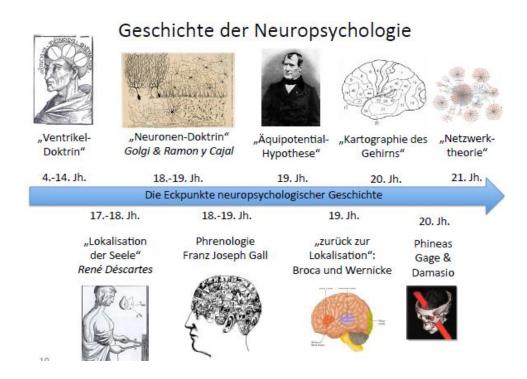
Geschichte der Neuropsychologie

Gegenstand der Neuropsychologie:

Zentralnervöse Grundlagen des menschlichen Verhaltens und Erlebens/ Empfindens

Ziel der Neuropsychologie:

 Aufklärung der Zusammenhänge zwischen beobachtbarem Verhalten & dessen anatomischen, physiologischen & biochemischen zerebralen Grundlagen



Ventrikel- Doktrin (4.- 14.Jh)

- Kenntnis der Liquorräume geht auf 200 A.D. zurück
 - (Man nahm an, dass in den Liquorräumen die Seele sitzt) → Lokalisationstheorie!
- Verhalten wird durch Ventrikel und deren Flüssigkeit gesteuert
- Aufstellung einer ventrikulopneumatischen Doktrin, die zur mittelalterlichen Drei- Zellen Theorie führte
 - o Seitenventrikel, sowie 3. & 4. Ventrikel wurde die Funktion der Seele zugewiesen

Lokalisation der Seele: René Descartes (17.-18. Jh)

- Epiphyse (Zirbeldrüse; eine kleine Struktur im Hirnstamm) als Sitz der Seele
- Ort an dem sensorische Informationen zusammenlaufen & in die Seele gehen
- Interaktion zwischen ventrikulärem Liquor & des Gehirngewebes würde intelligentes
 Verhalten erklären

Neuronen- Doktrin (18.-19. Jh)

- Camillo Golgi (Arzt) entdeckte 1873 eine Methode um mit Silbernitrat einzelne Nervenzellen
- Santiago Ramón y Cajal: Cajal reproduziert in zahlreichen Zeichnungen die Bestandteile der Neurone
 - o Entdeckt, dass das Gehirn ein Netzwerk an Neuronen umfasst (mit Hilfe der Golgi-Technik)
- Neuronen- Doktrin: Der Glaube, dass das Nervensystem aus vielen kommunizierenden Nerven gemacht ist → Netzwerktheorie!

Phrenologie (Franz Joseph Gall) (18.-19. Jh)

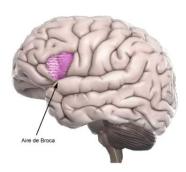
- Gehirn enthält separate Organe
- Jedes Organ sei für eine angeborene Fähigkeit zuständig → Lokalisationstheorie!
- Jedes dieser Organe sollte einen Abdruck bzw. Ein- oder Ausbuchtung im Schädel erzeugen
 - o Eine Ausbuchtung zeige eine gutentwickelte Struktur unterhalb des Schädels an
 - O Eine Einbuchtung zeige eine unterentwickelte Struktur an
- 27 Fähigkeiten z.B. Gedächtnis, Sinn für räumliche Beziehungen, Gott & Religion, Eitelkeit...

Äquipotentialhypothese vs. Lokalisation (19. Jh)

- Flourens (Kritiker der Phrenologie) zeigte in Tierversuchen, dass nicht die Lokalisation einer bestimmten Gehirnregion für eine Funktionsstörung maßgeblich war sondern das Ausmaß des entfernten Gewebes
- Masse des Gehirns sei entscheidend für Funktionalität
- Cerebrale Substanz sei äquipotent: Jeder Teil des Gehirns kann die Funktion eines anderen übernehmen

Lokalisation & die Broca- Aphasie (19. Jh)

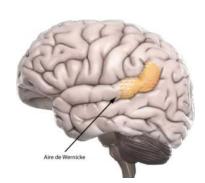
- Post Mortem Untersuchung des Gehirns des Patienten Leborgne, der eine Epilepsie & rechtsseitige Lähmung (Hemiplegie) hatte
- Hatte 20 Jahre nichts gesagt außer die Silbe "Tan" & einige Flüche
- Broca stellte eine Beschädigung der 2. & 3. Linken frontalen Hirnwindung fest



• Diese Sprachproduktionsstörung wird als Broca- Aphasie bezeichnet

Lokalisation & die Wernicke- Aphasie

- Patienten waren nicht in der Lage Sprache zu verstehen
 - O Nutzen erfundene Wörter, können Objekte nicht benennen
- Diese Störung wird als sensorische Aphasie bzw. Wernicke Aphasie bezeichnet
- Beschädigung der linken Hemisphäre (Hirnregion die lateral & unterhalb des Broca- Areals liegt) sei zuständig für "Sound- Images"
- Aber! Wernicke postulierte, dass nicht nur das Gebiet, sondern die Verbindung zwischen verschiedenen Strukturen maßgeblich sei



Somatotopie & der Homunkulus

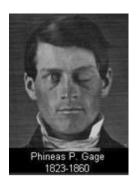
- 1870: Die Ärzte Fritsch & Hitzig zeigten im Tierexperiment am Hund, dass der Neokortex durch elektrische Stimulation selektiv erregbar ist
- 1860: John Hughlings- Jackson postuliert eine funktionelle Hierarchie des Nervensystems mit höheren (zerebralen Kortex)
 8 niederen Schichten (Rückenmark, Medulla oblongata, Pons)
- Die Arbeiten führen auch zu einer Lokalisation sensorische & motorischer Funktionen bestimmter Hirnregionen (Somatotopie)
- 1940/50: Der sensomotorische Cortex ist das Paradebeispiel somatotopischer Gliederung
- Grundlage der Erstellung dieses Homunkulus waren die Arbeiten des Neurochirurgen Wilder Penfield

Kartographie des Gehirns (20. Jh)

- 1909: Korbinian Brodmann → cytoarchitektonische Karten sind komplizierte Atlanten
- Basieren auf der in einer spezifischen Hirnregion vorkommenden Zelltypen & Zelldichte
 - Welche Zelltypen kommen in welcher Dichte vor? Von der Physiologie auf Unterschiede schließen
- Brodmann's Karte weist bestimmten Regionen Nummern zu (nur der Hirnrinde!)

Phineas Gage (20. Jh)

- Durch Verhaltensbeobachtung nach einer Hirnschädigung werden Rückschlüsse über die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen eines Verhaltens gezogen
- PG: Als Sprengmeister bei einem Unfall eine Eisenstange im Orbitofrontalkortex hatte



- Antonio Damasio rekonstruierte die Hirnschädigung & setzte diese in Zusammenhang zu Überlieferungen von Verhaltensänderungen von PG → Lange nach dessen Tod!
- → Beeinträchtigung in der Fähigkeit rationale Entscheidungen zu treffen, in der Emotionsverarbeitung & Impulsivität
- → Großer Streit weil Einzelfallstudie: VII hat sich Verhalten verändert weil er entstellt war?
- → 2012 rein virtuelle Untersuchung dazu wie sich die Konnektivität bei PG verändert hat. Über Unterschiedliche Schnittstellen sind alle Regionen mit einander verbunden. Bei PG Konnektom stark gestört. Wichtige Verbindungen zwischen den einzelnen Arealen fehlen

Methoden der Neuropsychologie

Tierexperimentelle Studien

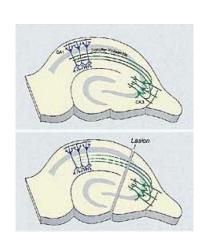
- Induzierte Läsionen (Zerstörung von Gehirnstruktur)
- Vorübergehende Funktionsblockierung (z.B. durch Pharmaka, Unterkühlung)
- Direkte lokale Stimulation durch elektrische oder chemische Reize

→ Verhaltensbeobachtung in spezifischen Testsituationen vor und nach dem experimentellen Eingriff, Beobachtung der Veränderung

Beispiel räumliches Gedächtnis

Ratten werden in einem spezifischen Bereich des Hippocampus (CA1 & CA3) läsioniert & im Anschluss einer Labyrinth- Aufgabe unterzogen

Läsion des Hippocampus, speziell der CA1- Region führten zu Ausfällen des räumlichen Gedächtnisses, wenn die Aufgabe postoperativ gelernt wurde, nicht aber, wenn die präoperativ gelernt wurde (Olton & Papas, 1979)



Einzelfallstudien

- Viele Erkenntnisse über Gehirnfunktionen aufgrund von Einzelfallstudien gewonnen
- Beispiel Patient "Tan" von Broca oder Phineas Gage, Patient H.M., Patient N.A.
- Einzelfallstudien untersuchen das Verhalten eines Individuums in der Regel über einen langen Zeitraum

→ Läsionen am Gehirn können zum Verlust von Funktionen (Je größer die Region, desto größer der Verlust), zur Freisetzung von Funktionen oder zur funktionalen Desorganisation (nicht fähig sein bestimmtes Verhalten zu zeigen) führen



Patient H.M.

- Henry Molaison (H.M.) litt unter unkontrollierbar heftigen epileptischen Anfällen ab dem 17.Ll
- Mehrfach an tonisch- klonischen Anfällen
- 1953 wurden ihm zur Behandlung der Epilepsie Teile des medialen Temporallappens auf beiden Seiten des Gehirns entfernt
- H.M. verlor dabei 2/3 seines Hippocampus, des Gyrus parahippocampalis & die Amygdala
- Hippocampus schien völlig ohne Funktion zu sein, weil die verbleibenden 2 cm atrophisch erschienen & der gesamte entorhinale Kortex zerstört war
- Einige Bereiche des anterioren Temporallappens waren ebenfalls zerstört
- Epilepsie war durch OP in Griff bekommen
- H.M. litt aber nun unter einer schweren anterograden Amnesie
- Obwohl sein Arbeitsgedächtnis sowie sein prozedurales Gedächtnis (know- how Gedächtnis) funktionsfähig waren, konnte er keine neuen Ereignisse mehr in seinem deklarativen Langzeitgedächtnis speichern

Patient C.W.

- Wearing erkrankte am 29.März.1985 an einer Herpes- simplex- Enzephalitis
- Teile des Hippocampus, der Schläfen- & Frontallappen wurden dauerhaft geschädigt
- Wearing erlitt eine totale Amnesie
- Da der Teil geschädigt wurde, der zur Übertragung von Erinnerungen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis verantwortlich ist, ist er nicht in der Lage neue Erinnerungen dauerhaft zu speichern
- Sobald die Gedächtnisspanne nach ein paar Minuten abgelaufen ist, beginnt seine Wahrnehmung von Neuem

Patient N.A.

"Ich arbeitete an meinem Schreibtisch… Mein Zimmergenosse kam herein & nahm sich eines meiner Mini- Florette von der Wand & ich glaube er machte eine Bewegung wie Cyrano de Bergerac hinter mir- ich fühlte einen leichten Schlag auf den Rücken.. Ich drehte mich herum… Zur gleichen Zeit machte er einen Satz nach Vorne. Ich bekam das Florett direkt in das rechte Nasenloch, es ging nach oben und punktuierte mein Gehirn."

- N.A. zeigt eine anterograde Amnesie
- Er war außerdem unfähig nach oben zu blicken (Parinaud's Syndrom) & wies eine Autoskopie (Außerkörperliche Erfahrungen) auf
 - o Fragte seine Mutter warum sie zu dem Mann im Bett spreche; er war der Mann im Bett
 - Bericht von N.A. teilweise falsch; Das Florette drang in das rechte Nasenloch ein, nicht das linke und es geschah in einem Duell
- Initiale Lernleistung war intakt, aber er vergaß innerhalb von 40 Minuten was er gelernt hatte

- Der Abruf dessen, was er vor dem Ereignis gelernt hatte, war intakt
 - O Abruf von Ereignissen im Zeitraum von 2 Jahren vor dem Ereignis ebenfalls beeinträchtigt
- Bei N.A. wurde zunächste keine Schädigung des Temporallappen angenommen, sondern eine des orbitofrontalen Kortex, dem Corpus Callosum, den linken Ventrikeln, dem Striatum & dem Thalamus
- Versuche, den Weg des Florettes an einer Leiche zu simulieren, führten nicht zu anderen Schädigungen
- Weiskrantz (1985) argumentierte, dass das Florett auch eine Ansammlung kleinerer
 Strukturen beschädigt haben musste, die Mamillarkörper
- MR-Scan zeigt eine Schädigung des Thalamus sowie weiterer subkortikaler Bahnen & N.A. hatte keine Mamillarkörper mehr
- Keine Beschädigung des Kortex lag vor!

Pro's & Con's von Einzelfallstudien

Vorteile

- Läsionen im Gehirn bei Menschen können nicht experimentell induziert werden
- Eine Hirnschädigung könnte die Funktion der geschädigten Region hervorheben
- Einzelfallstudien erlauben eine intensive & longitudinale Untersuchung
- Können verwendet werden um psychologische Theorien "einzuschränken"

Nachteile

- Invasiv
- Zeigen starke individuelle Varianz
- Die Lokalisation der Schädigung kann stark variieren & wird möglicherweise nicht immer genau beschrieben
- Die vorherige Leistungsfähigkeit ist meist nicht bekannt
 - Veränderungsmaß nicht vorhanden, keine Vergleichsmöglichkeit

Es könnten konfundierende Faktoren, wie Medikation, vorliegen

Klinische Forschung/ Untersuchung

Untersuchung von Verhaltensänderung durch angeborene oder erworbene Schädigung des Gehirns durch neuropsychologische Testung

Auch Untersuchung der Veränderung des Verhaltens durch externe Stimulation des Gehirns (z.B. TMS)

Bildgebende Untersuchung des Gehirns bei Gesunden & Patienten

- Untersuchung der spontanen Aktivität des Gehirns mittels Elektroenzephalographie oder funktioneller Magnetresonanztomographie
- Untersuchung der reizgebundenen Aktivität des Gehirns des Gehirns
 - o Z.B. nach visueller, auditiver oder sensorischer Stimulation
 - o Mittels EEG, fMRT, MEG oder PET

EEG- Elektroenzephalogramm

1875 weißt Richard Caton nach, dass man elektronische Potentiale des Gehirns am Schädel messen kann

Hans Berger misst 1929 das erste Mal die elektrische Aktivität des Gehirns am Menschen (Berger oder Alpha Welle)

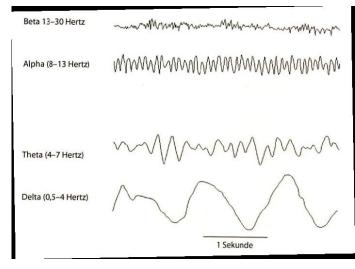
Verschiedene Signale werden gesendet und überlappen sich auf der Schädeloberfläche

1 zu 1 Zuordnung nicht möglich (Alpha Wellen sind nicht gleichzusetzen mit aktivem Zustand ...)

- Methode die elektrische Aktivität von Nervenzellen zu messen
- Misst Potentialschwankungen, die durch die elektrische Aktivität der Nervenzellen verursacht wird
 - o Das EEG Signal entsteht durch die postsynaptischen Dendrite von Millionen Pyramidenzellen
 - o Signal ist die Differenz zwischen zwei Elektroden (Referenzelektrode am Ohr & eigentlicher)
- Bei EEG- Ableitung von der Hirnoberfläche sind EEG- Wellen verschiedener Frequenzbänder zu sehen
- Diese unterscheiden sich abhängig von den Aktivitätszustand des Individuums

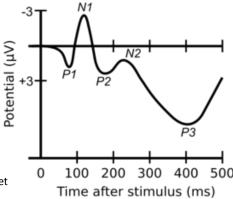
Evozierte & ereigniskorrelierte Potentiale (ERP'S)

- Große, langsame Änderungen der Wellen (Hirnaktivität) bei kognitiven, sensorischen oder motorischen Leistungen können gemessen werden
- Änderungen sind meist zu klein um von dem Hintergrundrauschen unterschieden zu werden (Microvolt)
- Deshalb werden viele Durchgänge/ EEG-Aufzeichnungen mit demselben sensorischen Reiz aufgenommen



• ERP's sind nützlich, da sie Hintergrundgeräusche ignorieren durch die wiederholte Präsentation des Stimulus

- Wellen werden benannt nach: N(negativer Peak) oder P (positiver Peak) und die Auftretenszeit nach der Präsentation des Stimulus
- Evozierte und ereigniskorrelierte Potentiale sind im Prinzip dasselbe. Der Unterschied der Begrifflichkeit ist, dass man im Kontext der Neurologie von evozierten Potentialen spricht (Überprüfung wie die Reizweiterleitung vom Sensorischen Organ bis zum Kortex funktioniert, Ausfälle lassen sich durch diese Methode zeigen). Die psychologische Forschung fängt erst an wenn die Information auf kortikaler Ebene verarbeitet wird.



Das Dipolmodell des EEG

- Auf der Schädeloberfläche wird die elektrische Aktivität des Neokortex gemessen
- Große Distanz zwischen Elektrode und Pyramidenzelle
 - o Informationen können verloren gehen
 - Verschiedene Quellen überlagern sich
- Das EEG Signal entsteht durch aufsummierte Potentiale
 - Nur wenn sehr viele Neuronen gleichzeitig und gleichsinnig aktiv sind
- Nur ein Bruchteil der Aktivität kann gemessen werden (keine Aktionspotentiale)

Die N400- Welle eines evozierten Potentials ist mit der Sinnhaftigkeit/ Bedeutung linguistischer Stimuli assoziiert

- Die Welle ist stärker ausgeprägt, wenn wir versuchen, schwierige Reize zu verstehen
- Die Amplitude der N400 ist höher, wenn wir überrascht sind
- Amplitude ist also h\u00f6her bei einem Wort, das unerwartet kommt

ECoG- Elektrokorteogramm

- Dieselben Ereignisse wie beim EEG werden abgeleitet, aber die Elektroden werden direkt auf dem Kortex platziert
- Einfluss der großen Distanz wie beim EEG werden heraus gerechnet → genauer
- Wird genutzt bei Epileptikern um Herd der Epilepsie zu finden
- EEG ist also nicht geeignet zur Lokalisation von kognitiven Leistungen im Gehirn
 - o Aber man ist auch an funktionalen Aussagen interessiert, deshalb ist das EEG sehr nützlich

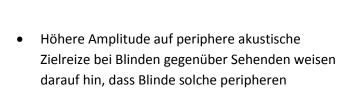
Beispiel 1: Vektion

Illusorische Wahrnehmung von Eigenbewegung durch optische Informationen

- Intersensorische Integration- periphere Bewegung notwendig damit man sich selbst bewegt fühlt
- 200ms nach Einsetzen der Bewegung (lange bevor Personen das Gefühl haben sich selbst zu bewegen), zeigt sich schon ein Unterschied in der Verarbeitung der verschiedenen Reizkonstellationen

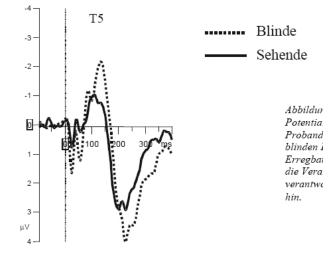
Beispiel 2: Kortikale Plastizität bei kongenitaler Blindheit

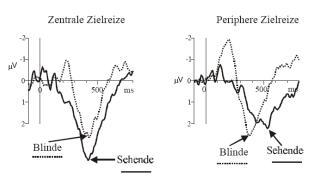
- Höhere Amplitude auf auditive Reize bei blinden Probanden weist auf eine stärkere Erregbarkeit neuronaler Netzwerke bei blinden Menschen hin, die für die Verarbeitung von Hörinformationen verantwortlich sind
- Umstrukturierung: Akustischer Sinn wird geschärft bei Blinden. Reaktion auf akustische Reize bei Blinden stärker als bei Sehenden. Zusätzlich zu den Bereichen im Kortex sind auch neue, die durch den Ausfall des Sehsinns frei sind, für die Verarbeitung von akustischen Informationen verfügbar



Wenn reize perihper präsentiert werden sind Komponenten die mit Reaktion auf Zielreiz verbunden sind, kommen früher bei Blinden als bei Sehenden, da sie darauf trainiert sind akustische Reize schneller zu verarbeiten .

Zielreize schneller erkennen als Sehende





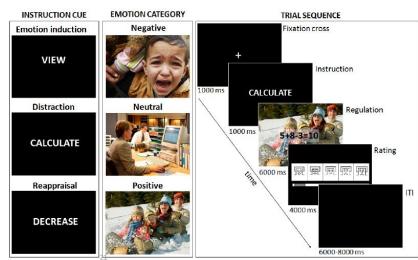
Zentraler Zielreiz: Input über beide Ohren Periphere Zielreize: Rechts oder links verlagert

Beispiel 3: Emotionsregulation

- Emotionen werden hervorgerufen durch negative, neutrale oder positive Bilder
- Verschiedene Strategiern, mit denen man emotionale Reaktionen auf die Bilder regulieren

kann

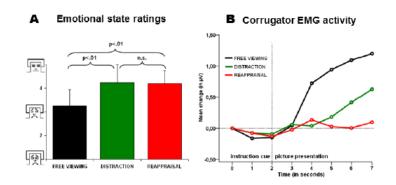
- Reappraisal: Uminterpreation der Situation
- Distraction: Ablenkung
- Frage: Nutzen solche Strategien, wenn ja welche, Patienten, die Probleme mit der Emotionsregulation haben?



A: Nur anschauen: Personen fühlen sich negativ durch Anschauen der Bilder

Strategien an sich scheinen also beide gleich gut zu funktionieren. Personen fühlen sich besser

B: Umstrukturierung ist die effektivere Methode. Gesichtsmuskulatur ändert sich bei Reappraisal am wenigsten

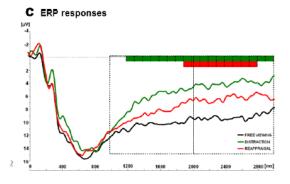


C. EKP Methode

Unterschiede die man sehen kann spiegeln die Top- Down Verarbeitung der Reize wieder

Zeigt ebenfalls, dass die Strategien nicht gleich effektiv sind

Bewusste Nachverarbeitung: Zustand aufrechterhalten



Pro's und Con's von EEG's

Vorteile

- Non invasiv
- Kann sowohl in gesunden als auch klinischen Populationen gut angewandt werden
 - Auch bei Schwangeren, Kindern, kardio- vaskulären Patienten oder mit Metall im Körper
- Sehr nützlicher Index von sensorischen Funktionen
 - o Z.B. Schmerzverarbeitung
- Mögliches Maß für kognitiven Abbau & normale kognitive Funktionen
- Hohe zeitliche Auflösung
 - Z.B. wenn die zeitliche Abfolge von kognitiven Mechanismen interessiert & nicht die Lokalisation
- Deutlich kostengünstiger als z.B. MRT

Nachteile

- Die Bedeutung mancher Komponenten ist nicht bekannt
- Die r\u00e4umliche Aufl\u00f6sung ist gering
 - o Aktivität von Millionen Zellen wird von einer Elektrode gemessen
- Nur Erfassung der elektrischen Aktivität kortikaler Nervenzellen
- Unklar, was EEG Änderungen überhaupt bedeuten

MEG- Magnetenzephalographie

Wie beim EEG kann man die Summenaktivität größerer Neuronengruppen messen (misst das gleiche wie das EEG nur auf eine andere Methode)

Neurone generieren sowohl magnetische als auch elektrische Ströme & diese magnetischen Felder können auf der Oberfläche des Kopfes gemessen werden

Beim MEG werden die extrem kleinen magnetischen Felder gemessen, die durch den Fluss von Ionen im ZNS verursacht werden

Es wird davon ausgegangen, dass das MEG- Signal vor allem synaptische Aktivitäten reflektiert

→ Magnetisches Feld wird durch organisches Material nicht abgelenkt im Gegensatz zum elektrischen Feld. Vorteil gegenüber EEG!

- Neurone generieren sowohl magnetische als auch elektrische Energie
- Magnetische Felder können an der Schädeldecke via SQUID (superconducting quantum interference device) gemessen werden
- Die Maschine zeichnet die magnetischen Felder von einer großen Anzahl von Neuronen auf (Magnetfelder einzelner Neurone sind zu schwach)
- 3-Dimensionales Bild entsteht
- Supraleitende Materialien im Helm (Flüssiges Helium): Materialien, die keinen Widerstand dem magnetischen Feld entgegensetzen

Vorteile MEG ggü. EEG:

- Sehr hohe Zeitauflösung (besser als 1 ms)
- Leichte Anwendbarkeit der hohen Kanalanzahl bei genau bekannten Sensorpositionen
- Sensoren werden nicht auf der Haut angebracht → keine Störfaktoren durch elektrische Potenziale an der Haut; keine Bearbeitung der Haut
- Anders als das EEG kann das MEG Daten liefern, die eine präzise dreidimensionale Verortung der Aktivität erlauben

Kortikale Plastizität bei Phantomschmerz

Stichprobe: 13 Patienten mit Armamputation und

unterschiedlich starkem Phantomschmerz

<u>Mittleres Alter der Patienten</u>: 50 Jahre (SD = 17.2) <u>Mittlere Dauer seit Amputation</u>: 24 Jahre (SD=19.8)

Methode zur Erfassung der kortikalen Reorganisation: MEG

Design:

Pneumatische Stimulation 1) des kleinen Fingers und 2) des Daumens der intakten Hand, 3) der unteren Lippe in der Nähe der linken Ecke des Mundes und 4) der unteren Lippe in der Nähe der rechten Ecke des Mundes

An jedem dieser Orte erfolgte die Stimulation mit 1000 Reizen mit einer Frequenz von 0,5 Hz. Nach jeweils 1000 Stimuli gaben die Patienten die primäre (und wenn vorhanden sekundäre) Lokalisierung der Stimulation an, sowie deren Qualität und Intensität



Kortikale Reorganisation

Primärer sensorischer & motorischer Kortex ist nicht nur während der Gehirnentwicklung sondern auch im Erwachsenenalter plastisch & verändert sich z.B. durch Verletzung

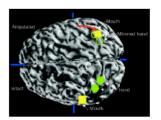
Erste Untersuchungen im Affen (Merzenich 1984; Pons 1991)

- Die Amputation des Mittelfingers beim Affen führt dazu, dass neuronale Zuflüsse des 2. & 4. Fingers die vom Input befreite Zone des somatosensorischen Kortex des Affen besetzt
 - → Diese Verschiebung erfolgte innerhalb weniger Wochen
- Hypothese zu Ursachen
 - Demaskierung von normalerweise gehemmten Verbindungen
 - o Aussprossung neuer neuronaler Verbindungen

Außer durch Verletzung kann eine kortikale Reorganisation auch durch Training entstehen:

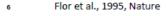
 Sensorisches Diskriminationstraining einzelner Finger führt beim Affen zu einer Ausweitung des kortikalen Repräsentationsareals der stimulierten Finger

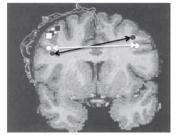
Kortikale Plastizität bei Phantomschmerz



Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex bei einem Individuum nach Armamputation und Phantomschmerz Im Sinne der Kortikalen Reorganisation überlagert sich die Repräsentation des Mundes mit der der Finger, weshalb Patienten beim Benutzen des Mundes Schmerz empfanden

Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex bei Patienten nach Armamputation **mit** (schwarz) und ohne (weiß) Phantomschmerz





Pro's und Con's von MEG

Vorteile

- Nicht invasiv
- Besser als EEG in der r\u00e4umlichen Aufl\u00f6sung, da die Quelle der Aktivit\u00e4t sehr gut lokalisiert werden kann
- Die Signale sind nicht stark beeinträchtigt durch die Spannung zwischen Schädel & Sensor

Nachteile

- Der Proband kann sich während der Messung nicht bewegen
- Sehr teuer & macht einen magnetisch abgeschirmten Raum notwendig
- Die klare Abgrenzung verschiedener Hirnregionen ist unzureichend

TMS- Transkranielle Magnetstimulation

Methode, die durch Magnetfelder in der Lage ist bestimmte Regionen des Gehirns zu stimulieren oder zu hemmen & dadurch zur Lokalisation von kognitiven, sensorischen oder motorischen Funktionen beiträgt →Nur kortikale Regionen

- Erzeugung eines Magnetfeldes über dem Skalp
- Im Kortex werden elektrische Ströme induziert
- Erregbarkeit des Kortex wird entweder erhöht oder reduziert
- Effekt kann einige Sekunden über Minuten bis hin zu wenigen Wochen anhalten

Zwei elektromagnetische Prinzipien:

- 1. Ampere's Gesetz: ein magnetisches Feld kann Wechselstrom erzeugen
- Faraday´sches Gesetz: Elektrischer Strom kann durch ein magnetisches Wechselfeld erzeugt werden

Diese Prinzipien werden bei der TMS sequentiell angewandt

→Erregung oder Hemmung von neuronalen Mechanismen

Bei ausreichender Magnetfeldstärke können z.B. bestimmte Areale des motorischen Kortex & die entsprechenden motorischen Bahnen stimuliert werden →Areale liegen nicht bei jedem Menschen an der gleichen Stelle

Dadurch kommt es zur motorischen Antwort im entsprechenden Muskel (gemessen durch EMG) & eine Bewegung in den entsprechenden Gliedmaßen

Die Stimulationsintensität richtet sich nach der individuellen kortikalen Erregbarkeitsschwelle

Sie wird über die motorische Ruheschwelle bestimmt, die minimale Reizstärke, die im entspannten Muskel reliabel eine motorische Reaktion auslöst

Dazu werden einzelne TMS- Pulse über dem Motorkortex appliziert & die Muskelbewegung der Hand mit Hilfe eines EMG's erfasst

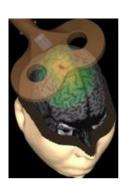
Die Verwendung der stereotaktischen Neuronavigation ermöglicht eine präzise Positionierung der Magnetspule, um die gewünschte Hirnregion zu stimulieren

→ Geht gut, wenn man einer bestimmten Gehirnregion eine Funktion zuordnen kann (Beispiel Sprache) Nicht bei hochkomplexen kognitiven Funktionen

Dabei wird die Spulenposition über ein Infrarotsystem relativ zur individuellen Gehirnanatomie auf dem Computerbildschirm dargestellt & die Spulenbewegungen können während der Stimulation in Echtzeit verfolgt werden

Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Kurze manische Phasen
- Zuckungen der Gesichtsmuskulatur



Was ist der Nutzen der TMS- Technologie?

- Nicht- invasiv eine vorübergehende Verbesserung oder Veschlechterung/ Beeinträchtigung sensorischer, motorischer oder kognitiver Funktionen hervorrufen
- Geschieht durch eine kurzfristige & reversible Funktionsstörung mittels TMS in bestimmten Hirnarealen
- Beispiele
 - Motorischer Kortex → Muskelkontraktionen
 - Visueller Kortex → Temporäre Phosphene, Skotome (Gesichtsfeldausfälle)
 - o Broca- Region → Verschlechterung der Sprache (Speech arrest)

Grundlagenforschung: Etwas über die Funktionalität von Gehirnregionen erfahren

Antidepressive Wirkung von rTMS

- Erste TMS- Studien bei Patienten mit unipolarer Depression wurden 1993 durchgeführt, doch evtl durch methodische Unterschiede waren die Befunde der ersten Studien eher heterogen
- Einer Meta- Analyse (2002) zufolge kann über mehrere Studien hinweg eine Reduktion von depressiven Symptomen um 24-37% gezeigt werden
- Erklärung: TMS- Behandlung habe einen zusätzlichen & ergänzenden Beitrag zu z.B. medikamentöser Therapie geleistet, da sie kurzfristige antidepressive Erleichterung verschafft während die antidepressive Medikation oder auch Psychotherapie beginnt zu wirken

rTMS bei Aphasie

- Patientin: 55 Jahre, nicht- fluente Aphasie(Probleme mit Sprachproduktion) nach Schlaganfall (39 Monate vor rTMS Therapie) mit einer Läsion im linken temporalen Pol sowie inferioren posterioren frontalen Gyrus
- Stimlation über dem linken inferioren frontalen Gyrus (BA 44; Broca Areal) mit MRTbasierter Neuronavigation
- rTMS Therapie über 3 Wochen, 5 Tage die Woche —— Additiver Effekt
- Ergebnisse
 - o Aachener Aphasie Test: pre-post Veränderung= Prozentrang 79 → 98
 - Naming Test: pre-post Veränderung= Prozentrang 33 → 65
 - o Verständnis: pre-post Veränderung= Prozentrang 57 → 61

→ Verbesserung der Symptomatik

MRT- Magnetresonanztomographie

(→ Präzession)

Basiert auf Veränderungen der magnetischen Eigenschaften von Atomen

Entdeckt Protonen, die wie Kompassnadeln auf ein magnetisches Feld reagieren

Bestimmte Atomkerne haben einen sogenannten "Spin" (H,C,O), der als interner Drehimpuls verstanden werden kann & ein magnetisches Moment besitzt

Kernspins sind wie kleine Magnete, die in einem starken

Magnetfeld wie eine Kompassnadel reagieren & die durch das externe Magnetfeld orientiert werden

Sind Atomkerne in ihrer Ursprungsform, so besitzen sie nicht nur einen Eigendrehimpuls um sich selbst (Kernspin), sie "torkeln" zusätzlich um die eigene Achse

Die Geschwindigkeit des Torkelns wird als <u>Präzessionsfrequenz</u> bezeichnet

Die Präzessionsfrequenz hängt jedoch von der Stärke des Magnetfeldes ab, indem sich der Atomkern befindet

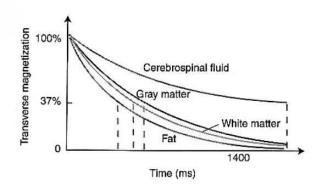
Je stärker ein umliegendes Magnetfeld ist, desto stärker ist die Präzessionsfrequenz (desto schneller torkeln die Atome um sich selbst)

Ohne Magnetfeld: Keine dominante Richtung, in die die Atome gerichtet sind

Durch externes Magnetfeld richten sich die Atome vorzugsweise in eine bestimmte Richtung aus

→ Hier wird noch nicht gemessen, erstmal sollen sich die Atome aufrichten, torkeln tun sie aber immer noch. Ein Puls (Gradientenimpuls) wird in unterschiedlichen Abständen gegeben, um die Frequenz der Präzessionsfrequenz nachzuahmen. Hierdurch wird die Laufbahn der Atome verändert.

Es entstehen 2 Wirkungen: Longitudinalwirkung (Durch Impuls wird Richtung der Atome umgekippt →Down Spin) und Transversalwirkung (Synchronisation der Präzession, des Torkelns. So torkeln die Atome im gleichen Takt, sind in Phase. Es bildet sich ein Schwerpunkt der Atome)

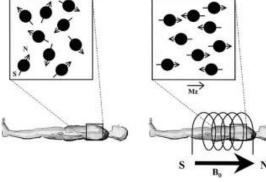


Bei Transversalwirkung können wir messen, wie lange die Atome brauchen um in Ursprungszustand zurück zukommen und normale Frequenz anzunehmen.

Die Zeit nennt man Relaxationszeit. Sie ist unterschiedlich, je nachdem in welchem Gewebe sich die Atome befinden (z.B. Fett oder Wasser)

Rückschluss darauf, welches Gewebe vorliegt

Ergebnisse werden in T1 oder T2 gewichteten Bildern (T-Karten) dargestellt.



With field

Pro's und Con's von MRT

Vorteile

- Nicht- invasiv und nicht- toxisch
- Erlaubt strukturelle "Abbildung" des Gehirns (Nicht nur Kortex wie beim EEG)
- Bietet die beste räumliche Auflösung (1-2mm)
- Keine bekannten biologischen Risiken

Nachteile

- Viele Ausschlusskriterien für die Untersuchung: Klaustrophobie, Metall im Körper, Fettleibigkeit
- Abschirmung der elektromagnetischen Felder erforderlich
- Manche Regionen sind schwerer abzubilden (z.B. in der Nähe der Nasennebenhöhlen)
- Sehr laut

Unterschiede Computertomographie & MRT

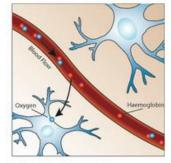
- CT liefert Aufnahmen aus dem Körperinneren (es werden Röntgenaufnahmen des Patienten aus verschiedenen Richtungen aufgenommen)
- Zur Untersuchung von weichem Gewebe mit dem CT erhält der Patient meist vorher ein Kontrastmittel
- Art der Bilderzeugung
 - CT setzt Röntgenstrahlung ein
 - MRT verwendet sehr starke Magnetfelder
 - Bildkontrast im MRT entsteht durch Anregung von Atomkernen (meist Wasserstoffatomen) durch elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich

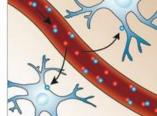
fMRT

Misst Veränderungen der Gewebsdurchblutung (rCBF) in den verschiedenen Hirnregionen, die durch den Energiebedarf aktiver Nervenzellen hervorgerufen werden

Sie kann dadurch funktionelle Abläufe im Gehirngewebe in Form von Schnittbilderserien darstellen.

Grundlage für die Darstellung ist der so genannte BOLD-Effekt, der die unterschiedlichen magnetischen





Resting

Activated

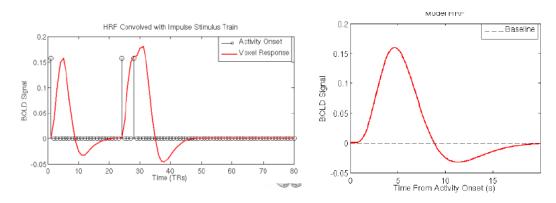
Eigenschaften von sauerstoffreichem & sauerstoffarmem Blut zur Signaldetektion nutzt, genauer gesagt den Unterschied zwischen Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin.

→ Wird über Sauerstoff gemessen. Hämoglobin wird über Sauerstoff transportiert. So kann man lokal den Anstieg von Blutfluss messen

BOLD- (Blood-Oxygenation-Level Dependent Effekt) Signal: Differenz der Oxidierung in den roten Blutkörperchen, die Abhängigkeit ist von der neuronalen Aktivität

Oxyhämoglobin ist diamagnetisch und hat keinen Einfluss auf die magnetischen Eigenschaften des umgebenden Gewebes. Desoxyhämoglobin hingegen ist paramagnetisch. Diese Eigenschaft führt zu diskreten, aber darstellbaren Magnetfeldveränderungen.

→ Dieser Effekt beruht auf der Eigenschaft des oxygenierten Hämoglobins, welches kein unpaares Elektronenpaar und keinen magnetischen Moment besitzt. Es ist somit diamagnetisch. Das desoxygenierte Hämoglobin hingegen ist paramagnetisch. Es besitzt unpaare Elektronen und einen signifikanten magnetischen Moment. Es ist wesentlich stärker magnetisierbar.



Bei der einer Stimulation von Gehirnarealen kommt es zu einer umschriebenen Stoffwechselsteigerung, die sich regional durch einen gesteigerten zerebralen Blutfluss manifestiert. Dadurch verändert sich das Verhältnis von oxigeniertem zu desoxigeniertem Hämoglobin, was eine Signaländerung nach sich zieht.

Vorteile (neben denen des strukturellen MRT)

- Ermöglicht die Messung von Gehirnaktivität in vivo in Abhängigkeit von verschiedenen Reizen, Aufgaben/ kognitiven Prozessen
- Besser zugänglich & billiger als PET & eine bessere zeitliche Auflösung
- Keine Vorbehalte, wie PET, wegen fehlender Injektion von radioaktiven Tracern

Nachteile

- Schlechte zeitliche Auflösung
- Sehr anfällig für Bewegungsartefakte
- Manche Gehirnregionen sind möglicherweise effizienter als andere in der Bereitstellung von Blutsauerstoff
- Es ist einfach bunte Bilder zu produzieren & Ergebnisse zu erhalten, aber welches ist die angemessene oder richtige Interpretation?

Bennett et al. 2009: fMRT Untersuchung

- Untersuchung am toten Lachs
- Mentalisierungsaufgabe: Lachs wird gebeten welche Emotion das Individuum auf dem Foto erlebt
- Man findet im fMRT eine Aktivierung im Gehirn des Lachs.
- →Zeigt, was passiert wenn man einfach nur eine Aktivierung sieht und diese dann interpretiert. Es ist wichtig mit einzubeziehen ob die Aktivierung Sinn macht!

fMRT Studie mit Taxifahrern

- Es wurden ein fMRT mit Taxifahrern in London gemacht -> In London fahren ist extrem schwierig (haben anscheinend eine sehr gute räumliche Repräsentation der Stadt)
- Untersuchung des Hippocampus der Taxifahrer und einer Kontrollgruppe
- Spielt eine wichtige Rolle beim räumlichen Gedächtnis
- Korrelation zwischen dem Volumen des Hippocampus und der Zeit, seitdem die Taxifahrer Taxi fahren

→ Das Gehirn ist plastisch und kann sich noch verändern durch beispielsweise Training

In fMRT Studien geht es immer um einen Vergleich. Es werden immer zwei Zustände gegeneinander gerechnet

DTI- Diffusions- Tensor- Bildgebung

Beim Diffusion Tensor Imaging (DTI) handelt es sich um eine Messung der Diffusion der Wasser-Moleküle im Gewebe, bei der ein Diffusions-Tensor und aus diesem wiederum verschiedene Parameter wie die Stärke und Anisotropie der Diffusion und ihre Ausrichtung berechnet werden können. Auf diese Weise können die Struktur des zerebralen Marklagers untersucht und die darin enthaltenen Leitungsbahnen mit dem sog. Fiber-Tracking-Verfahren dargestellt werden.

isotrope Diffusion

Uneingeschränkte



Dient der strukturellen Messung, nicht der funktionellen

Wird durchgeführt um sich die Integrität von Nervenfasern in der weißen Substanz anzuschauen

So kann man beispielsweise beschädigte Axone erkennen, nicht nur das es einen Unterschied gibt zwischen Gesunden und Patienten

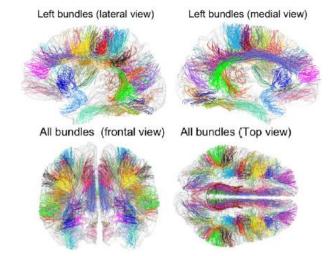
Freie Wasserdiffusion ist isotrop, d.h. die WK der Diffusion ist in alle Richtungen gleich groß. Barrieren für diese Wasserdiffusion, wie z.B. Axone und Dendriten verursachen eine Diffusionsanisotrophie, d.h. die Diffusion ist in einer Richtung stärker als in die andere

Durch Barrieren wird eine Richtung eher vorgegeben als eine andere. Je besser die Integrität der Neurone ist, desto stärker werden die Wassermoleküle in eine Richtung gedrängt. Sind die Neurone beschädigt, können die Wassermoleküle diffundieren wo sie es bei intakten Neuronen nicht könnten.

Verhältnis (fraktionelle Anisotropie) kann zwischen 0 und 1 liegen. 0 bedeutet die Atome können in alle Richtung diffundieren, bei 1 ist die Richtung voll vorgegeben

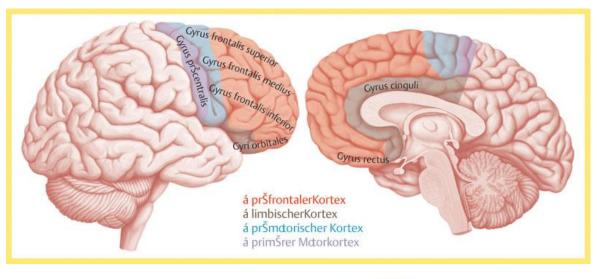
der fraktionellen Anisotropie (FA; Mitte) und einer farbkodierten Karte (rechts) auf der Basis des Diffusionstensors.

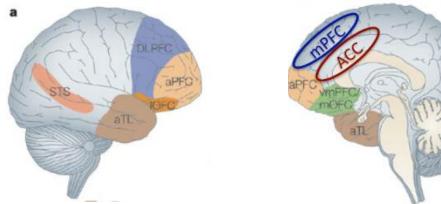
Voxel-weise Berechnung der mittleren Diffusivität (links),

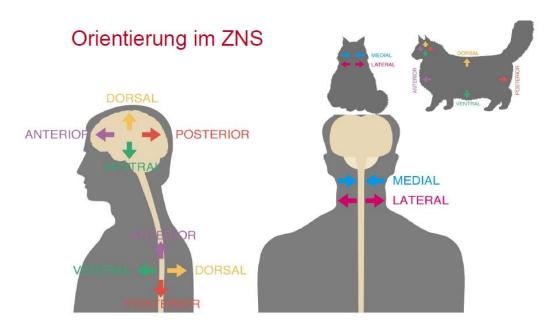


Man misst vor allen Dingen weiße Substanz. Je heller das Weiß, desto höher die fraktionelle Anisotropie. Farbkodierungen bedeuten Richtung (von vorne nach hinten, links-rechts, rechts-links, hinten nach vorne)

Neuroanatomie- Frontaler Kortex







Präfrontaler Kortex:

- Dorsolateraler PFC
- Anteriorer präfrontaler Bereich
- Lateraler und medialer orbitofrontaler (ventromedialer) Kortex
- Medialer PFC
- Anteriorer cinguläre Kortex
- Broca- Areal

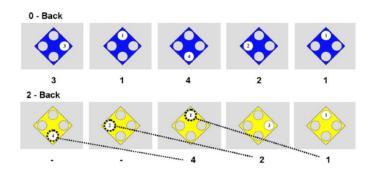
"Transverse plane (frontal section) Transverse plane (frontal section) Anterior Rostral Dorsal Planterior Rostral Anterior Rostral Planterior Rostral Posterior Caudal

Dorsolateraler PFC

Ausgewählte Funktionen:

- Arbeitsgedächtnis
- Repräsentation zukünftiger Handlungen
- (Moralische) Entscheidungsfindung
- Kognitive Kontrolle (z.B. über Emotionen)
- Abstraktes Denken

Arbeitsgedächtnis mit n-Back- (oder Two-Back) Aufgabe testen: Merken welche Zahl 0 oder 2 Aufgaben vorher gezeigt wurde



Medialer PFC

Funktionen:

- Kognitive Beurteilung affektiver Stimuli (auch komplexe & ambivalente) vor allem in Bezug auf Personen (statt Objekten)
- Soziale Kognition, Mentalisierung
- Die Perspektive Anderer einnehmen (posterior), Selbstreferenzialität (anterior)
- Belohnung
- Moralische Entscheidungen (richtig/ falsch)

Studie: Kedia et al 2008

- 1.Satz: Während der Kaffeepause, lesen Sie und ihr Kollege die Lottozahlen in der Zeitung. "
- 4 Bedingungen die 4 Emotionen hervorrufen Zweiter Satz:

Täter/Opfer	Selbst	Anderer	Keiner
Selbst	Ärger (auf sich selbst) "Sie entdecken Ihre getippten Zahlen, aber dann bemerken Sie, dass Sie vergessen haben den Lottoschein abzugeben"	Schuld "Sie entdecken die getippten Zahlen Ihres Kollegen, aber dann bemerken Sie, dass Sie vergessen haben den Lottoschein abzugeben"	Neutral-Selbst "Diese Woche haben Sie nicht gespielt und Sie gehen zur nächsten Seite"
Other	Ärger (auf jemand anderen) "Sie entdecken Ihre getippten Zahlen, aber dann bemerkt Ihr Kollege, dass er vergessen hat, den Lottoschein abzugeben"	Mitleid "Sie entdecken die getippten Zahlen ihres Kollegen, aber dann bemerkt er, dass er vergessen hat, den Lottoschein abzugeben"	Neutral-Anderer "Ihr Kollege hat diese Woche nicht gespielt und er geht weiter zur nächsten Seite"

- Macht es einen Unterschied ob nur ich involviert bin oder auch andere
- Die Strukturen sind besonders dann involviert, wenn andere mit eingezogen sind
- Wann immer ich auch mit berücksichtigen muss was eine andere Person denkt, verändert sich die Aktivierung der Gehirnstruktur sehr stark

Studie: Empathie für Schmerz

- Wahrnehmung von Schmerz bei anderen
- Fremd- und Eigenwahrnehmung von Schmerz kann man gut miteinander vergleichen
- In einigen Bereichen überlappt sich die Schmerzwahrnehmung der eigenen oder einer anderen Person gar nicht
- Bei der Bewertung spielt es keine große Rolle ob ich es selbst erlebe oder jemand anders







0

No pain other



Pain other

Lateraler & medialer orbitofrontaler (ventromedialer) Kortex

- Repräsentation von Stimulus- Kontingenzen & Reaktions- Konsequenz- Kontingenzen → operante Konditionierung
 - o Auf einen Reiz folgt eine Reaktion und damit eine Konsequenz (wichtig zum Lernen)

- Wenn ich die Konsequenz nicht integriere kann ich nicht lernen (Kann mir negative Konsequenzen nicht merken)
- Auswahl, Vergleich, Bewertung von Stimuli, Vorhersage (mOFC) und Erkennung von Fehlern,
 Lernen aus Fehlern & unerwarteten Konsequenzen
- Belohnung
- Emotions- & Impulskontrolle
- Beurteilung des emotionalen & motivationsbezogenen Wertes von Umweltinformationen unter Einbeziehung von Vorwissen → Entscheidungsfindung
- Furchtextinktion (mOFC)
- Emotionserkennung
- Obsession (→ Impulsregulation)

Studie Uni Mainz

- Karte auswählen, dann erhält man Feedback: Karte richtig gewählt: Geld
- Schwierigkeit: Belohnung bei richtiger Karte nur zu 80%
- Probabilistische Fehler sind eingebaut (Es wird Fehler angezeigt obwohl Karte richtig ist)
- Alle 8 Karten wechselt die "richtige" Karte
- Final Reversal Error: Mit dieser Reaktion hat Vpn verstanden welches die richtige Karte ist
 - o AHA Effekt
- Aktivierung bei Belohnung im orbitofrontalen Kortex, im Nucleus acumbens & der Amygdala

Nitschke et al 2004

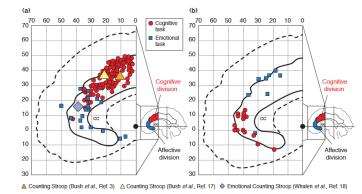
- Primärer Verstärker: Bilder von eigenen Kindern (3-6 Monate) → Belohnungsreiz
- Mütter wurden im Scanner untersucht: Bilder von eigenen und fremden Kindern gezeigt
- Aktivierung im lateralen orbitofrontalen Kortex

Anteriorer cingulärer Kortex

- Übereinstimmende empirische Evidenz bildgebender Daten legen nahe, dass es trennbare
 - kognitive & affektive Anteile des anterioren Cingulums gibt
- Je nachdem welche Aufgaben gestellt werden sind unterschiedliche Untereinheiten aktiviert
- Blaue Quadrate: Emotionale Aufgabe
- Rote Kreise: Kognitive Aufgabe
- ACC ist in fast alle kognitiven Prozesse mit eingebunden



1. Jitter	2. Jitter
700 ms 2050 ms 3400 ms	675 ms 1350 ms 2025 ms
٠	•
	700 ms 2050 ms



Parietaler Kortex

Funktionen:

- Inferiorer Parietallappen
 - o Räumliches Denken, "quasi- räumliche" Prozesse (Rechnen, Lesen)
 - Mentalisierungstheorie (Theory of Mind)
 - Reaktions- Inhibition
- → Impulskontrolle
- Superiorer Parietallappen
 - Visuelle Steuerung von Bewegungen und Erkennung von Reizen im betrachterbezogenen Raum
 - o Räumliche Aufmerksamkeit (Wechsel von einem Reiz auf den anderen)
- Precuneus
 - Visuospatiales, episodisches Gedächtnis
 - o Selbstbild, Selbstreferenz, (1.Person Perspektive), Körperrepräsentation
 - o Mentalisierungstheorie (Theory of Mind)

Wessa et al 2012

- Welches sind die Areale die beim Rechnen aktiviert sind im Gegensatz zum reinen Wahrnehmen von Zahlen
- Parietal und frontal stärkere Aktivierung beim Rechnen

Sajonz et al 2010

- Bilder und Adjektive werden gezeigt: Hat das Bild/Adjektiv etwas mit ihnen zu tun? Wie angenehm ist das Bild?
- Aufmerksamkeit voll auf sich selbst bezogen werden
- Selbstreferentiell vs. Nicht-Referentiell: Parietaler Kortex stark aktiviert
- Selbstreferentielle Prozesse (1.Person vs. 3.Person- Perspektive) sollten mit einer erhöhten Aktivierung des parietalen Kortex einhergehen

Amygdala

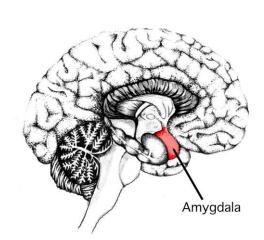
Starke Aktivierung: Überschießende emotionale Aktivierung

Abgeschwächte Aktivierung: Schizophrenie, Psychopathie, Autismus

Starke Aktivierung: Angststörung

Funktionen:

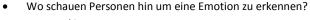
- Emotionserkennung- und generierung
- Furchtkonditionierung
- Operante Konditionierung
- Verarbeitung emotionaler und sozialer Informationen
- Erkennung von Emotionen in anderen, emotionale Bewertung von Mimik
- Empathie
- Modulation von Gedächtnisprozessen
- Belohnung (Motivationale Prozesse)



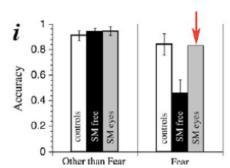
Studie: Adolphs et al 2006: Emotionserkennung- und generierung

- Erkennen von Gesichtsausdrücken/ Emotionen (Eckmann-Bilder)
- Gesunde Probanden & bilaterale Amygdala-läsion (fast keine Amygdala vorhanden)
- Können bestimmte Prozesse wie das Erkennen von Emotionen geleistet werden wenn die Amygdala fast vollständig fehlt?
- Kreise: gesunde; Dreiecke: Patienten
- Manche Emotionen können gleich gut erkannt werden, besondere Schwierigkeiten bei Emotionen Überraschung & Furcht
- Furcht & Überraschung haben viele ähnliche Mimiken
- Patienten können Gesichtsausdruck weniger stark mit passender Emotion assoziieren
- Würde darauf schließen lassen, dass Amygdala eigentlich für Furcht zuständig ist, weniger für andere Emotionen
- \rightarrow Amygdala zentrale Rolle bei Furcht, aber auch bei anderen Emotionen relevant (Prozess für andere Emotionen kann kompensiert werden)

ŧ



- Eye-Tracking
- Patienten fokussieren keine Region im Gesicht besonders, Kontrollgruppe fokussiert Augen
- Bei ängstlichen Gesichtsausdrücken Zufall ob sie Emotion erkennen, wenn Patienten überlassen wird wo sie hinschauen. Wenn man Patienten sagt sie sollen Augen fixieren, dann erkennen sie Furcht genauso gut wie die Kontrollgruppe
- →Wenn Patienten die Information haben können sie sie interpretieren, aber sie bekommen die Info gar nicht weil sie an der falschen Stelle nach Hinweisen suchen.



0

surprised afraid angry disgusted sad

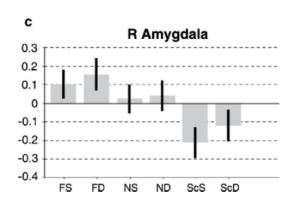
0.6

0.5

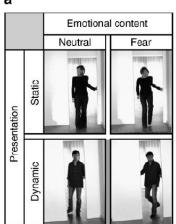
0.3

Grezes et al 2007: Emotionserkennung bei anderen Personen

- Bisher wurden immer nur Gesichtsausdrücke gezeigt in Studien. Geben noch andere Reize Auskunft über die Emotion?
- Wie verändert sich Amygdalaerregung in Abhängigkeit davon ob ich statische oder dynamische Reize zeige?
- Statische Emotion vs kurze Sequenz einer "dynamischen" Emotion wird gezeigt
- Ergebnis: Amygdalaerregung bei Bildern von Personen mit Furcht im Vergleich zu Neutralen und gescrambledte Bilder höher
- Nur kleiner Unterschied zwischen Furcht statisch und Furcht dynamisch
- Geringere Amygdalaerregung bei neutral

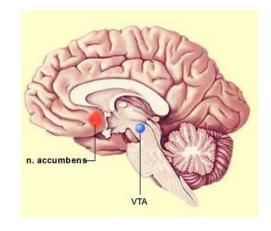






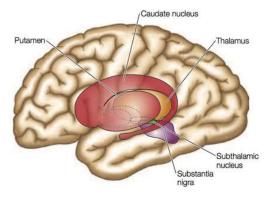
Striatum

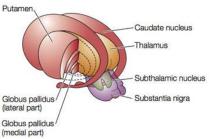
Nucleus accumbens: Besonders bei Belohnung (Experiment Ratten)



Funktionen:

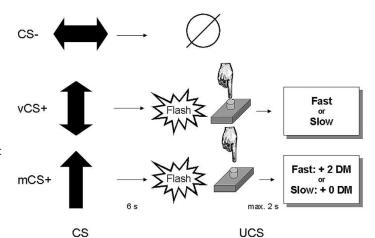
- Arbeitsgedächtnis
- Erwerb von Fähigkeiten
- Aktivierung bei Belohnung aber auch bei aversiven, neuen Stimuli
- Sexuelle Erregung & Verhalten
- Ventrales Striatum: Vorbereitung, Initiation & Exekution von belohnungsbezogenen Verhaltensreaktionen,
 Antizipation von Belohnung (Erwartung von Belohnung) → Sucht
- Dorsales Striatum: Belohnungssystem, Anpassung nach Belohnung (wie verändere ich mein Verhalten um weiterhin Belohnung zu bekommen?)





Studie: Kirsch et al 2003

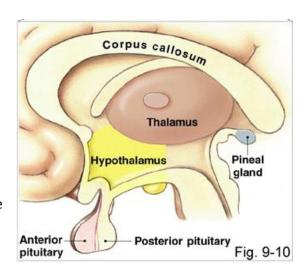
- Konditionierungsparadigma: Phasen der Antizipation der Belohnung und dem Erhalt der Belohnung
- Konditionierter Reiz → Passiert nichts
- Signalreiz → Blitz → Knopf → Rückmeldung dass sie schnell genug oder zu langsam waren
 - Belohnungsantizipation: Man kann antizipieren, dass wenn man schnell genug ist eine Belohnung bekommt
- Wenn Knopf richtig gedrückt 2 Sekunden Pause, dann Belohnung
 - Anpassung an Belohnung
- Aktivierung im nucleus accumbens bei Belohnung
- Aktivierung im ventralen Striatum bei Antizipation von Belohnung
- Aktivierung im dorsalen Striatum bei Anpassung an Belohnung



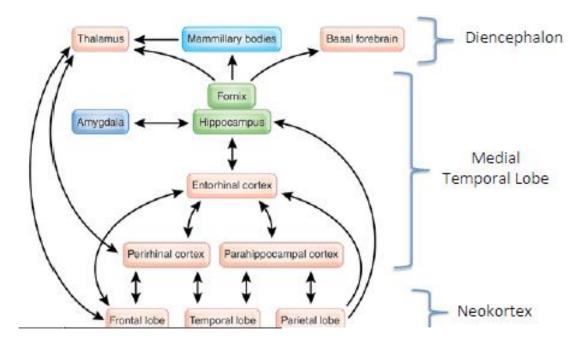
Dienzephalon - Zwischenhirn

Thalamus & Hypothalamus

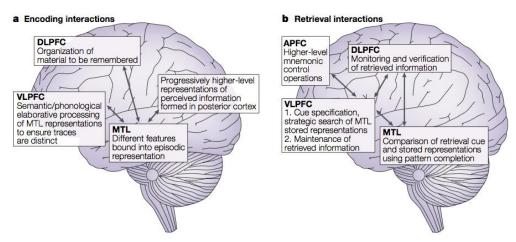
- →Insbesondere dorsomedialer Kern des Thalamus & Mammilarkörper des Hypothalamus
- → Mammilarkörper erhalten hippokampale Efferenzen durch die Fornix



Zusammenwirken der verschiedenen Hirnregionen



Anatomische Modellvorstellung



A: Enkodierung von Erinnerungen: DLPFC, VLPFC, MTL

B: Abfrage von Erinnerungen: APFC, DLPFC, VLPFC, MTL

Studie Brassen et al (2006): Hippocampale- präfrontale Enkodierung: Kann ein Wort erfolgreich abgerufen werden oder nicht?

<u>Hintergrund:</u> Episodischer Gedächtnisabruf & Wiedererkennung von Gedächtnisinhalten sind Gedächtnisprozesse, die besonders sensitiv sind, um funktionelle Defizite nach pharmakologischen oder strukturellen Läsionen des medialen Temporallappen festzustellen, wie sie z.B. bei der Alzheimer Demenz auftreten (oder nach Hypoxie).

Bisherigen Studien zufolge noch unklar, inwieweit (freier) Abruf & Wiedererkennung mit qualitativ oder nur quantitativ differentielle Aktivierung im medialen Temporallappen einhergehen.

<u>Fragestellung:</u> Unterschiedliche & gemeinsame neuronale Korrelate für den freien Abruf & das Wiedererkennen zuvor gelernter Items zu identifizieren

Brauche ich während dem Speichern des Materials andere Strukturen um das Wort wieder abzurufen oder um das Wort nur wiederzuerkennen zu können

Methoden:

- 1. Enkodierung: Während fMRI- Akquisition Lernen von 120 Wörtern (je 40 positiv, neutral, emotional) für je 2 Sekunden
- 2. Freier Abruf: Nach einer Pause von 10 Minuten (strukturelle Scans), wurden die Probanden gebeten, alle Wörter frei zu reproduzieren, die sie aus den zuvor gelernten Wörtern erinnern können (Aufzeichnung durch Versuchsleiter, keine MRT- Akquisition)
- 3. Wiedererkennung: Präsentation von 240 Wörtern, davon 120 zuvor gelernte Wörter aus der Enkodierungsphase & 120 neue, nicht gelernte Wörter (→gemischte, randomisierte Darbietung). Die Probanden mussten nach der Darbietung jeden Wortes per Tastendruck angeben, ob sie das Wort zuvor bereits gesehen haben

fMRT-Auswertung:

Regionale Analyse: Aktivierung, die mit erfolgreich abgerufenen gegenüber vergessenen Wörtern einhergeht (Wie sieht die Aktivierung bei der Enkodierung bei erfolgreichen vs. Vergessenen Wörtern aus?)

Parametrische Analyse eines linearen Zusammenhangs der Aktivierung in VLPFC, DLPFC, Hippocampus/entorhinaler Kortex, inferior temporaler Gyrus & der Qualität des Abrufs: freier Abruf > Wiedererkennung > Vergessen

Ergebnisse:

Erfolgreicher vs. Nicht- erfolgreicher Gedächtnisabruf: Stärkere Aktivierung während der Enkodierung in bilateralem VLPFC und DLPFC, bilateraler Hippocampus und bilateraler inferiorer temporaler Gyrus

Parametrische Analyse: Linearer Verlauf bei 3 Strukturen, aber nicht bei Inferiorer temporaler Gyrus → ist relevant zum Erinnern der Items, aber nicht quantitativ relevant für das Wiedererkennen oder den freien Abruf. Er hat nicht die lineare Hypothese bestätigt, er ist immer aktiv.

Es wurde gezeigt, dass es auf das Ausmaß der Aktivierung ankommt und nicht auf die aktivierten Gehirnregionen.

Quantitative und qualitative Unterschiede beim Abrufen, abhängig davon ob das Wort später erinnert wird oder nicht.

Störungen des Gedächtnisses

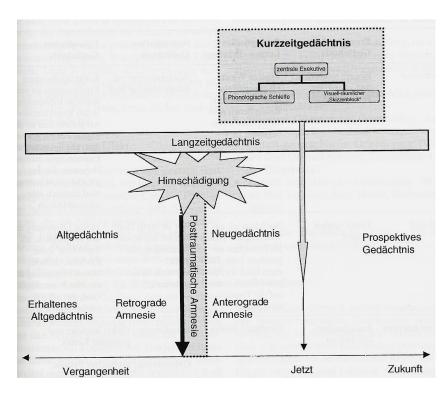
Neuropsychologische Gedächtnismodelle

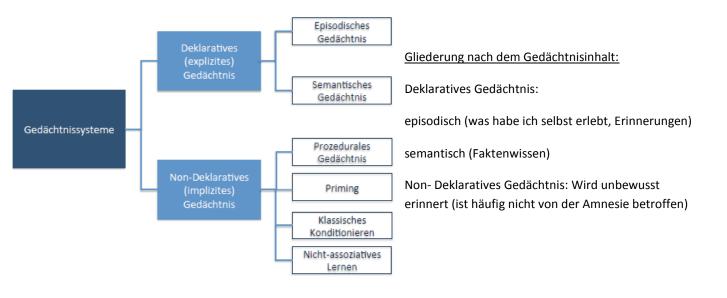
- 1. Untergliederung entlang der Zeitachse
- 2. Untergliederung bzgl. Des Gedächtnisinhaltes
- 3. Untergliederung anhand der Gedächtnisprozesse (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf)

Gliederung nach der Zeitachse:

Retrograde Amnesie: Das Altgedächtnis kann nicht erinnert werden (manchmal nur das traumatische Ereignis)

Anterograde Amnesie: Zukünftige Gedächtnisinhalte können nicht eingespeichert werden





Definition Gedächtnisstörung:

Oberbegriff für alle Einbußen des Lernens, Behaltens und Abrufs gelernter Infos

Definition Amnesie:

Schwere isolierte Störung der Gedächtnisfunktionen, die nicht auf andere Funktionsbeeinträchtigungen z.B. bzgl. Konzentration, Intelligenz, Kurzzeitgedächtnis oder Aufmerksamkeit zurückgeführt werden kann & die zu gravierenden & meist offenkundigen Beeinträchtigungen im Alltag führt

Amnesie

Formen der Amnesie

Anterograde Amnesie: Störung des Lernens & Behaltens neuer Infos ab dem Zeitpunkt einer Hirnschädigung

Retrograde Amnesie: Störung der Erinnerung oder des Abrufs von Infos (Wissen und/ oder Erlebnisse), die vor einer Hirnschädigung gelernt/ erlebt wurden (Ribot´sches Gesetz: zeitlicher Gradient der abrufbaren Gedächtnisinhalte)

Anterograde Amnesie

Störung des Neugedächtnisses, welches aus Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis besteht.

Kurzzeitgedächtnis:

- Zwischen- oder Arbeitsspeicher
- Merkspanne: 7 +- 2 Chunks
- Störung:
 - Einschränkung der verbalen Merkspanne (z.B. Zahlennachsprechen) ist nicht charakteristisch für das amnestische Syndrom
 - o Die Merkspanne liegt auch bei Patienten mit globaler Amnesie im Normbereich
 - Information wird jedoch abnorm rasch vergessen → Enkodierungsschwäche

Langzeitgedächtnis:

- Weitgehend unbegrenzte Aufnahmekapazität
- Inhalte zeitlich stabil
- Inhalte weisen personalen Bezug auf oder sind Resultat eines bewussten, willentlichen Lernprozesses
- Störung:
 - Zentrales Symptom der Amnesie
 - o Führt zu schweren Beeinträchtigungen im Berufs- und Alltagsleben

- Behalten einzelner Eindrücke, Ereignisse & Erlebnisse & bewusste Aneignung neuer
 Infos nicht möglich → Patient H.M. (prozedurales Gedächtnis →Golf lernen, noch vorhanden)
- Behalten von Handlungsabsichten (prospektives Gedächtnis) nicht möglich

Erhaltende Gedächtnisleistungen

- Sensomotorische& perzeptuelle Fertigkeiten (z.B. das Spielen eines Musikinstruments)
- Lösung kognitiver Aufgaben (z.B. Turm von Hanoi) mit Übung
- →Der Lernvorgang ist den Patienten nicht bewusst!

Retrograde Amnesie

Bezeichnet die Unfähigkeit, sich an Eindrücke oder Ereignisse zu erinnern, die vor dem Eintritt der zur Amnesie führenden Schädigung stattfanden

- → Kurze Gedächtnislücken (z.B. nach Schädel- Hirn- Trauma= betreffen die Sekunden, Minuten oder Stunden unmittelbar vor den Trauma
- → Störung des Altgedächtnisses betrifft die Erinnerungsfähigkeit für Jahre oder Jahrzehnte zurückliegende Eindrücke

Altgedächtnis: Retrograde Prozesse

Episodisch ("erlebt")	Semantisch ("erlernt")	Prozedural ("erlernt")
Persönliches Leben Öffentliches Leben — wichtige Ereignisse — berühmte Personen	Allgemeine Kenntnisse Faktenwissen (Bildung) — Historische Fakten — Historische Personen — Autobiographische Daten / Anekdoten	Handlungsroutinen Wahrnehmungsroutinen Denkroutinen

Störung des episodischen Altgedächtnisses

- Erinnerungen aus dem episodischen Gedächtnis können kaum abgerufen werden
- Zeitlicher Gradient
 - Die Gedächtniseindrücke sind umso stärker beeinträchtigt, je kürzer der zeitliche Abstand zum Eintritt der Amnesie ist
- Quellen- Amnesie
 - Erlebnisse & Ereignisse werden zwar als Fakten erinnert, jedoch ohne dass der zeitlich- örtliche Ursprung der Erinnerung angegeben werden kann

Demenz

Demenz ist ein ätiologisch unspezifisches Störungsbild & bezeichnet eine hirnorganisch bedingt, graduelle aber unaufhaltsame globale, pathologische Beeinträchtigung kognitiver Leistungen

Verschiedene Arten mit verschiedenen Symptomen, die sich gerade im Anfangsstadium aber schwer von normalen, altersbedingten Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen unterscheiden lassen

Liegen bei dem Patienten kognitive Beeinträchtigungen vor, muss eine genaue Differentialdiagnostik erfolgen:

- Erfüllen diese Beeinträchtigungen die Kriterien einer Demenz?
- Sind die Beeinträchtigungen durch andere, primäre psychische Erkrankungen erklärbar?

Arten der Demenz nach DSM:

- Demenz vom Alzheimer Typ
- Vaskuläre Demenz
- Demenz aufgrund
 - o HIV Virus
 - Kopftrauma
 - o Parkinson Erkrankung
 - Huntington Erkrankung
 - Pick Erkrankung
 - o Creutzfeld- Jakob Erkrankung
 - o Andere medizinscher Bedingungen
 - Multipler Ätiologien
- Substanz- induzierte andauernde Demenz → Korsakow- Syndrom
- Nicht näher bezeichnete Demenz

Diagnostische Kriterien nach DSM:

- 1. Eine beobachtbare Beeinträchtigung im Kurz- & Langzeitgedächtnis
- 2. Die Beeinträchtigung von Arbeit, sozialer Aktivität & Beziehungen durch kognitive Einbußen
- 3. Evidenz für einen organische Faktor, welcher ätiologisch mit der Erkrankung zusammenhängt
- 4. Mind. Eine der folgenden Merkmale: Beeinträchtigung im abstrakten Denken, Persönlichkeitsveränderungen, beeinträchtigte Urteilskraft, Störungen höherer kortikaler Funktionen (z.B. Aphasie, Apraxie, Agnosie)

Eine weitere Differenzierung der Diagnose kann über den Ort & die Histologie der Demenz erfolgen

Diagnostische Kriterien nach ICD-10:

- 1. Gedächtnisstörung
- 2. Abbau des Denkvermögens
- 3. Veränderung der Persönlichkeit
- 4. In der Folge deutliche Beeinträchtigung der Selbstständigkeit im Alltag
- 5. Dauer der Symptomatik > 6 Monate

Klassifikation nach ICD-10:

F00.0	Demenz bei Alzheimer- Krankheit
F01.0	Vaskuläre Demenz
F02.0	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (Pick-Krankheit, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Chorea Huntington, HIV)
F03.0	Nicht näher bezeichnete Demenz

DSM-IV:

- Kognitiver Abbau der bspw. deutlich wird an einer Gedächtnisstörung (Lernen neuer Infos sowie dem Abruf bereits gelernter Infos) & eine oder mehrere der folgenden Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie & exekutive Störungen
- Symptome verursachen einen bedeutsamen Abfall vom früheren Funktionsniveau
- Gradueller Beginn & andauernder Abbau kognitiver Leistungen
- Symptome werden nicht durch andere Erkrankungen des ZNS erklärt

Klinische Merkmale:

- Amnesie kann global sein oder selektiv
- Störung des semantischen Gedächtnisses → Faktenwissen
- Anterograde Gedächtnisstörung → meist das erste alarmierende Symptom
- Retrograde Amnesie mit zeitlichem Gradienten
- Störungen im Sprachfluss & Reduktion des Vokabulars
- Unsicherheiten in der Feinmotorik
- Abnahme der alltäglichen Aktivitäten
- Verhaltensauffälligkeiten (Wut- & Gewaltausbrüche)

[→] Fremdanamnese wichtig!

7 Warnzeichen formuliert, die auf eine beginnende Alzheimersche Krankheit hinweisen können:

- 1. Der Erkrankte wiederholt immer wieder die gleiche Frage.
- 2. Der Erkrankte erzählt immer wieder die gleiche kurze Geschichte.
- Der Erkrankte weiß nicht mehr, wie bestimmte alltägliche Verrichtungen wie Kochen, Kartenspiel, Handhabung der TV-Fernbedienung funktionieren.
- Der Erkrankte hat den sicheren Umgang mit Geld, Überweisungen, Rechnungen und ähnlichem verloren.
- Der Erkrankte findet viele Gegenstände nicht mehr oder er legt sie an ungewöhnliche Plätze (unabsichtliches Verstecken) und verdächtigt andere Personen, den vermissten Gegenstand weggenommen zu haben.
- 6. Der Erkrankte vernachlässigt anhaltend sein Äußeres, bestreitet dies aber.
- 7. Der Erkrankte antwortet auf Fragen, indem er die ihm gestellte Frage wiederholt.

Die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; Morris et al 1988) ist ein Screeningsverfahren zur Erfassung kognitiver Defizite bei Personen mit bestehenden bzw. mit Verdacht auf bestehende dementielle Erkrankungen

Vorteile:

- International verbreitet
- Rasch durchzuführen (14 Untertests in der Version CERAD-Plus, Gesamtdauer 40-60 Minuten)
- Differenzierte Erfassung von demenzspezifischen Fähigkeiten
- Rasch auszuwerten (kostenloser Zugang zur automatisierten, computergestützten Auswertung per Internet)
- Differenzierte Normierung in Bezug auf Alter, Bildungsgrad & Geschlecht vorhanden

Verbale Flüssigkeit

Erfasstes Konstrukt: Sprachflüssigkeit

Aufgabenbeschreibung: Die Probanden werden aufgefordert innerhalb einer Minute

möglichst viele Begriffe aufzuzählen, die in die Kategorie "Tiere"

gehören.

Boston Naming Test

Erfasstes Konstrukt: visuelle Wahrnehmung, Wortfindung

Aufgabenbeschreibung: Sukzessive Präsentation von 15 Abbildungen auf denen alltägliche

Gegenstände zu sehen sind, jene sollen von den Probanden richtig

benannt werden.

Nachteil: tw. Ausdrücke im deutschen Sprachraum nicht so geläufig (z.B. Kanu)

Mini Mental Status

Erfasstes Konstrukt: Allgemeines kognitives Funktionsniveau Aufgabenbeschreibung:

22 kurze Fragen und Aufgaben (z.B. Frage nach dem Datum;

Buchstabieren von Wörtern, Schreiben eines Satzes)

33

250

Wortliste Lernen

Erfasstes Konstrukt: Fähigkeit, neue und nicht assoziierte verbale Informationen zu lernen Aufgabenbeschreibung: Sukzessive Präsentation von Kärtchen mit gedruckten Wörtern, welche

die Probanden zunächst laut vorlesen und unmittelbar nachher frei aus dem Gedächtnis abrufen

(3 Durchgänge).

Figuren Abzeichnen

Erfasstes Konstrukt: visuokonstruktive Fähigkeiten

Aufgabenbeschreibung: Die Probanden sollen vier auf separaten Blättern abgebildete Figuren

möglichst genau unterhalb abzeichnen (Kreis, Rhombus, Rechtecke,

Würfel).

Wortliste Abrufen

Erfasstes Konstrukt: sprachliches Gedächtnis

Aufgabenbeschreibung: Erneute freie Erinnerung der 10 Wörter aus der vorhergehenden

Aufgabe "Wortliste Lernen".

Nachteil: Fehlen eines fixen Zeitrahmens zwischen "Wortliste Lernen" und

"Wortliste Abrufen".



Wortliste Wiedererkennen

Erfasstes Konstrukt: Sprachliches Gedächtnis - Wiedererkennen

Aufgabenbeschreibung: Unterscheidung von 10 präsentierten Wörtern aus der Aufgabe

"Wortliste Lernen" von 10 zuvor nicht dargebotenen Wörtern.

Figuren Abrufen

Erfasstes Konstrukt: Visuelles Gedächtnis

Aufgabenbeschreibung: Die Probanden sollen alle in vorherigen Aufgaben dargebotene Figuren

frei aus dem Gedächtnis auf ein Blatt Papier zeichnen.

Trail Making Test A

Erfasstes Konstrukt: Psychomotorische Geschwindigkeit

Aufgabenbeschreibung: Die Probanden sollen so rasch wie möglich mit einem Stift auf einem

Blatt vorgedruckte Zahlen aufsteigend miteinander verbinden.

Nachteil: Defizite in der Sehfähigkeit und der Feinmotorik nehmen Einfluss auf

das Ergebnis.

Trail Making Test B

Erfasstes Konstrukt: Kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeitsteilung

Aufgabenbeschreibung: So rasch wie möglich abwechselnd auf einem Blatt vorgedruckte Zahlen

(aufsteigend) und Buchstaben (alphabetisch) verbinden.

Nachteil: Defizite in der Sehfähigkeit und der Feinmotorik nehmen Einfluss auf

das Ergebnis. Zur Auswertung sollte immer die Variable "Index B/A"

herangezogen werden, hierdurch wird ein Einfluss der Reaktionsgeschwindigkeit auf das Ergebnis in der Flexibilität

ausgeschlossen.

Phonematische Flüssigkeit

Erfasstes Konstrukt: Sprachliche Flüssigkeit

Aufgabenbeschreibung: Die Probanden sollen innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter

nennen, die mit dem Anfangsbuchstaben "S" beginnen. Alle Wortarten

sind erlaubt, nur nicht Eigennamen oder Stammergänzungen/-

änderungen.

"Erfolgreiches Altern"

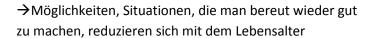
Nach Havighurst & Kollegen (1968): Zufriedenheit mit dem gegenwärtigen & vergangenen Leben

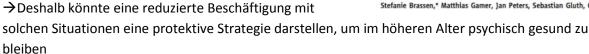
- →Stresstheoretische Konzeptionen: Erfolgreiches Altern besteht in gelungenem Umgang mit einem alterscharakteristischen System von Stressoren
- → Adaptionsüberlegungen: Altern stellt einen komplexen Adaptionsprozess an altersassoziierte Veränderungen dar & insofern kann erfolgreiches Altern auch als Adaption oder Anpassung an Entwicklungen & Veränderungen über die Lebensspanne konzeptualisiert werden

Baltes: Erfolgreiches Altern als geglückte Anpassung an die biologische, soziale & psychologische Situation des älteren Menschen

Studie: Brassen et al (2012)

Hintergrund: Erfolgreiches Altern als adaptive Bewältigung von emotionalen Erlebnissen, wie z.B. etwas zu bereuen





Hadern als Merkmal von nicht erfolgreichem Altern

Fragestellung: Unterschieden sich junge gesunde Erwachsene & "erfolgreich" gealterte Menschen (>60) in ihrer neuronalen Antwort auf das Gefühl, etwas zu bereuen & beeinflusst ihre Verarbeitung von Reue das Verhalten?

Methode:

In den 8 Holzkisten sei Gold, nur in einer sei ein Teufel

Du kannst so viele Kisten öffnen wie du möchtest, sobald aber due Teufelkiste geöffnet ist hast du alles verloren

Wenn ich Abbreche bekomme ich die Rückmeldung wo der Teufel gekommen wäre

Möglichkeit: Teufel kommt sofort (super!) oder Teufel kommt erst in 3 Kisten (Reue, ich ärgere mich)



Don't Look Back in Anger! Responsiveness to Missed Chances in Successful and Nonsuccessful Aging

Stefanie Brassen,* Matthias Gamer, Jan Peters, Sebastian Gluth, Christian Büchel

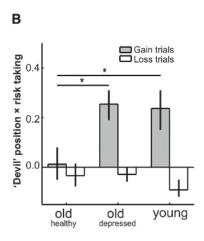
open → 'devil' unpacked → gain = 0 stop → collect → gain = 3 missed chance = 0 → 'optimal' $stop \rightarrow collect \rightarrow gain = 3$ missed chance = 3 → 'non-optimal'

Ergebnisse: Alte Gesunde vs. Alte Depressive

Interaktion: Wo war der Teufel und Eingegangenes Risiko

Alte Gesunde: Kein Unterschied. Egal wie viel sie verlieren oder gewinnen, ihr Verhalten ist immer gleich, sie gehen immer ein gleich hohes Risiko ein

Alte Depressive: Umso risikoreicher, je niedriger ihr nicht- optimaler Gewinn vorher war (gehen ein größeres Risiko ein je höher die Reue ist)

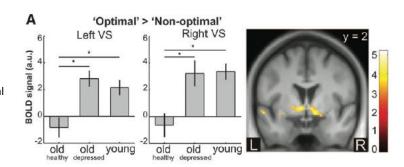


Unterschied im ventralen Striatum

Depressive haben eine hohe Aktivierung im ventralen Striatum

Bei den gesunden Alten kein Unterschied zwischen optimal und nicht optimal → beides ist eine Belohnung

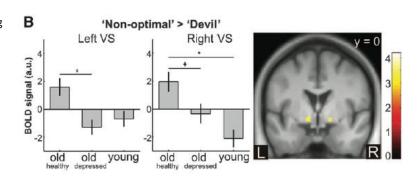
Depressive Alte verarbeiten nicht optimalen Gewinn nicht als Belohnung



Gesunde Alte verarbeiten den nicht optimalen Durchgang gegenüber der Teufelbedingung mit einer höheren Aktivierung im ventralen Striatum

Nicht optimaler Gewinn wird stärker als Belohnung verarbeitet wie der Verlust

Alte Kranke und Junge Kranke machen das nicht: Reue und Bedauern darüber, dass ich mehr hätte gewinnen können, wird stärker verarbeitet und als größerer Verlust gesehen



Fazit: Alte Gesunde gehen gelassener mit Verlust um. Depressive Alte bereuen stärker und versuchen Dinge noch zu ändern. Sie bewältigen nicht adaptiv

→NACHLESEN

Neuronale Grundlagen "normaler" und gestörter psychischer Funktionen

Posttraumatische Belastungsstörung

Posttraumatische Belastungsreaktion

Einmaliges Trauma (Single Trauma) vs. Chronische Traumatisierung

Menschen mit einer Belastungsreaktion haben extreme Ereignisse erlebt, die außerhalb der üblichen menschlichen Erfahrung liegen und für jeden stark belasten sind.

Sie reagieren auf dieses Erlebnis mit intensiver Furcht, Hilfslosigkeit oder Schrecken

Die Belastungsreaktion ist eine Folgereaktion auf traumatische Ereignisse und wird je nach Dauer der auftretenden körperlichen & emotionalen Reaktionen unterschiedlich benannt.

Diagnosekriterien nach DSM- IV

- A. Trauma
- B. Wiedererleben
- C. Vermeidung
- D. Erhöhtes Erregungsniveau
- E. Dauer der Symptome: > 1 Monat
 - a. Akut: < 3 Monate; chronisch: > 3 Monate
- F. Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen

Kriterium A: Trauma

- Aus dem Griechischen: Verletzung, Wunde, seelische Erschütterung
- Medizin, Chirurgie: Durch äußere Gewalt entstandene Verletzung
- Psychologie: Direktes persönliches Erleben einer Situation, die mit dem Tod oder der Androhung des Todes, einer schweren Verletzung oder Bedrohung der körperlichen Unversehrtheit einer anderen Person zu tun hat
- Das Miterleben eines unerwarteten oder gewaltsamen Todes, schweren Leids
- oder Androhung des Todes einer nahestehenden Person

A1: Person erlebte, beobachtete oder war mit einem oder mehreren Ereignissen konfrontiert, die tatsächlichen oder drohenden Tod oder ernsthafte Verletzung oder eine Gefahr der körperlichen Unversehrtheit der eigenen Person oder anderen Personen beinhalteten.

A2: Reaktion umfasste intensive Furcht, Hilfslosigkeit oder Entsetzen

A1 und A2 müssen gemeinsam erfüllt sein, nur dann ist die Diagnose zu stellen

Beispiele:

- Erleben von körperlicher Gewalt gegen die eigene Person
- Direktes Beobachten von körperlicher Gewalt gegen eine andere Person
- Unfall
- Naturkatastrophen
- Großschadensereignisse
- Kriegerlebnisse
- Entführung, Geiselnahme

Kriterium B: Wiedererleben

- Kann Bilder, Gedanken & Wahrnehmungen umfassen
- Wiederkehrende, belastende Träume von dem Ereignis
- Kann durch Handeln oder Fühlen geprägt sein, als ob das traumatische Ereignis wiederkehrt
- Intensive und psychische Belastung bei der Konfrontation mit inneren oder äußeren Reizen, die einen Aspekt des Traumas symbolisieren
- Körperliche Reaktionen bei der Konfrontation mit solchen Hinweisreizen

Kriterium C: Vermeidung

- Bewusste Vermeidung von Gedanken oder Gefühlen, die eine Erinnerung an das erlebte Trauma auslösen oder von Situationen, die an das erlebte Trauma erinnern
- Unfähigkeit, wichtige Aspekte des Traumas zu erinnern
- Vermindertes Interesse
- Gefühl der Losgelöstheit oder Entfremdung von anderen
- Eingeschränkte Bandbreite des Affekts
- Gefühl einer eingeschränkten Zukunft

Kriterium D: Erhöhtes Erregungsniveau

- Schlafstörungen
- Erhöhte Reizbarkeit und Wutausbrüche
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Übertriebene Schreckhaftigkeit
- Übermäßige Wachsamkeit

Kriterium E

• Dauer der Störung länger als 1 Monat

Kriterium F

• Störung verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen

Zusätzliche Einteilung:

- Akut: Dauer der Symptome < 3Monate
- Chronisch: Dauer der Symptome >3 Monate
- Mit verzögertem Beginn: Mind. 6 Monate zwischen dem traumatischen Ereignis und dem Beginn der Symptomatik

Ätiologische Modelle

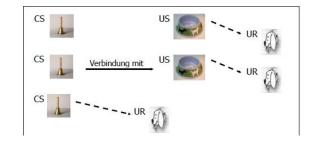
Zwei- Faktoren- Theorie (Mowrer)

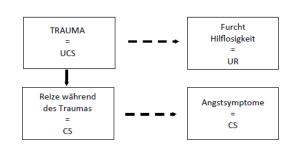
1.Faktor (Entstehung)/ Kritik:

- Angst durch klassische Konditionierung erworben
- nicht direkt auf Zwangsproblematik übertragbar
- (konkrete) traumatische Erfahrung zumeist nicht vorhanden
- relevante Emotionen Unruhe & Anspannung (statt Angst)

2. Faktor: Aufrechterhaltung, durchaus plausibel/anwendbar:

- Durchführung des Rituals → sofortige Erleichterung (kurzfristig!) → negative Verstärkung
- bei Zwangsstörungen: aktives/ operantes Vermeidungsverhalten
- →via Zwangshandlung (z.B. Hände desinfizieren) wird ein befürchtetes Ereignis vorgebeugt





Prinzip der klassischen Konditionierung

- Traumatisches Ereignis + neutrale Reize
- Neutrale Reize lösen später (losgelöst vom Trauma) die gleiche Reaktion aus wie das Trauma
- Kopplung neutraler Reize an Reaktion aus Trauma
- Konditionierte Angstreaktion auf neutrale Reize
- Die Stärke der UCS- CS Assoziation wird durch die individuelle Bewertung des UCS beeinflusst
- Kritik

- Nur wenige Patienten erinnern sich an ein traumatisches Ereignis
- Versuche zur klassischen Konditionierung phobischer Ängste scheitern
- Äquipotenzialität, d.h. gleich wahrscheinliche Angstauslösung von Reizen,
 nicht gegeben → bestimmte Reiz-Reaktionskonstellationen leichter gelernt als andere
- Nicht geeignet um das Wiedererleben zu erklären
- O Warum entwickelt nicht jeder bei einem bestimmten Trauma eine PTSD?

Netzwerktheorie (Foa & Kozak)

- (1986): Informationstheoretische und kognitive Aspekte in Theorie von Mowrer eingebunden
- Zentrale Bestandteile:
 - o Wahrgenommene Bedrohung durch traumabezogene Reize
 - o Frühere Sicherheitsüberzeugungen
 - Netzwerk aus Furchtstrukturen im Gedächtnis
- Furchtnetzwerk beinhaltet Infos über
 - Die furchtrelevante Situation
 - o Verbale, physiologische und behaviorale Reaktion
 - o Die individuelle Bedeutung des Reizes und der Reaktion
 - → Die Infos sind als Vorstellungsbilder in einem propositionalen Netzwerk abgespeichert

Durch Prozesse der Konditionierung wird Netzwerk kontinuierlich erweitert → Schnelle Verfügbarkeit von diesen Infos → Erhöhte Sensitivität & Aufmerksamkeit für die in der Furchtstruktur gespeicherten Elemente → Wahrnehmung eigentlich ungefährlicher Reize als potentielle Bedrohung

Kritik: Kann nicht die einzelnen Symptome der PTSD erklären

Integratives Modell der chronischen PTSD (Ehlers & Clark 1999)

- 1. Kognitive Verarbeitung während des Traumas
- Beeinflusst Interpretation und Trauma-Gedächtnis
- "sich-aufgeben" (während Trauma-Erlebnis) sagt chronische PTB voraus
- Definition: Wahrgenommener Verlust jeglicher Autonomie
 - Führt zu: Interpretation des Traumas als Beleg einer negativen Sicht ihrer Person ("ich bin wertlos")
 - Wichtig: Qualität bei Infoverarbeitung bei Enkodierung (Wahrheitsgehalt, selbstbezogene Verarbeitung)
- 2. Trauma Interpretation und/oder Konsequenzen
- PTB-Patienten sind nicht in der Lage Trauma als zeitbegrenztes Ereignis, ohne negative Auswirkungen zu sehen
- Negative Interpretation von :
 - > Trauma-Erlebnis
 - Auch von Folgen (Symptome, Reaktionen anderer, körperliche, berufliche, finanzielle Konsequenzen)
 -> gegenwärtige Bedrohung (extern oder intern)

- 3. Art des Trauma-Gedächtnisses
- Willentliche Erinnerung des Traumas fällt schwer
- Stattdessen: ungewolltes Wiedererleben

3 Annahmen über Trauma-Enkodierung und Abspeicherung (als Erklärung für diese Erinnerungsmuster)

- a) Ungenügende Verarbeitung und Einbettung in autobiographisches Gedächtnis
 Kann durch fehelenden zeitlichen Kontext durch ähnliche Reize leicht ausgelöst werden
- b) Starke Reiz-Reiz und Reiz-Reaktion Assoziationen -> Reiz hat hohen Infogehalt da er Trauma vorhersagt; auslösende Reize sind nicht bewusst, erschwert Abgrenzung zur Realität
- c) Starkes Priming für Reize des Trauma-Erlebnisses (niedrigere Wahrnehmungsschwelle); keine gute Trennung zu anderen Reizen -> ähnliche Reize werden als die Selben wahrgenommen
- 4. Dysfunktionale Verhaltensweisen und kognitive Verarbeitungsstile
- Bei Bedrohung/Symptomen sind Kontrollstrategien dysfunktional; erhalten PTB über mindestens einen Mechanismus aufrecht
 - 1 Erzeugen von PTB Symptomen

Durch Gedankenunterdrückung; manche Kontrollmechanismen

2 Verhinderung von Veränderung negativer Interpretation

Sicherheitsverhalten verhindert Überprüfung von Sicherheit ohne dieses Zwangsverhalten

3 Verhindern Verarbeitung

Kognitive Vermeidung verhindert Verarbeitung, Überprüfung dysfunktionaler Annahmen

Vermeidung von Reizen/Grübeln verhindert Veränderung problematischer Interpretationen

- Wichtig: Zustand des Individuums vor dem Trauma
- Kriterien: Ist das Trauma willentlich passiert (Vergewaltigung vs. Naturkatastrophe), Erlebe ich es alleine oder mit jemandem

Risikofaktoren: Weibliches Geschlecht, frühere Angststörungen & Depressionen, frühere traumatische Erfahrungen, niedrige Intelligenz, Persönlichkeitsfaktoren wie Neurotizismus, Dauer & Vorhersehbarkeit des Traumas, Reaktion wichtiger Bezugspersonen, Überzeugung (zum Selbstwert, Schuld), Neuroanatomie

Hypothese: Erinnerungen an das traumatische Ereignis werden "datenbezogen" und nicht "konzeptbezogen" verarbeitet

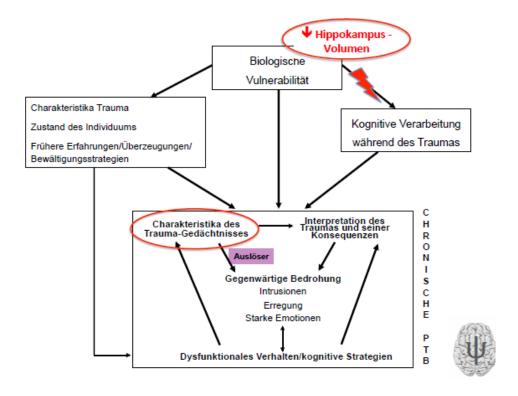
Konsequenz: fragmentierter, desorganisierter Abruf von traumatischen Erinnerungen

Beispiel: Schrank, in den Blätter einfach hineingestopft wurden oder ordentlich abgeheftet wurden

Neurobiologie des Trauma- Gedächtnis

Speicherung der Eindrücke durch eine Enkodierung der affektiven Aspekte von Angst, Panik und Horror über die Amygdala, getrennt von einer kontextuellen Spezifizierung im Hippocampus & einer autobiografischen Einordnung im präfrontalen Kortex

→ Stattdessen kommt es durch klassische Konditionierung zu einem abnormen neuronalen Traumaerinnerungsnetzwerk



Gedächtnisprozesse bei der PTSD: Deklaratives Gedächtnis

Bremner and colleages (2000):Stress führt zu einer erhöhten Ausschüttung von Hormonen (Cortisol), die eine toxische Wirkung haben können im Sinne einer Schädigung von Hippocampuszellen

Stress und Hippocampus

- Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass akuter Stress
 - o Zu einer Unterdrückung der Neurogenese im Hippocampus
 - o Zu einer hippocampalen Atrophie führt

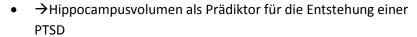
PTSD und der Hippocampus

- Volumen des Hippocampus im Mittel und im rechten Hippocampus haben PTSD Patienten ein geringeres Volumen im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Frage: Verringertes Volumen durch PTSD oder PTSD durch verringertes Volumen
- Kontrollgruppe sollte eigentlich aus Veteranen ohne PTSD bestehen. Eventuelle schrumpft Volumen durch Einsatz im Krieg?

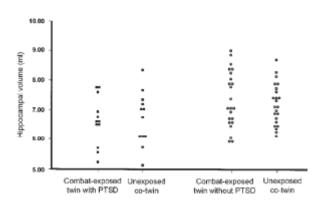
Mögliche Konsequenz der Hippocampusschädigung: Fakten über das traumatische Ereignis können aufgrund der Schädigung nicht oder nur unzureichend abgerufen werden

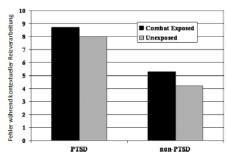
Studie: Hippocampale Schädigung (Gilbertson et al 2007)

- Hippocampusvolumen als Risikofaktor für die Entwicklung einer PTSD?
- Zwillingspaare: Einer ist Veteran (hat ein traumatisches Erlebnis erlebt), der andere nicht
- Hippocampusvolumen unterscheidet sich zwischen den Zwillingspaaren nicht
- Zwilllingspartner, derer die im Krieg waren und ein Trauma erlebt haben, haben ebenfalls einen kleinen Hippocampus, auch wenn sie kein Trauma erlebt haben



- Durch Hippocampusvolumen des einen Zwillings kann Stärke der PTSD vorhergesagt werden
- Kontextuelle Reizverarbeitung bei PTSD- Zwilling und seinem Partner deutlich schlechter als bei Zwillingen die keine PTSD haben und deren Partnern





Regression der Testleistung auf Hippokampusvolumen (Kontrolle von IQ und verbalem Gedächtnis): F=6.23, p < .015

Hippocampusvolumen- und funktion nach Remission/ Therapie (Apfel et al 2012)

- Neurogenese des Hippocampus möglich (ist plastisch)
- Volumen steigt bei remittierten Patienten im Vergleich zur chronischen PTSD
- Kein Unterschied mehr zwischen Personen ohne PTSD vs. Remittierte Patienten

Peres et al 2007: Nach der Therapie erhöhte Aktivität im ACC, Hippocampus, Präfrontalen Kortex, Parietalen Kortex im Vergleich zu vor der Therapie

Gedächtnisprozesse bei der PTSD: Konnektivitätsanalyse (Lanius et al 2004):

- Traumaskripte im Scanner vorgelesen
- Linkslaterales Muster ist aktiviert bei der Erinnerung an das Trauma
- → Weniger strukturierte Verarbeitung des Traumas
 - o Linke Seite für emotionale Verarbeitung zuständig
 - PTSD Patienten verarbeiten eher sensorisch- affektiv, weniger strukturiert und auf den autobiografischen Gedächtnis

Neuroanatomie Klassische Konditionierung (Büchel et al 1998)

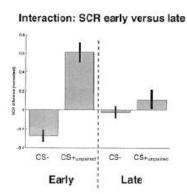
Konditionierung ist bei PTSD Patienten anders als bei gesunden Patienten

- Anteriores Cingulum
- Anteriore Insula: Furchtkonditionierung (Verarbeitung von aversiven Reizen)

Diese beiden Strukturen sind bei der Konditionierung bei Gesunden wichtig!

Amygdala: Verarbeitung von emotionalen Reizen

- Amygdala habituiert bei Gesunden stark (Aktivierung wird im Verlauf schwächer weil der Reiz nicht mehr so eine hohe Salienz hat und vorhersagbar wird)
- Habituation kann man auch an der Hautleitfähigkeit messen →Nimmt ab



Neuroanatomie PTSD Rauch et al 2000

Funktionelle Veränderung der Amygdala bei PTSD Patienten (unabhängig von Konditionierung!)

Selbst in Ruhe eine erhöhte Amygdalaerregung

Anteriores Cingulum nimmt im Volumen deutlich ab

Das ACC & medialer präfrontaler Kortex wichtig dafür, dass Konditionierung der Furcht auch wieder gelöscht wird → Wenn Reiz nie wieder mit aversivem Reiz gepaart wird

Es wird nicht einfach vergessen, sondern neu gelernt, dass der Reiz keine Vorhersagekraft mehr hat für schmerzhaften Reiz

Statt dass neutrale Reize immer mehr zu Sicherheitssignalen werden, funktioniert Extinktion nicht und das Furchtnetzwerk wird aufrechterhalten und erweitert

Volumen im anterioren Cingulum ist korreliert mit der Schwere der PTSD Symptomatik

Je geringer das Volumen des ACC, desto stärker ist die PTSD

Funktionell: PTSD Patienten haben geringere Aktivierung im mPFC

- Schlechtere Hemmung des PFC bei PTSD Patienten
- Dadurch keine Hemmung der limbischen Strukturen
- Und dadurch keine Furchtextinktion
- \rightarrow Reize werden nach wie vor durch Amygdalaerregung als Bedrohung wahrgenommen

Veränderte Konditionierbarkeit bei PTSD

- 1. Ätiologische Modelle der PTSD nehmen an, dass Konditionierungsprozesse bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der PTSD eine wichtige Rolle spielen
- 2. Wenn Patienten mit Reizen konfrontiert werden, die sie an das Trauma erinnern, zeigen sie in solchen Hirnregionen funktionelle Veränderungen, die auch in klassische Konditionierungsprozesse involviert sind

Lernen oder Verlernen?

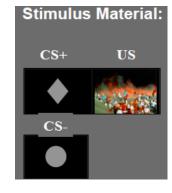
Ist die Akquisition verändert oder die Extinktion?

- Generell erhöhte physiologische Reaktivität (unabhängig davon wie oder was sie lernen)
- Stärkere Akquisition der konditionierten Reaktion
 - o Höhere Hautleitfähigkeit, Herzrate und Muskelaktivität auf CS+ vs. CS-)
- Verzögerte Extinktion
- Erhöhte Kontextkonditionierung
 - Stärkere Schreckreflexreaktion

Konditionierung 2. Ordnung – Subjektive Einschätzung (Wessa et al)

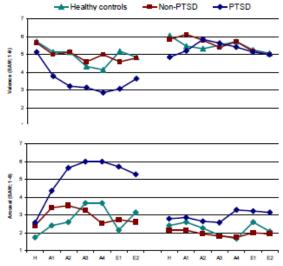
Ehemals konditionierter Reiz wird als unkonditionierter Reiz in einer neuen Konditionierung eingesetzt

- Erinnerung an das Trauma wird mit neutralen Reizen gekoppelt
- Bild des Traumas wird gekoppelt mit neutralen Reizen (Raute)
- Kreis wird ohne das Bild gezeigt
- Valenz: Wie angenehm/unangenehm finde ich den Reiz
- Arousal: Wie erregend/ entspannend finde ich den Reiz



CS+ (links)

- PTSD Patienten werten neutralen Reiz (Raute) deutlich negativer als Gesunde
- →Raute gewinnt für PTSD Patienten eine negative Valenz, da sie vorhersagt, dass als nächstes das Bild kommt



• →In Habituation wird Raute aber neutral bewertet

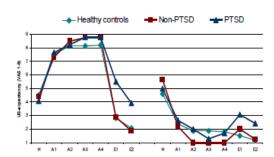
CS- (rechts)

• Für CS- gibt es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Kreis immer neutral)

Konditionierung 2. Ordnung hat bei Gesunden und ohne PTSD nicht funktioniert. Zeigen keinen Unterschied

Wie wahrscheinlich halten sie es, dass nach der Raute/ dem Kreis das Bild kommt?

- In Akquisition fast 100% sicher, dass das Bild kommt
- Extinktion: Kurve fällt weniger schnell ab bei PTSD Patienten als bei Gesunden
- PTSD Patienten erwarteten Reiz noch immer, obwohl sie gelernt haben, dass Reiz nicht mehr kommt
- Bei CS- überschätzen PTSD Patienten in der Extinktion die Wahrscheinlichkeit, dass konditionierter Reiz kommt
- PTSD Patienten sind immer auf der Hut und sich nicht sicher



→PTSD Patienten weisen Unterschiede im Lernen und Verlernen auf!

Lernen →Unterschiede in der Amygdala

Verlernen →PFC gelingt es nicht limbische Systeme zu hemmen

Zwangsstörungen

ICD-10 Kriterien der Zwangsstörung

- A. Mind. 2 Wochen an den meisten Tagen Zwangsgedanken oder Zwangshandlungen
- B. Sind quälend oder stören die normale Aktivität
- **C.** Gegen mind. Einen Zwangsgedanken oder eine Zwangshandlung muss noch Widerstand geleistet werden
- **D.** Zwangsgedanken- oder Handlungen dürfen nicht angenehm sein und müssen als übertrieben verstanden werden
- E. Gedanken, Vorstellungen, Impulse müssen sich in unangenehmer Weise wiederholen

Auch bei der Zwangsstörung gibt es Intrusionen, die dafür verantwortlich sind, dass die Patienten Symptome entwickeln

Zwänge als Vermeidung: Ängste werden aufrechterhalten, da Zwängen nachgegangen wird

Zwangsgedanken

- Ideen, Vorstellungen oder Impulse, die den Patienten immer wieder stereotyp beschäftigen
- Sind quälend, weil sie gewalttätigen Inhalts oder obszön sind, oder weil sie als sinnlos erlebt werden
- Erfolglos versucht die Person Widerstand zu leisten

Zwangshandlungen

- Zwangshandlungen als Vorbeugung gegen ein objektiv unwahrscheinliches Ereignis, das Schaden bringen oder bei dem sie selbst Unheil anrichten könnten
- Werden oftmals vom Patienten selbst als sinnlos & ineffektiv erlebt
- Typische Inhalte
 - Kontrolle
 - Waschen
 - o Einhalten von Ordnung & Symmetrie

Epidemiologie

Lebenszeitprävalenz: 2,5-3,3 %

4. Häufigste psychische Erkrankung

Ersterkrankungsalter: Bimodale Verteilung mit einem 1. Gipfel zwischen 12-14 Jahren & einem 2. Gipfel zwischen 20-22 Jahren

Geschlechtsverteilung: Früher Beginn 2:1 bis 3:2 (M:F), Beginn im Erwachsenenalter 1:1

Zentrale Merkmale von Zwängen

- Vermeidung
 - Von Objekten oder Situationen, die Zwangsgedanken auslösen können
- Aufdringliche Kognitionen
 - Zwanghafte Gedanken, Vorstellungen, Impulse
- Bewertungen
 - Des Vorkommens & des Inhalt der aufdringlichen Kognitionen aus der Perspektive eines übersteigerten Verantwortungsgefühls
- Neutralisierung
 - o Zwanghafte Verhaltensweisen & Gedankenrituale
 - o Versuche, die unerwünschten Kognitionen zu unterdrücken
- Unbehagen
 - o Angst & Depression

Kognitiv- behaviorales Modell der Zwangsstörung (nach Salkovskis et al 1999)

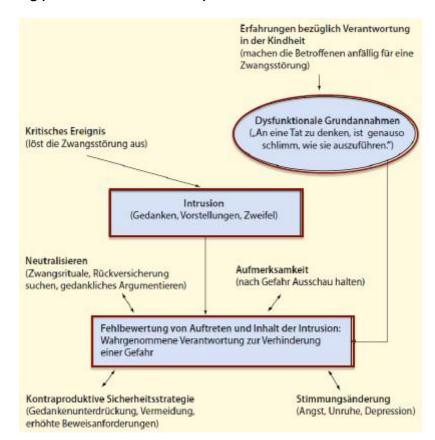
Übergeordnete Erfahrungen in der Kindheit: Schemata und dysfunktionale Grundannahmen

Begünstigen wie bestimmte Gedanken bewertet werden

→Intrusionen werden als wahrscheinlicher wahrgenommen als Gesunde sie wahrnehmen würden

Fehlbewertung von Auftreten & Inhalt der Intrusion

- Neutralisieren
- Aufmerksamkeit
- Kontraproduktive
 Sicherheitsstrategien
- Stimmungsänderungen



Kognitive Verzerrung bei Zwangspatienten

- Überverantwortlichkeit
- Perfektionismus
- Gefahrenüberschätzung
- Kontrolle von Gedanken
- Wichtigkeit von Gedanken
- Intoleranz gegenüber Unsicherheit

Einfluss auf etwas bedeutet Verantwortung für etwas
Makellosigkeit bestimmt den Wert von Objekten
Ein Schnitt kann eine Blutvergiftung hervorrufen
An eine Tat zu denken ist so schlimm wie sie zu machen
Wenn ich diesen Gedanken habe, dann will ich es auch
Ich muss immer über die Konsequenzen bescheid wissen

Neurobiologie der Zwangsstörung

Genetik

-> hier besonders interessant weil: **Phenotyp** (das was man beobachten kann, gesamtes beobachtbares Bild, z.B. verhalten)schwer genetische Grundlagen zu entdecken -> **Endophenotyp** (weniger komplexe Merkmale, Runterbrechen auf einzelne Merkmale z.B. genetische Grundlage von Wahngedanken statt der kompletten Schizophrenie)

Zwillings-, Familienstudien

- Konkordanzraten von Zwangssymptomen bei monozygoten Zwillingspaaren (80%; 87%)
- bei dizygoten (50%; 47%)
- erhöhte Prävalenzraten von Zwangssymptomen bei Erstgrad-Angehörigen von Zwangspatienten

=> bestimmte funktionelle sowie strukturelle Veränderung können genetisch vererbt werden; Muster der Gehirnaktivierung ist bei bestimmten Aufgaben auch genetisch bestimmt; erhöhtes Risiko Störung zu entwickeln

Problem: Vulnerabilität oder Resilienz festzustellen, je nach dem in welchem Alter wir Person testen, können wir darüber keine Aussagen machen (können Störung ja noch entwickeln)

<u>Pathophysiologie</u>

- aktuelle Modelle betonen Rolle kortiko-striato-thalamo-kortikale (CSTC) Regelkreis
- Alexander et al (1990) etablierten dieses Modell von multiplen & parallel organisierten CSTC-Regelkreisen
- Regelkreise werden letztlich durch reziproke Projektionsbahnen vom Thalamus zu den präfrontalen Kortexarealen, wo sie ursprünglich beginnen, geschlossen

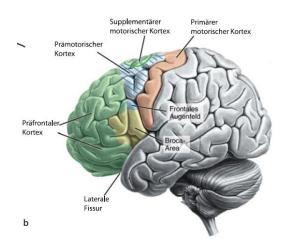
Beteiligte Areale und ihre Funktionen

Wichtig: Präfrontaler Kortex

 Planung, Organisation, Kontrolle und Überprüfung komplexer Aufgaben

Dysfunktion des präfrontalen Kortex:

- Desorganisation
- Inflexibilität, Stereotypie (kann mich nicht mehr flexibel an Situationen anpassen)
- Perseveration



Dorsolateraler präfrontaler Kortex:

• Lernen und Gedächtnisprozesse, Planung und andere exekutive Funktionen

Ventraler präfrontaler Kortex:

- Posteromediale orbitofrontale Kortex
 - o Teil des paralimbischen Systems, wichtie Rolle bei Affektregulation und Motivation
- Anteriolaterale orbitofrontaler Kortex
 - o Inhibition & Regulation von Sozialverhalten

Paralimbische System:

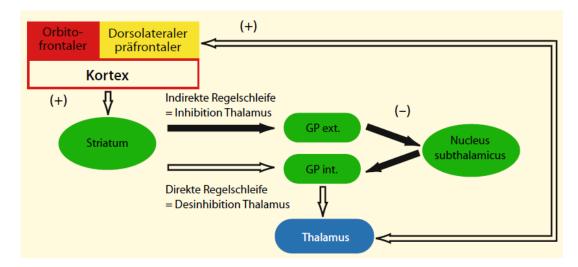
- Posteromedialer orbitofrontaler Kortex
- Gyrus cinguli
- Anteriorer temporaler Kortex
- Parahippocampaler Kortex
- Inselregion (gestörte Affektreaktion, Verarbeitung von Körperregionen)
- Striatum
 - o Den Nucleus caudatus
 - Das Putamen
 - o Den Nucleus accumbens
 - Wichtige Funktion bei kognitiven, emotionalen und motivationalen Prozessen

Informationen über Außenwelt, innere emotionale Zustände: Ermöglicht Bewertungsprozesse

Thalamus: als Schaltstation für sensorische Infos (gelangen in Bewusstsein je nachdem wie stark er diese Infos durchlässt; kommen sie vielleicht gar nicht ins Bewusstsein?)

CSTC-Regelkreis

Schaubild (Annahme bei Gesunden)



→ Direkte und indirekte Schleife befinden sich im Gleichgewicht

Ungleichgewicht zwischen direkten & indirekten Regelkreisen zugunsten des direkten Systems → führt zu Disinhibition des Thalamus

→ Direkte CSTC- Regelschleifen erhalten nicht mehr ausreichend hemmendes Feedback → Hochregulation der kortikothalamischen Verbindung

Direkte (positive Rückmeldung) und indirekter (negative Rückmeldung, Hemmend)Regelkreis -> sind parallel geschaltet (Balance zwischen erregenden und hemmenden Effekten; beide Schleifen werden über unterschiedliche Neurotransmitter vermittelt; feile sind gleich stark – richtiger Zuschuss von Infos ist ausgeglichen)

Ungleichgewicht zwischen direkter und indirekter Schleife (unterschiedliche dicke der Pfeile)

- Ungleichgewicht sorgt dafür dass **Thalamus** ungleich reguliert wird
- Übergewicht des direkten Weges -> Thalamus wird desinhibiert (Hemmung ist nicht ausreichend/abgeschwächt)
- -> Veränderung ist stärker beim Thalamus als beim Striatum (Vergleich: Chorea Huntington)
- -> Folge: Verbindung/Rückkopplung zwischen Thalamus und Kortex ist erhöht

Dysfunktionen und impliziertes Lernen

- Intrusionen = Ergebnis eines fehlerhaften Filterprozesses im Thalamus, durch Störung der CSTC-Regelschleife -> Zwangspatienten haben im Vergleich mehr Intrusionen
- Infos die normalerweise über das kortiko-striatale System implizit (unbewusst) verarbeitet werden, gelangen wegen Dysfunktion des Striatum in das System der expliziten Informationsverarbeitung
- Theorie könnte erklären, warum Intrusionen so lange persistieren können (durch Bewertung, da sie ins Bewusstsein gelangen – Eintritt ins externe Verarbeitungssystems)
- → häufiges Problem ist Bewertung dieser Intrusionen als krankhaft

Repetitives Verhalten zur Modulation der Überaktivität

- Zwangsrituale könnten adaptive wenn auch ineffiziente Möglichkeit zur Aktivierung kortiko-striato-thalamischer Regelkreise verstanden werden, um damit letztlich unkontrolliert stimulierte kortiko-thalamische Regelkreise zu unterdrücken
- Modell könnte auch erklären, warum Zusammenspiel zwischen Zwangsgedanken und Zwangsritualen für die Patienten so unüberwindlich erscheint
- => Zusammenspiel von Zwangsgedanken und -handlung => durch dieses Modell und Prozesse der Konditionierung gut für Patienten erklärbar (negative Verstärkungsprozesse)

Morphologische Untersuchungen

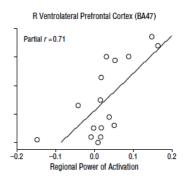
Befunde aus der Bildgebung I

- -> Zwangspatienten sind sehr inhomogene Gruppe (deshalb unterschiedliche Befunde)
 - Heterogene Befunde, jedoch insg. Normale Gesamthirn- & Ventrikelvolumina bei Zwang
 - Volumenreduktion auf Kortexebene
 - Volumenvergrößerung auf dem subkortikalen Niveau
 - Korrelation der interregionalen Auffälligkeiten = global gestörtes kortikal- subkortikales
 System
 - Abhängig von Alter und Krankheitsdauer strukturelle Veränderungen im Striatum = Ausdruck einer anhaltenden striatalen Dysfunktion?
 - Trotz Heterogenität: Klare Hinweise für detektierbare Veränderungen in wesentlichen Strukturen der CSTC- Schleife
 - Gründe für Heterogenität: Psychopharmaka Behandlung bleibt häufig unberücksichtigt; Abbrüche werden oft nicht berücksichtigt

Befunde aus der Bildgebung II – Mataix-Coles et al. 2004

Studie Mataix- Coles et al 2004

- Instruktion: Stellen sie sich vor sie kommen mit etwas in Kontakt... sie können sich danach nicht die Hände waschen (sollen sich in Situation hinein versetzten); wichtig: keine Reaktionsverhinderung!
- Angsteinschätzung: wie ängstlich fühlen sie sich im Augenblick? (Skala 0-8)
- Angstreaktion bei allgemeinen Bildern größer, spezifische Reize lösen weniger Angst aus, lösen aber
 z.B. bei Angstpatienten einen signifikant höhere Reaktion als bei Kontrollgruppe aus
- Bilder: Patienten > Kontrolle (im Hinblick auf Aktivierung); PFC, limbischen Strukturen, Striatum
- Je stärker Patienten Symptome berichten, desto höher ist Aktivierung (starke Korrelation zwischen Symptomatik und Strukturen des Regelkreises)
- Ergebnisse
 - o erhöhtes Volumen im Striatum
 - geringeres Volumen im OFC,ACC
 - Ungleichgewicht der Strukturen
 - Korrelation zwischen ventrolateraler pr\u00e4frontaler
 Aktivierung w\u00e4hrend Symptomprovokation und den Subskalen-Scores Waschzwang



Hohagen et al 2004

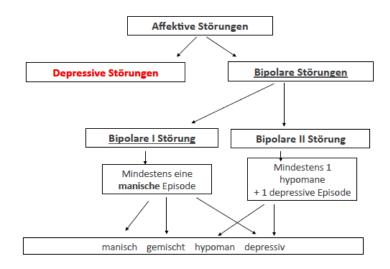
- 41 Originalarbeiten mit N=1409 Zwangspatienten
- Konsistent auffällige Befunde für die folgenden neuropsychologischen Bereiche
 - Visuo- konstruktive Funktionen (Visuelles Gedächtnis)
 - Kognitive Flexibilität (set-shifting)
 - o Verbale und non- verbale Fluiditätsleistungen
 - o Problemlösefähigkeit

Affektive Störungen

Episode Major Depression

Kriterium A

 Aus einer Auswahl von 9 Symptomen müssen mind. 5 in denselben 2 Wochen vorliegen:



1 (oder 2) der "Muss- Symptome": Subjektiv oder von anderen beobachtet und 2 Wochen lang an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages

- 1. Depressive Verstimmung (kann bei Kindern & Jugendlichen auch reizbare Verstimmung sein)
- 2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten

Plus 3 oder 4 "Kann- Symptome":

- 3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme; oder verminderter oder gesteigerter Appetit
- 4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
- 5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (nicht subjektiv)
- 6. Müdigkeit oder Energieverlust
- 7. Gefühle von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
- 8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren
- 9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidvorstellungen, tatsächlicher Suizid

Kriterium B

Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode

Kriterium C

Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigung

Kriterium D

Die Symptome gehen nicht auf die direkt körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück

Kriterium E

Die Symptome sind nicht besser durch einfache Trauer zu erklären

Epidemiologie

- Punktprävalenz: Frauen 5-9%, Männer 2-3%
- Lebenszeitprävalenz: Frauen 10-25%, Männer 5-12%
- Kann in jedem Alter beginnen
- Durchschnittliches Erkrankungsalter: Mitte 20
- Vorrücken des Ersterkrankungsalters in den letzten Jahrzehnten
- Bei Erwachsenen höchste Rate in der Altersgruppe zwischen 25-44

Neurobiologie der Depression

Metaanalyse Dina et al

- Welche Regionen sind von der Aktivität her verändert?
- Reduzierte Aktivierung bei unipolarer Depression: mPFC, Striatum, visueller Cortex, Insula
- Erhöhte Aktivierung bei unipolarer Depression: Parahippocampaler Gyrus (limbisches System), temporaler Bereich (erhöhte Perspektivenübernahme/ Empathie)

Ätiologiemodelle

Verstärkerverlusttheorie von Lewinsohn (1974):

- Wurzel: Operante Lerntheorie
- Geringe Rate verhaltenskontingenter Verstärkung → Depression
- Nehmen geringere Verstärkung wahr oder bekommen nur verringerte Verstärker
- Subjektiver Verstärkerverlust → Durch Rückzug dann auch objektiver Verstärkerverlust
- Ein Depressiver steht sozial unter Löschungsbedingung

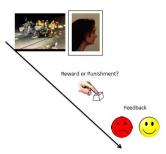
Wichtig ist dabei zu beachten:

- Anzahl der Verstärker
 - o Sind wichtige weggefallen? Verluste?
- Menge der restlichen Verstärker
 - o Gibt es neben den Verlusten noch Befriedigendes?
- Individuelles Verhaltensrepertoire zum Erlangen von Verstärkern
 - o Sozialkompetenz, Fertigkeiten der Emotionsbewältigung

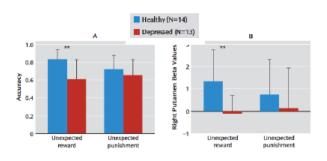
Sensitivität für Belohnung stark abgeschwächt bei MD, Antizipieren Belohnung viel weniger als gesunde Menschen

Robinson et al 2012: Belohnung und unipolare Depression

- Foto einer Szene und Foto eines Gesichts
 - o Ein Foto wurde mit einer schwarzen Linie umrahmt
- Was sagt der umrandete Stimulus vorher? Belohnung oder Bestrafung?
- Dann Feedback: Richtig oder Falsch beurteilt



- Wenn eine Zeit lang richtig geantwortet ändert der Computer die Regel und der Patient muss von neuem die Regel lernen
- Mit was antizipieren die Patienten Belohnung oder Bestrafung und wie verarbeiten sie das?
 - Genauigkeit bei MD nur bei unerwarteter Belohnung im Gegensatz zur Bestrafung reduziert ist
 - o Bei Bestrafung kein Unterschied zu Gesunden
 - Aber bei Belohnung sind Patienten mit MD viel schlechter, können Belohnung nicht vorhersagen
 - Reaktion im Striatum: Signifikanter Unterschied bei erwarteter Belohnung zwischen Kontrollgruppe und Depressiven
 - o KG aktiviert Striatum stärker als Depressive
 - Depressive haben reduzierte Aktivierung im Striatum auf Belohnungsantizipation



McCabe et al 2012: Verarbeitung von Belohnung

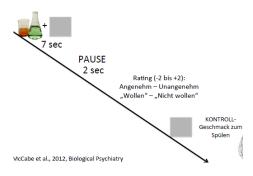
- Risikoprobanden (Positive Familienanamnese für MD) FH+ vs. HyperControl
- Bilder und Geschmack von eher belohnenden oder aversiven Reizen
- 2 Geschmacksarbeiten: Schokolade vs. Faule Erdbeeren
- Plus Bilder von Schokolade oder faulen Erdbeeren
- Entweder beides zusammen dargestellt oder nur Geschmack oder nur Bild
- Nach 7 Sekunden kurze Pause
- Dann Rating: Wie angenehm/unangenehm ist das Bild/ der Geschmack? Und wie stark ist das Verlangen danach?
- Dann Kontrollgeschmack zum Spülen und graues/neutrales Quadrat
- Ergebnisse
 - O Auf Belohnung zeigt sich deutlich reduzierte Aktivierung im mPFC und ACC bei FH+ im Vergleich zu HC
 - Unterschied besonders bei Geschmack, weniger bei Bildern
 - Reduzierte neuronale Antwort im (medialen) orbitofrontalen Cortex bei FH+ bei Belohnung
 - Unterschied besonders bei Geschmack, aber auch bei Bildern
 - Wichtig bei Bewertung der Belohnung, wie salient ist es, weniger sensitiv
 - O Unterschied auf aversive Stimuli: reduzierte Aktivierung bei HC und erhöhte Aktivierung bei FH+ im lateralen orbitofrontalen Cortex und in der Insula
 - Insula stark beteiligt bei Verarbeitung aversiver Stimuli
 - Reaktion auf Bestrafung stärker ausgeprägt bei FH+
- Starke Reaktion auf Bestrafung, schwache Reaktion auf Belohnung

Theorie der gelernten Hilflosigkeit

Ausgangspunkt: Kann man durch Vorkonditionierung auf Schmerzreize den nachfolgenden Lernprozess (Fluchtreaktion) beschleunigen?

- 1. Klassische Konditionierung von Tieren in der Pawlovschen Anordnung
- UCS: Elektrischer Schock → UCR: Angst (Winseln, Bellen)
 CS: Tonsignal gepaart mit UCS → CR

Hilflosigkeit ist der psychologische Zustand, der häufig hervorgerufen wird, wenn Ereignisse unkontrollierbar sind



Experiment Phase 1:

- Gruppe 1: Hunde bekommen elektrische Schocks, können diese aber durch Tastendruck verhindern → Fluchtreaktion
- Gruppe 2: Hunde befinden sich in yoked- Bedingung. Werden wie Gruppe 1 dem Schock ausgesetzt, unabhängig von ihrer eigenen Reaktion. Bekommen also immer dann einen Schock wenn Gruppe 1 nicht antwortet, unabhängig davon ob sie richtig drücken. Ihr Verhalten hat keinen Einfluss auf die Schocks
- Gruppe 3: Bekommt keine Schocks

Experiment Phase 2:

 Alle 3 Gruppen kommen in eine shuttle- Box. Der Hund wird in eine Box gesetzt und bekommt Schock. Er kann dem Schock entgehen, wenn er in die andere Box springt

Ergebnis:

- Gruppe 1 lernt schnell, dass sie durch Sprung in andere Box dem Sprung entgehen
- Gruppe 3 zeigt auch Vermeidungslernen. Springen auch in die 2. Box
- Gruppe 2 lernt nur extrem langsames Fluchtverhalten. Bleiben in der Box sitzen wo sie Schock bekommen und springen erst sehr spät in andere Box.

Individuen zeigen dann depressives Verhalten, wenn sie unkontrollierbare negative Erfahrungen gemacht haben.

Seligman formulierte eine erste Fassung der Theorie der gelernten Hilfslosigkeit:

Individuen zeigen häufig

- Weniger Nahrungsaufnahme
- Gewichtsverlust
- Verminderte sexuelle Aktivität
- Weniger soziale Aktivitäten
- Abnahme des Noradrenalin- Spiegels im Gehirn

Es geht nicht nur um tatsächlichen Kontrollverlust, sondern auch um die Wahrnehmung einer Situation als unkontrollierbar!

Seligman revidiert die Theorie und formuliert folgende Hypothesen:

- 1. Jemand nimmt eine scheinbar nicht- kontrollierbare Situation wahr
- 2. Er entwickelt die feste Überzeugung, dass solche Situationen nicht kontrollierbar sind
- 3. Er führt die mangelnde Kontrollierbarkeit auf zeitlich stabile Eigenschaften der eigenen Person zurück und verallgemeinert seine Überzeugung auf alle Situationen, sodass sie eigene Fertigkeit, Situationen positiv beeinflussen zu können, verneint wird.

Dina et al: Gelernte Hilflosigkeit

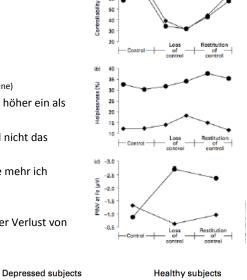
- Depressive vs. Gesunde Probanden
- 1. Bedingung Control: Schmerzhafte Reize wurden gegeben, die mit einem Tastendruck vermieden werden
- 2. Bedingung Loss of control: Gabe von schmerzhaften Reizen, die Probanden sind nicht in der Lage, diese systematisch zu verhindern (yoked-Bedingung)
- 3. Bedingung restitution of control: Gabe von schmerzhaften Reizen, die wieder kontrolliert werden können



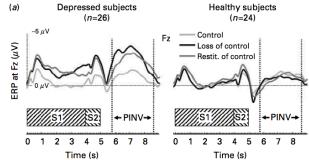
- Kreise= Depressiv vs. Kreise= Gesund
- Wie gut können sie den Schock terminieren: Keine Unterschiede (subjektive Ebene)
- Selbsteingeschätzte Hilflosigkeit: Depressive schätzen eigene Hilflosigkeit viel höher ein als Gesunde (schon während 1. Kontrollbedingung)
- Kontrollgruppe fühlt sich nie sehr hilflos. Kontrollverlust und Hilflosigkeit sind nicht das gleiche! KG hat zwar keine Kontrolle, aber fühlt sich nicht hilflos
- EEG Komponente PINV (post-imperative negative Variation): Umso stärker, je mehr ich Ressourcen aktiviere.
 - Bei MD immer höher als bei Gesunden, außer in Kontrolle
 - Die Wiedererlangung von Kontrolle wird genauso verarbeitet wie der Verlust von
 - Bei Gesunden ist jeder Durchgang gleich schwierig, Depressive versuchen Ausgang durch Verhalten zu beeinflussen, obwohl Verhalten keinen Einfluss hat

Es geht also nicht um den Kontrollverlust, sondern nur um die Wahrnehmung des Kontrollverlusts!

PINV während der Wiedererlangung von Kontrolle ist korreliert mit Rumination



50 40



Bipolare Störung

Kriterium A

Mindestens einwöchige, abgegrenzte Periode mit abnormer, anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung

Kriterium B

Mindestens 3 Symptome:

- Übersteigertes Selbstwertgefühl
- Rededrang
- Erhöhte Ablenkbarkeit
- Gesteigerte Betriebsamkeit
- Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten (unangenehme Konsequenzen)

Kriterium C

Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode

Kriterium D

Deutliche Beeinträchtigung der

- Beruflichen Leistungsfähigkeit
- Sozialen Aktivitäten/Beziehungen
- Selbst-/ Fremdgefährdung oder
- Psychotische Symptome

Kriterium E

Keine körperlichen Wirkungen von Substanzen oder medizinischer Krankheitsfaktor

Diagnostische Kriterien Manie

- Beginnen plötzlich mit schneller Eskalation der Symptome
- Dauer: Wenige Wochen- mehrere Monate
- 50-60% der Fälle: Unmittelbar zuvor/ danach eine Episode einer MD

Hypomane Störung

Kriterium A

Mindestens 4 Tage, mit anhaltender gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung, die sich deutlich von einer normalen nicht- depressiven Stimmungslage unterscheidet

Kriterium B

gleich Kriterium B bei Manie

Kriterium C

Eindeutige, uncharakteristische Veränderung im Verhalten & in der Leistung

Kriterium D

Stimmungsveränderung & Funktionsbeeinträchtigung sind für andere beobachtbar

Kriterium E

Episode ist nicht schwer genug, um Kriterium D bei Manischer Episode zu erfüllen

Kriterium F

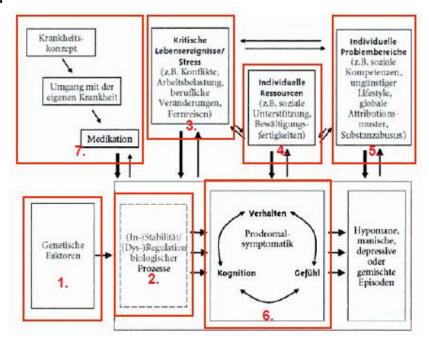
Siehe Kriterium E bei Manie

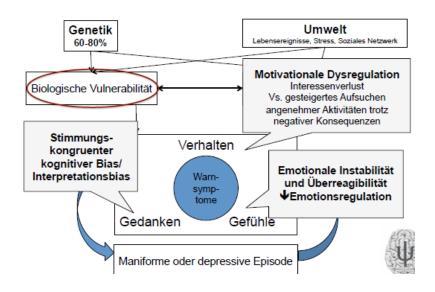
Epidemiologie Bipolare Störung (Typ I)

- Lebenszeitprävalenz 0,4-1,6%
- 75% erste Krankheitsepisode bis zum 25.LJ
- Genetischer Einfluss
- Kein Geschlechtsunterschied (F erst depressiv, M erst manisch)
- Gemischte Episode bei Heranwachsenden häufiger als bei älteren Erwachsenen
- Mit der der Erkrankung → Risiko für eine hohe Phasenfrequenz steigt
- 1/3 erreichen im Rahmen ihrer Erkrankung keine Vollremission
- 15-30% Suizidrate
- Rapid Cycling

Ätiologiemodell nach Meyer und Hautzinger

- 1. Genetische Faktoren
- Instabilität von biologischen Prozessen
- 3. Kritische Lebensereignisse/ Stress
- 4. Individuelle Ressourcen
- 5. Individuelle Problembereiche
- Kreislauf von Verhalten, Gefühl und Kognition
- Krankheitskonzept → Umgang mit der eigenen Krankheit → Medikation
- 8. Hypomane, manische oder depressive Episode



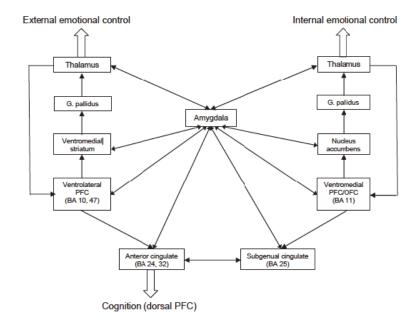


Neurobiologisches Konsensus- Modell Strakowski et al 2012

Alles eingeschlossen, was jemals gefunden wurde

Amygdala zentral bei bipolarer Störung: Emotionale Überreagibilität. Patienten haben intensiveres Erleben von Emotionen sowohl während Manie als auch in remittierten Phasen

Sowohl automatische als auch bewusste Kontrolle von Emotionen beeinflusst



Erklärungsmodel

Biologische Vulnerabilität

- Gestörte Entwicklung der weißen Substanz
 - (reduzierte oder verzögerte Myelinisierung, reduziertes Pruning im präfrontalen Kortex)
 - →Gestörte fronto- limbische Konnektivität
 - Pruning: Viele Weintriebe herausschneiden, damit die Qualität einzelner besser wird
- Funktionelle Veränderungen in neuronalen Netzwerken
 - Ventraler & dorsaler PFC, ventrales Striatum, Amygdala, ACC

Psychologische Vulnerabilität

- Risikoreichere Entscheidungsfindung
 - o Beeinträchtigtes Kontingenzlernen/ Belohnungslernen
- Dysreguliertes "Behavioral Activation System"
 - Verstärktes/ Sensitiveres BAS
 - Bevorzugte Verarbeitung von appetitiven Reizen & verstärkte Annäherungsmotivation
 - Vermindertes BAS
 - Erhöhte Vermeidungsmotivation, bevorzugte Verarbeitung aversiver Reize

Strukturelle Veränderungen bipolarer Störung

Reduzierte Integrität neuronaler Fasern

Signifikant reduzierte Fraktionelle Anisotropie im anterioren Schenkel der internen Kapsel (rot) und Uncinatus (blau)

Sowohl bei Depressiven als auch Probanden mit positiver Familienanamnese (?)

Funktionelle zerebrale Veränderungen

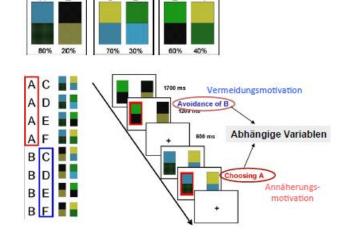
Studie Linke et al 2012

Bipolare Patienten haben bei Revearsal und Belohnung stärkere Aktivierung im medialen orbitofrontalen Kortex

Gleiche Ergebnisse bei Probanden mit positiver Familiengeschichte: Überaktivierung in der Amygdala bei Belohnung und im orbitofrontalen Kortex

Linke & Wessa 2011: Annäherung an Belohnung und Vermeidung von Bestrafung

- bei bipolaren, unipolaren Patienten und Kontrollgruppe
- Lernphase: Paare von Symbolen. Eines der beiden Symbole soll ausgewählt werden, dann Feedback (positiv/negativ)
- Repräsentation vom besten und schlechtesten Stimulus
- Testphase: A wird mit allen anderen außer B gepaart.
 - A wählen als Indikator für Annäherungsmotivation
 - B vermeiden als Indikator für Vermeidungsmotivation



• Ergebnisse

- Welches war die letzte Phase vor der Remission (manisch oder depressiv)
- O Vorher manisch: Stärkere Annäherungsmotivation
- o Vorher depressiv: Stärkere Vermeidungsmotivation
- Unipolare zeigen gleiches Muster wie bipolare, die vorher depressiv waren
- Kognitive Schemata entstehen durch Manie und Depression, die sich etablieren
- Bipolare lernen besonders durch belohnende Reize und ignorieren bestrafende

