

Überblicksreferat 1: Ambulantes psychophysiologisches Monitoring der Belastung und Beanspruchung

Michael Myrtek

Forschungsgruppe Psychophysiologie, Universität Freiburg

Einleitung

Seit mehr als 15 Jahren werden in der Freiburger Forschungsgruppe Psychophysiologie Untersuchungen mit dem ambulanten Monitoring durchgeführt. Aufgrund dieser Erfahrungen wurde das Freiburger Monitoring System (FMS) entwickelt. Es geht dabei um Programme zur Datenaufnahme und Auswertung. Hervorzuheben sind besonders Neuentwicklungen zur Erfassung der emotionalen Beanspruchung und zur fortlaufenden Detektion der Körperlage.

Im Vergleich zu Laboruntersuchungen sind ambulante Studien ungleich interessanter und ergiebiger. Die Ergebnisse solcher Studien widersprechen oft kraß den gängigen Lehrmeinungen und Vermutungen. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über die Methode und referiert wichtige Ergebnisse der Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung während der Arbeit und in der Freizeit.

Prinzipien der Beanspruchungsmessung

- Die Beanspruchung sollte mit Hilfe solcher physiologischer Indikatoren ermittelt werden, die im Prinzip *zu jedem Zeitpunkt* während der Arbeit eine Beurteilung ermöglichen.
- Die Messung der Beanspruchung sollte *direkt am Arbeitsplatz* über einen längeren Zeitraum hinweg erfolgen (Felduntersuchung). Laboruntersuchungen, z. B. vor und nach der Arbeit, sind mehrdeutig und können über wichtige Beanspruchungskomponenten keine Aussage machen.
- Die Indikatoren sollten über die wesentlichen *Beanspruchungskomponenten* (emotional, mental und energetisch) Aufschluß geben.
- Die physiologischen Indikatoren sollten auf eine geeignete *Baseline* bezogen werden.
- Die Registrierung sollte verschiedenen *methodischen Anforderungen* genügen: geringe Behinderung des Probanden, geringe Reaktivität der Messung, geringe Artefaktanfälligkeit und gesicherte Interpretation der Indikatoren.
- Neben den physiologischen Indikatoren der Beanspruchung sollte auch eine Einstufung der *subjektiven Beanspruchung* durch den Arbeitenden selbst erfolgen.

Erfassung der Beanspruchungskomponenten

1 Gesamtbeanspruchung

Das Elektrokardiogramm (EKG), aus dem die Herzfrequenz ermittelt wird, ist das elektrisch stärkste Biosignal des Körpers und kann dementsprechend leicht registriert werden. Die Herzfrequenz ist zudem sensitiv für alle physischen und psychischen Belastungen. Somit stellt sie ein Integralmaß der Beanspruchung dar.

2 Energetische Beanspruchung

Die energetische Belastung und die damit verbundene Beanspruchung wird in der Regel durch die indirekte Kalorimetrie, d. h. die Messung der Sauerstoffaufnahme, bestimmt. Unter Feldbedingungen ist die Messung der Sauerstoffaufnahme jedoch nur schwer möglich, da die Probanden eine Atemmaske tragen müssen. Man hat daher versucht, den Energieumsatz über die Messung der Bewegungsaktivität zu erfassen. Mit Beschleunigungsaufnehmern, die auch beim FMS verwendet werden, wurden unter Laborbedingungen sehr hohe Korrelationen zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Bewegungsaktivität am Laufbandergometer beobachtet.

3 Emotionale Beanspruchung

Von großer Bedeutung ist die Messung der emotionalen Beanspruchung. Am Arbeitsplatz und in der Freizeit spielt die energetische Beanspruchung nur noch eine untergeordnete Rolle, während die mentale, vor allem aber die emotionale Beanspruchung zugenommen hat. Dabei wird eine On-line-Analyse der Herzfrequenz und der Bewegungsaktivität vorgenommen. Setzt man beide Parameter miteinander in Beziehung, lassen sich Herzfrequenzerhöhungen, die nicht durch die körperliche Aktivität bedingt sind („Additional Heart Rate“, AHR), ermitteln. Diese emotional/mental bedingten Erhöhungen der Herzfrequenz können dem Probanden zurückgemeldet werden mit der Aufforderung, sein momentanes Verhalten und Befinden zu beschreiben. Die theoretische Grundlage der Methode sind Untersuchungen zum Synergismus multipler Stressoren (Abb. 1). Es konnte gezeigt werden, daß bei einer Kombination verschiedener Stressoren die durch jeden Einzelstressor hervorgerufenen Reaktionen der Herzfrequenz sich nahezu addieren.

Bei der On-line-Analyse werden im einlaufenden EKG-Signal die R-Zacken erkannt und pro Minute die Herzfrequenz (HF) ermittelt. Dieser Wert wird abgespeichert. Simultan werden die Impulse der Aktivitätsaufnehmer (BA) integriert und der Minutenwert ebenfalls abgespeichert. Zur Analyse der AHR werden die HF und BA-Werte jeder Minute mit den gleitenden Mittelwerten der vorhergehenden drei Minuten verglichen. Eine AHR wird dann angenommen, wenn die HF einer gegebenen Minute mindestens 3 Schläge/min größer ist als der gleitende Mittelwert der HF bei keinem oder nur einem geringen Anstieg der BA. Bei Zunahme der Bewegungsaktivität wird zur Indikation einer AHR ein zunehmend größer werdender Anstieg der Herzfrequenz gefordert.

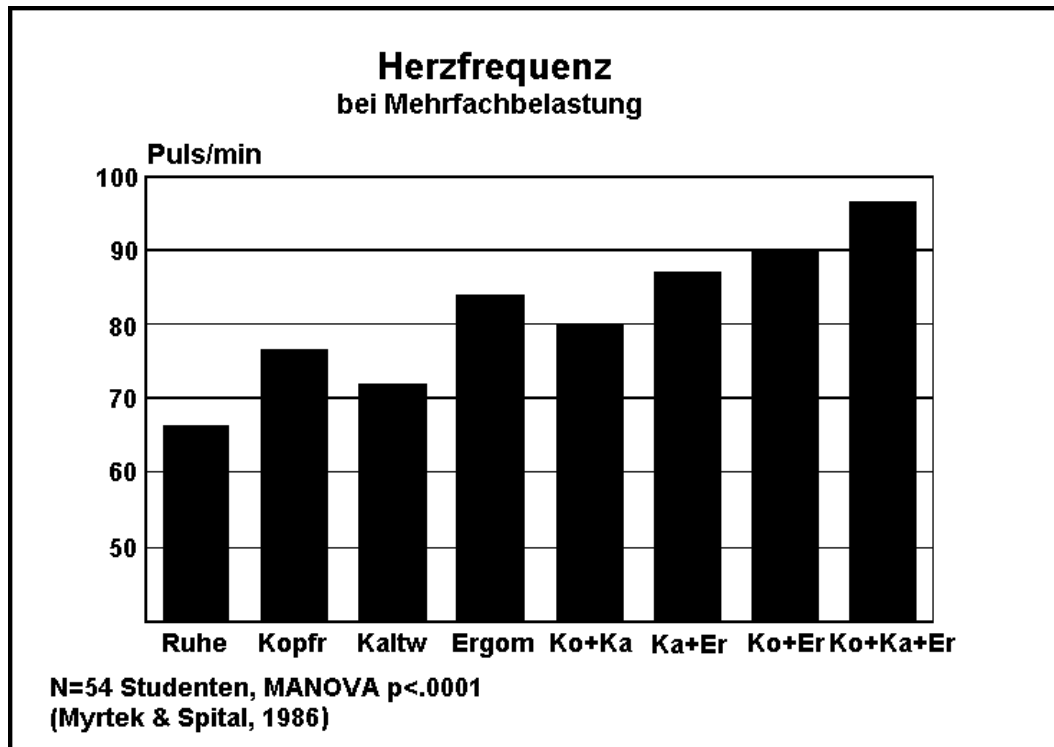


Abbildung 1: Herzfrequenz in Ruhe, beim Kopfrechnen (Kopfr), bei einem Kalt-Wasser-Test (Kaltw; Hand in Eiswasser getaucht), bei leichter Belastung mit dem Fahrradergometer (Ergom) sowie bei den Kombinationen der genannten Belastungen.

Der Vorteil der Methode liegt vor allem in der relativ einfachen Registriertechnik, da im Prinzip nur die Herzfrequenz und die Bewegungsaktivität erfaßt werden müssen. Beide Parameter können im Vergleich zu anderen Biosignalen nahezu artefaktfrei registriert werden, wobei die Probanden nicht behindert werden, und auch der Meßvorgang nicht bemerkt wird. Weiterhin weisen diese Parameter gute Kennlinien auf, die über den gesamten Aktivierungsbereich die Belastungen differenzieren. Naturgemäß hat die Methode auch bestimmte Schwächen. So können emotional bedingte Erhöhungen der Herzfrequenz, die gleichzeitig mit einer Erhöhung der Bewegungsaktivität einhergehen, nicht erfaßt werden. Auch lassen sich psychisch bedingte Erhöhungen der Herzfrequenz nicht nur auf Emotionen zurückführen, sondern können auch bei mentalen Belastungen auftreten.

4 Mentale Beanspruchung

Zur Kennzeichnung der mentalen Beanspruchung wird von vielen Autoren die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität bei zunehmender Beanspruchung vorgeschlagen. Beim FMS wird das „Mittlere Quadrat der sukzessiven Differenzen“ (MQSD) als Parameter der Herzfrequenzvariabilität verwendet. Von zwei aufeinanderfolgenden RR-Abständen wird die Differenz der Momentanfrequenzen (Puls/min) gebildet und hiervon das Quadrat errechnet. Diese Quadrate werden aufaddiert und durch die Zahl der Differenzen geteilt. Hieraus wird schließlich noch die Wurzel gezogen. Allerdings korreliert die Variabilität substantiell negativ mit der

Herzfrequenz. Signifikante Unterschiede beim MQSD zwischen verschiedenen Situationen, die auf Unterschiede der mentalen Beanspruchung hinweisen könnten, sind nach Berücksichtigung der Herzfrequenz als Kovariate meist nicht mehr signifikant.

5 Baseline

Die Beanspruchungsindikatoren müssen auf eine geeignete Baseline bezogen werden. Dies ist notwendig, da man wegen der großen interindividuellen Unterschiede, etwa bedingt durch Unterschiede im körperlichen Trainingszustand, nicht direkt die während der Belastung gemessenen physiologischen Parameter — mit Ausnahme der Additional Heart Rate — zur Beanspruchungsbeurteilung verwenden kann. Beim FSM wird dieses Problem durch die Bestimmung des Mittelwertes der physiologischen Parameter während des Tiefschlafs gelöst. Für jeden Probanden wird jene Stunde des Nachtschlafes ermittelt, in dem die Herzfrequenz ein Minimum annimmt. Als Bezugspunkt für die physiologischen Indikatoren während der Belastung dienen dann die für diese Stunde errechneten Mittelwerte.

Erfassung von weiteren EKG-Parametern

1 P-Wellen-Amplitude

Meist ist die AHR von einer Erhöhung der P-Wellen-Amplitude als Ausdruck einer Aktivierung des Sympathikus begleitet. Naturgemäß korreliert die Amplitude aber auch mit der Herzfrequenz und der Bewegungsaktivität, da mit der körperlichen Aktivität eine Erregung des Sympathikus einhergeht. Eine Erhöhung der P-Wellen-Amplitude kann demnach Ausdruck einer psychischen und/oder physischen Beanspruchung sein.

2 Amplitude der ST-Strecke und ischämische Episoden

In der Kardiologie gilt eine Senkung der ST-Strecken-Amplitude über ein definiertes Maß hinaus als Indikator für eine Durchblutungsstörung des Herzmuskels. Allerdings sind nur gleichbleibende oder deszendierende ST-Strecken-Senkungen relevant; ascendierende Senkungen haben keine pathologische Bedeutung. Daher wird bei der Beurteilung der ST-Strecke eines Probanden die normale, nicht ischämische Steigung der Strecke herangezogen. Für klinische Zwecke empfiehlt sich die Ermittlung von ischämischen Episoden.

Erfassung von Körperlage und Bewegung

1 Standardprotokoll

Zur Bestimmung von Körperlagen werden Schwerkraft-geeichte Lage-Sensoren verwendet. Hat man etwa zwei Sensoren an Brust-vertikal und Oberschenkel-sagittal, so erwartet man die Werte 1/0 beim Stehen, 1/-1 beim Sitzen und 0/-1 beim Liegen auf dem Rücken (Abb. 2). Da die Probanden aber morphologische

Unterschiede zeigen ist es ratsam, zur Analyse der Felddaten diese mit einem Satz von zuvor erhobenen Standardsituationen zu vergleichen (Abb. 3).

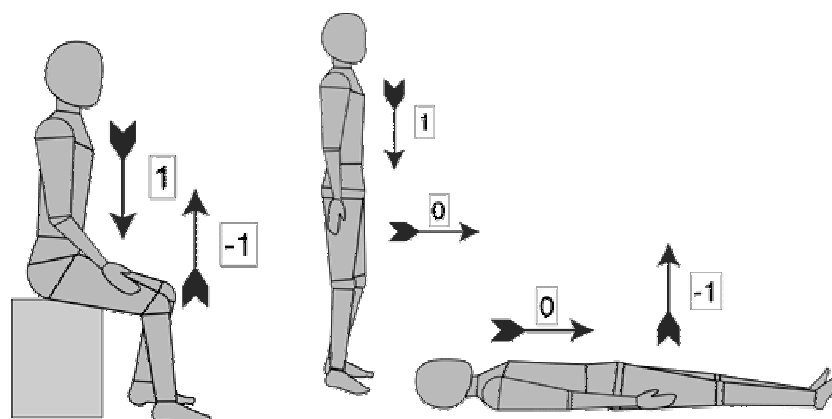


Abbildung 2: Differenzierung von drei Körperlagen durch zwei Sensoren (Grafik: Gunnar Deuring).

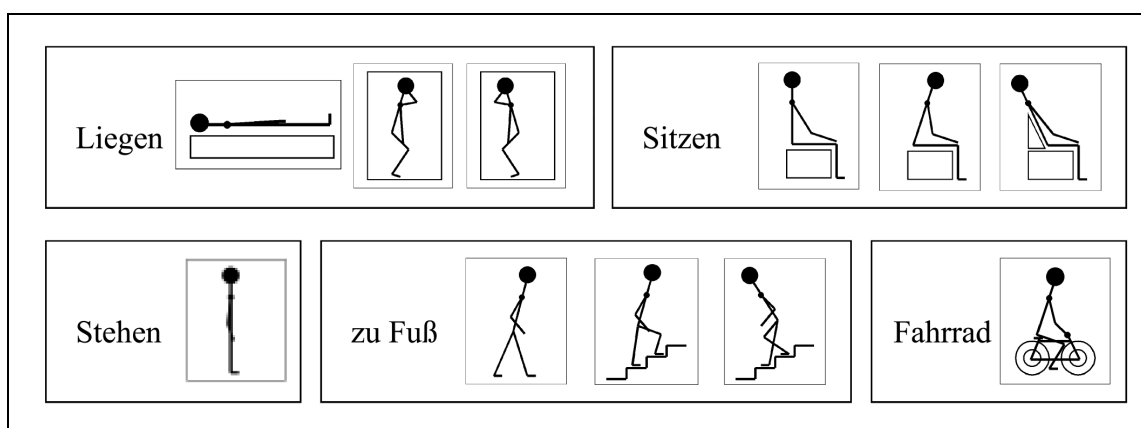


Abbildung 3: Situationen des Standardprotokolls.

2 Hierarchische Klassifikation

Die hierarchische Klassifikation von Körperlage und Körperbewegung der Minutenwerte wird durch Vergleich mit den Situationen des Standardprotokolls durchgeführt. Eine zu klassifizierende Monitoring-Minute wird derjenigen Standardprotokoll-Situation zugeordnet, der sie am ähnlichsten ist, d. h. zu der sie die kleinste Distanz besitzt.

Erfassung des subjektiven Befindens und Verhaltens

Wie bereits erwähnt, kann die AHR unter bestimmten Rahmenbedingungen dem Probanden über ein akustisches Signal zurückgemeldet werden (sog. „echte Rückmeldungen“) mit der Aufforderung, sein augenblickliches Verhalten und Befinden zu beschreiben. Um Vergleichsdaten (Kontrollstichprobe) zu erhalten, aber

auch um mögliche Konditionierungsvorgänge zu vermeiden, erfolgen die Rückmeldungen nicht nur dann, wenn der Proband eine psychisch bedingte Herzfrequenzerhöhung aufweist, etwa bei einem längeren unangenehmen Gespräch, sondern auch zufällig (sog. „Zufallsrückmeldungen“). Dabei weiß der Proband nicht, daß die Befindens- und Verhaltensabfrage über die Herzfrequenz und Bewegungsaktivität gesteuert wird. In der Regel wird dem Probanden nur erklärt, daß die Rückmeldungen zur Protokollierung der Tagesereignisse dienen.

Durch die akustische Rückmeldung wird der Proband aufgefordert, seine aktuelle Situation und sein Befinden zu beschreiben. Dabei wird das Display eines hand-held Computers (Psion) angesteuert, und die Fragen mit den entsprechenden Antwortmöglichkeiten erscheinen nacheinander in der LCD-Anzeige.

Anwendungen und Ergebnisse aus der Arbeitspsychologie und Streßforschung

Lokomotivführer

Es werden verschiedene Fahrmodi miteinander verglichen: Starten, Fahrt, Wechsel der Geschwindigkeit, Anhalten und Stillstehen. Diese Fahrmodi wurden durch teilnehmende Beobachtung ermittelt. Dabei weist die AHR die höchsten Werte für Anhalten auf, gefolgt von Stillstehen und Start; am niedrigsten ist die AHR während der Fahrt. Da die Lokomotiven mit 60 km/h an der Bahnsteigkante ankommen und hier die Fahrgäste warten, ist eine erhöhte Unfallgefahr gegeben. Dies löst bei den Lokomotivführern eine hohe emotionale Beanspruchung aus. Ähnlich ist die Fahrt aus den Bahnhof heraus zu bewerten. Beim Stillstehen führen die Kontakte mit dem Personal des Bahnhofs zu einer höheren AHR. Die von den Lokomotivführern eingestufte Belastung differenziert die Fahrmodi nicht.

Busfahrer

Hier wurde durch teilnehmende Beobachtung das Fahrgeschehen über die Zahl der Bremsungen pro Minute (0, 1, 2, 3+) erfaßt. Die AHR steigt monoton mit der Zahl der Bremsaktionen an; das Ergebnis ist aber aufgrund der kleinen Fallzahl (N = 13) nicht signifikant. Die von den Busfahrern eingestufte Belastung differenziert nicht.

Arbeit und Freizeit bei Lokomotivführern, Busfahrern und Fahrdienstleitern

Herzfrequenz und Bewegungsaktivität sind während der Freizeit im Vergleich zur Arbeitszeit geringer. In allen Gruppen ist die AHR während der Freizeit signifikant größer als während der Arbeit. In einschlägigen Untersuchungen müßte danach der „Freizeitstreß“ weit mehr Beachtung finden.

Arbeit und Freizeit bei Angestellten und Arbeitern eines Industriebetriebes

Herzfrequenz und Bewegungsaktivität sind bei den Arbeitern während der Schicht höher; während der Freizeit besteht kein Unterschied zwischen Angestellten und Arbeitern. Die AHR ist während der Freizeit wiederum hoch signifikant größer als während der Arbeit. Subjektiv wird jedoch die Freizeit im Vergleich zur Arbeit als

weniger aufregend und als angenehmer beurteilt. Offenbar spielen bei der Bewertung bestimmte Vorurteile (Cognitive Schemata) eine Rolle.

Arbeit und Freizeit bei Studentinnen und Studenten

Die Herzfrequenz ist während des Aufenthalts in der Universität höher als zu Hause, bei der Bewegungsaktivität besteht kein Unterschied. Studentinnen weisen eine größere AHR als Studenten auf. Beim Aufenthalt zu Hause ist die AHR etwas geringer, vor allem bei den Studentinnen. Subjektiv wird der universitäre Aufenthalt als aufregender und unangenehmer beurteilt.

Schulzeit und häusliches Fernsehen bei Schülern

Erwartungsgemäß sind Herzfrequenz und Bewegungsaktivität in der Schule höher als beim Fernsehen. Erhebliche Unterschiede ergeben sich für die AHR, die während des Fernsehens sehr viel größer ist als in der Schule. Eine Einteilung in Wenigseher und Vielseher zeigt zudem, daß die Vielseher emotional schwächer auf die Fernsehinhalte reagieren, während sich in der Schule kein Unterschied zwischen Viel- und Wenigsehern nachweisen läßt. Dieser Befund könnte eine erhebliche Bedeutung für die Rolle des Fernsehens bei der Entstehung von Verhaltensauffälligkeiten haben. Wie zu erwarten, steht auch hier die subjektive Einstufung der Aufgeregtheit und die Beurteilung der Valenz der Situation in krassem Widerspruch zu den physiologischen Befunden.

Belastung und Beanspruchung beim Autofahren

Bei Studenten wurde die Beanspruchung einer halbstündigen aktiven und passiven Fahrt mit einem PKW untersucht. Beim aktiven Autofahren lag die Herzfrequenz 34.1 Schläge/min über der Baseline, beim passiven nur 25.2 Schläge/min. Aktives Fahren liegt demnach im Bereich einer Achterbahnfahrt, bei der 37.3 Schläge/min ermittelt wurden. Entsprechend hoch sind die AHR. Subjektiv werden diese hoch beanspruchenden Situationen nicht differenziert.

Belastung und Beanspruchung im Freizeitpark

Das Ziel der autofahrenden Studenten war ein großer Freizeitpark. Hier wurden die Reaktionen auf folgende Attraktionen ermittelt: Ruhige Floßfahrt, Auffahrt zu einem 70 m hohem Turm, Achterbahn und Schiffschaukel. Die Herzfrequenz wurde im Vergleich zur Baseline um folgende Beträge gesteigert: 25.6, 27.3, 37.3 und 54.1 Schläge/min. Entsprechend hohe Werte wurden auch bei der AHR beobachtet. Von den Studenten wurde die Aufregung bei Achterbahn und Schiffschaukel weit höher als bei der Floßfahrt und Turmfahrt eingeschätzt, jedoch wurde nicht zwischen Achterbahn und Schiffschaukel differenziert.

Fazit

Subjektive Angaben über die Belastung bzw. Beanspruchung sind ohne zusätzliche physiologische Messungen am Arbeitsplatz irreführend.

Überblicksreferat 2:

A Holistic Approach to Measurement of Brain Functional States

Jiří Wackermann

Dept. of Empirical and Analytical Psychophysics
Institute for Frontier Areas of Psychology and Mental Health
D-79098 Freiburg i.Br., Germany

1 Introduction

Psychophysiology is studying brain's functioning not because of the brain itself, but for the relation between the brain's physiology and the mental states or processes. However, its approach to brain's functions is modelled by the main-stream of neuroscience. Modern neuroscience emphasises the view of the brain as a system composed of subsystems on multiple organisational levels: single neurones, neuronal assemblies, cortical areas or sub-cortical nuclei. Technological development in neuroscience (imaging methods) further supports the emphasis on assignment of functions to spatially localised structures.

The locationist approach, although very productive in terms of singular findings, tends to obscure the complementary, "holistic"¹ aspect of brain's functioning. The brain has to be considered as a *functional unity*, in the same way as a living organism is a functional unity, although highly structured and consisting of differentiated subsystems [2]. A working brain is not merely a mosaic of local neural processes; the functional significance of local processes is co-determined by the global state of the brain as a whole. The locationist approaches thus have to be complemented by a quantitative characterisation of the brain's global functional state.

The primary manifestation of brain's functioning is its electrical activity, which thus provides the most direct access to operational modes and functional states of the brain. Registration and analysis of the brain's electrical fields has traditionally been the domain of *electroencephalography* (EEG). Although surface recordings of brain generated electrical fields provide imperfect, spatially blurred image of the cortical field distribution, EEG as a non-invasive, inexpensive method, providing high time-resolution corresponding to the speed of perceptual or cognitive processes of interest, remains a method of choice for psychophysiological experimentation.

The opposition of the two complementary points of view, the locationist and the holist one, can be demonstrated as well on different approaches to EEG: on one hand, time-domain and frequency-domain analyses, treating electrical signals recorded from circumscribed loci as one-dimensional time series, and possibly re-constructing relationships between different regions by pair-wise measures (cross-spectra, coherence functions, mutual information). On the other hand, space-domain analyses [10], treating momentary snapshots ("maps") of the whole brain's electrical field as the units of analysis, and decomposing the series of brain field maps into segments, "micro-states". Obviously, the space-oriented methodology comes closer to the notion of the global functional state of the brain than traditional signal-engineering methods. In the present paper we provide a condensed overview of another approach, closely related to space-domain analysis, but operating in an abstract "state-space" rather than in the real space of the brain's volume or scalp surface.

2 State-space representation of the brain's electrical activity and its global description

The electric field generated by the brain is a scalar field distributed in space and steadily changing as a function of time. Multi-channel electroencephalography (mEEG) measures the surface potentials at fixed scalp locations (sampling in space) at regular time intervals (sampling in time), yielding a series of real-valued m -vectors (where m = number of recording sites) which can be interpreted as *trajectories* in a m -dimensional state space². These trajectories cannot be visualised directly, but can be projected to a two or three-dimensional sub-space spanned by major principal axes of the entire mEEG data ensemble (principal

component analysis, PCA). Visual inspection of the projections of mEEG trajectories reveals that their appearance is dependent on the (known, experimentally or clinically controlled) functional state of the brain.

Our global approach is based on a simple assumption: the geometry of the state space trajectories reflects the generating dynamics of the brain, and thus suitably chosen measures of the space trajectories may serve, indirectly, as quantitative descriptors of the functional state of the brain. The three-dimensional system proposed in [26] characterises a mEEG trajectory by a triplet of global descriptors³:

Σ	integral global voltage [μV]	overall extension of the trajectory;
Φ	generalised frequency [Hz]	speed of evolution of the momentary state along the trajectory;
Ω	spatial complexity	measure of distribution of the total dispersion to principal axes.

The system thus defines a mapping from the mEEG state space (homogeneous, distances measured in μV) to a three-dimensional “macro-state” space (Σ, Φ, Ω) , points of which are interpreted as signatures of the global functional state of the brain. Shifts and transitions between the brain functional states on a time scale of minutes to hours can be visualised as paths in the macro-state space. Unlike the primary mEEG state space, the macro-state space is heterogeneous, i.e. different dimensions are measured in different units, and thus the space has no “natural” metrics. Measurement of macro-state changes thus may require an additional re-parametrisation of the macro-state space, i.e., invention of suitable transforms of the global descriptors, as will be shown below.

3 Spatial complexity as indicator of brain state changes

The measure of spatial complexity, Ω , belongs to a broader family of “covariance complexities” [14], and is closely related to the PCA method. Mathematically, principal components are defined as so-called characteristic vectors, or *eigenvectors*, of the $m \times m$ covariance matrix of mEEG data; these vectors make up an orthogonal base of the mEEG state space. Associated with each eigenvector v_i ($i = 1, \dots, m$) is a so-called *eigenvalue*, λ_i , which is the dispersion of the entire m -dimensional data ensemble in the direction specified by the eigenvector v_i . The sum of all eigenvalues is equal to the total data dispersion, i.e., to the total energy of the m -dimensional electrical signal. For a given data segment, e.g. 2 seconds of 21-channel EEG, the total dispersion

$$W = \sum_j \lambda_j$$

is invariant⁴; of interest is the *distribution of relative contributions* of different “spatial modes”, electrical field maps corresponding to the eigenvectors. These relative contributions are given by normalised eigenvalues

$$\lambda'_i = \lambda_i / W,$$

which sum up to unity,

$$\sum_i \lambda'_i = 1.$$

The spatial complexity is then defined as

$$\log \Omega = -\sum_i \lambda'_i \log \lambda'_i.$$

that is, it is the entropy⁵ of the distribution of the total energy of the mEEG signal across spatial modes defined by the eigenvectors. This allows to interpret Ω also as a measure of spatial de-synchronisation: the more synchronised are activities generated at spatially displaced loci, the higher is the proportion of the total energy accounted for by the dominant spatial mode, and the lower is the spatial complexity.

Dependence of the spatial complexity, Ω , on the functional state of the brain was examined in numerous studies in various areas of neurophysiology and psychophysiology. A detailed review of most important findings up to late 1998 was given in [28]; here we give a condensed account of the updated knowledge base.

Vigilance variations and sleep. Systematic differences of spatial complexity with sleep stages were shown by Szelenberger et al. [22]. The same group also reported changes of left-right asymmetry of complexity with sleep stages, and reversal of these changes in depression patients [22]. (See also next section for three-dimensional characterisation of sleep states.)

Neuro/psychopharmacology. Yagyu et al. studied changes of spatial complexity induced by diazepam [32] and by theanine, the active substance of green tea [32]. Kondákor et al. [6] reported reduced complexity after a single dose of a nootropic substance piracetam; Ω complexity occurred to be more sensitive than Global Dimensional Complexity. Kondákor et al. [7] reported that chronic valproate medication in patients with idiopathic generalised epilepsy (IGE) affects antero-posterior ratio of spatial complexity.

Neuro/psychopathology. Saito et al. [19] found higher spatial complexity in frontal regions in schizophrenic patients than in controls; also in this study Ω complexity showed higher sensitivity than Global Dimensional Complexity. Pizzagalli et al. [18] reported reduced inter-hemispheric asymmetry of complexity in a group of “believers in paranormal phenomena” compared to non-believers. Tóth et al. [24] reported decreased inter-hemispheric asymmetry of complexity in reaction to gustatory stimuli in patients with anorexia nervosa. Kondákor et al. [7] found decreased global and regional spatial complexity in IGE patients vs. controls, its further decrease after valproate medication, but a “corrective” effect of the medication on inter-regional complexity distribution. Yoshimura et al. [33, 34] reported increased complexity in patients with mild form of Alzheimer disease.

Sensory processes. Kondákor et al. [5] showed increase of spatial complexity in response to enabled visual input (eyes open vs. eyes closed), reflecting re-distribution of intra-cerebral generators confirmed by localisation methods. Koenig, Müller, et al. [8, 15] studied time course of whole-scalp spatial complexity in experiments with bi-stable perception, and reported phasic decreases (“dips”) of Ω complexity preceding reported perceptual change.

Motor processes. Stančák et al. [20,21] studied time course of regional Ω complexity to assess spatial synchronisation of cortical processes in preparation of voluntarily controlled finger or limb movements. A positive correlation between the size of *corpus callosum* and spatial complexity was reported in [21].

Emotional states. Isotani et al. [4] reported decreased spatial complexity in hypnotically induced relaxation.

Brain development and connectivity. Wackermann reported rapid increase of spatial complexity from birth to the 5-6th year of age, followed by slower decrease and stabilisation in the adult age. More extensive study on a normative age-related EEG database [9] shows a roughly exponential decrease of spatial complexity, with time constant of ~9 years, similar to developmental curves of global descriptors Σ and Φ . These results suggest aptness of the global methodology to quantify developmental changes in the maturing and ageing brain, and may shed light on relations between global properties of brain electrical activity and underlying changes of neuronal connectivity (cf. above, correlation with size of the callosal junction [21]).

4 Varieties of global brain functional states in $\Sigma\Phi\Omega$ space

Even though so much attention was paid to spatial complexity as a single-valued measure of brain functional states, the proper aim of global approach as originally proposed [26] was a multi-dimensional characterisation of brain functional states in the macro-state space. This objective is best illustrated by representations of whole-night sleep mEEG in $\Sigma\Phi\Omega$ space: (1) different sleep stages tend occupy different regions of the macro-state space, and (2) the whole variety of sleeping brain states is confined to a curved manifold, a “sleep shell”, from which waking brain mEEG data are clearly separated. A projection of the sleep shell to the $\Sigma\Phi$ plane shows a characteristic hyperbolic shape which can be approximated by the equation

$$\Sigma\Phi \approx k$$

with inter-individually different constants k .

A suitable transformation of the global descriptors Σ and Φ leads to new descriptive dimensions I and

E , one of which (I) accounts for the variations of the brain's functional state within a sleep cycle, and the other (E) assesses the changes during the transition from wakefulness to sleep, and may thus represent an electrophysiological measure of vigilance (see [28] for more details).

As mentioned above, the macro-state space has no natural metrics: only by means of conveniently chosen transformations we arrive to a metrics applicable along certain direction (or bundles of directions) in $\Sigma\Phi\Omega$ space. We usually prefer simple re-parametrisations meeting the requirement of *dimensional simplicity* concerning physical units of the transformed quantities; e.g., $[I] = \mu V \times \text{sec}$, $[E] = \mu V \times \text{sec}^{-1}$.

Kondákor et al.'s data [5] on eyes open vs. eyes closed EEG may serve as another example of the usefulness of multi-dimensional representation of brain states. The brain's response to enabled visual input can be traced independently along the three dimensions: decrease of Σ and increase of Φ (due to the well-known alpha-attenuation reaction) and increase of Ω complexity (due to re-configured distribution of intra-cerebral activation). However, only a simultaneous representation of the data in all three dimensions reveals the structural law underlying these changes, a "directional field" determining the magnitude *and* orientation of the eyes closed \rightarrow eyes open transition.

5 Further development of the global methodology

Although the original system of global descriptors was designed to assess the functional states of the brain in its entirety, and thus applied to the whole-scalp mEEG data, the descriptors can be calculated also for selected scalp regions. Regional descriptors were for the first time used by Szelenberger et al. who demonstrated changes of left-right asymmetry of Ω complexity with sleep stages, and reported reversal of these changes in depression patients [23]. Utility of the regional approach to clinical neurophysiology was further demonstrated by findings of Saito et al. [19], Pizzagalli et al. [18], Tóth et al. [24], and Kondákor et al. [7] cited above.

Although the original system of global descriptors was designed to assess the functional states of the brain in its entirety, and thus applied to the whole-scalp mEEG data, the descriptors can be calculated also for selected scalp regions. Regional descriptors were for the first time used by Szelenberger et al. who demonstrated changes of left-right asymmetry of Ω complexity with sleep stages, and reported reversal of these changes in depression patients [23]. Usefulness of the regional approach for clinical neurophysiology was further demonstrated in studies by Saito et al. [19], Pizzagalli et al. [18], Tóth et al. [24], and Kondákor et al. [7] referred to above. However, refined scalp partitioning into regions of interest is subject to limitations.⁶

In order to assess local contributions to the global spatial complexity of brain electrical activity, the method of *local complexity differentials* (LCD) has been proposed [29, 30], in which local differences between Ω complexity for the entire array of m electrodes, and for reduced sub-arrays of $m-1$ electrodes, obtained by exclusion of electrode 1,2,... m , are calculated. By the sign of LCD, regions of "regulating" activities (LCD < 0) and "moderating" activities (LCD > 0) can be distinguished. For example, age-related development of the brain electrical activity manifests in characteristic changes of topographical distribution of the regulating/moderating activities [9].

Relations between *two* circumscribed regions of interest (e.g. left and right hemisphere) can be assessed by the *inter-regional complexity deficit* method (ICD), in which Ω complexity is evaluated for each region separately, for the two regions combined to one, and the combined complexity is compared to complexity that would be expected if activities of regions 1 and 2 were perfectly uncorrelated. ICD thus provides an estimate of inter-regional coupling of their respective EEG activities. Comparison of developmental curves of global Ω complexity and of inter-hemispheric complexity deficit show a close relationship between the two measures, suggesting that the decrease of global Ω complexity in early youth can be to a large extent explained by increasing inter-hemispheric coupling [9].

Yet another, recent extension of global methodology is 'complexity production rate' (CPR). Estimates of spatial complexity increase (on the average) with increasing duration of data epoch entering computations: first, a rapid increase is seen, corresponding to "filling-up" the state space with mEEG data; next, slow, approximately linear increase of log Ω with increasing epoch duration T is observed,

$$\log \Omega_T \approx \log \Omega_0 + \beta T.$$

The parameter β assesses the speed with which the mEEG trajectory changes its orientation in the state space (a “secular term” of the electrical brain dynamics). This expression allows (i) to estimate spatial complexity of mEEG data reduced to zero epoch length, Ω_0 , and thus eliminate the influence of arbitrary choice of epoch duration T on the results; (ii) to characterise the electrical activity of the brain, and thereby its functional state, by the rate of increase of spatial complexity with time, β . For example, both closed-eyes resting alpha-activity and paroxysmal spike-wave activity (epileptic seizure) have high degree of spatial synchronisation, and thus low complexity ($\Omega = 3$ or lower), but alpha-activity usually features “secular precession” of the mEEG trajectory ($\beta > 0$), while the trajectory of paroxysmal mEEG shows a rigidly repetitive pattern ($\beta \approx 0$). Until now, however, no systematic study has been carried out with CPR.

6 Concluding remarks

Since its inception in the mid of 1990s, the global methodology was positively received and productively applied by researchers already using space-domain methodology, and thus sympathetic to the notion of global functional states of the brain. On the other hand, the history of commentaries and reviews of work adopting the global approach reveals also much of hesitations and refutations. A high degree of abstraction, and the apparent opposition between the basic tenets of the global methodology and the objectives of research driven by locationist paradigm, may be equally responsible for the resistance. In our understanding, the two approaches, the locationists and the holistic, are not mutually exclusive but rather complementary. The proper question is not “which of the two approaches is the «right» one?”, but, “under which conditions and to what classes of problems is the one or the other applicable?”

Notes

- ¹ The use of adjective “holistic” should not be misinterpreted as declaration of any particular philosophical position or world-view; in the given context, it means “related to the whole” or “taking the whole as the starting point”. The holistic stance should not be straightforwardly identified with vitalism (cf. [13]). For a well-funded analysis of the holistic thought in modern philosophies of Mind and Nature see [1].
- ² We may call it a space of *momentary electric states* of the brain, to distinguish it from the notion of “micro-states” and “macro-states”. “Micro-states” are short periods ($\approx 10^{-2} - 10^{-1}$ sec) of relatively stationary brain field topographies [11], and thus corresponding to cones of preferred directions in the space of momentary states. Macro-states, in our definition [27], are time-extended ($\approx 10^1 - 10^2$) periods for which the global properties of the mEEG trajectory remain relatively stable. Macro-states are composed of a multitude of “embedded” micro-states; the rules governing transitions between micro-states may provide another interesting characterisation of brain’s functional states [25, 12].
- ³ Two of the three descriptors, Σ and Φ , are in fact analogs of Hjorth’s descriptors, “activity” and “mobility” [3], generalised to multidimensional EEG.
- ⁴ The integral energy of mEEG is actually represented by the Σ component of the global description: $W = m\Sigma^2$.
- ⁵ A reader familiar to basics of the information theory will easily recognise the formal similarity between Shannon’s definition of entropy of an information source and our definition of Ω complexity, in which relative energies appear in place of probabilities (relative frequencies of occurrence). — From the properties of the functional $H = -\Sigma x \log x$ follows that $\log \Omega$, defined by principal components, is the *minimum* of complexities of relative energy distributions with respect to all possible orthogonal representations of the data, it is a measure of *irreducible* spatial distribution of the signal energy; a characterisation which justifies its use as a measure of complexity. Our definition is not the only possible; similar measures were proposed by Paluš [16] and Pézard et al. [17].
- ⁶ The region of interest has to be covered by a sufficient number of electrodes, otherwise the estimates of spatial complexity degenerate; spatial complexity of a signal recorded from a single site is by definition $\Omega = 1$.

References

- [1] M. Esfeld, *Holism in Philosophy of Mind and Philosophy of Science*. Dordrecht: Kluwer, 2001. [German edition: *Holismus in der Philosophie des Geistes und in der Philosophie der Physik*. Frankfurt a/M: Suhrkamp, 2002]
- [2] K. Goldstein, *The Organism. A Holistic Approach to Biology Derived from Pathological Data in Man*. New York: Zone Books, 2000.
- [3] B. Hjorth, "EEG analysis based on time domain properties", *EEG Clin. Neurophysiol.* **29**: 306–310, 1970
- [4] T. Isotani, T. Kinoshita, D. Lehmann, R.D. Pascual-Marqui, J. Wackermann, "Spatial configuration of brain electrical activity during positive, neutral and negative emotions", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **24D**: 109–110, 2002.
- [5] I. Kondákor, D. Brandeis, J. Wackermann, K. Kochi, T. Koenig, E. Frei, R. Pascual-Marqui, T. Yagyu, D. Lehmann, "Multichannel EEG fields during and without visual input: frequency domain model source locations and dimensional complexities", *Neurosci. Lett.* **226**: 49–52, 1997.
- [6] I. Kondákor, C.M. Michel, J. Wackermann, T. Koenig, H. Tanaka, J. Peuvot, D. Lehmann, "Single-dose piracetam effects on global complexity measures of human spontaneous multichannel EEG", *Int. J. Psychophysiol.* **34**: 81–87, 1999.
- [7] I. Kondákor, M. Tóth, J. Wackermann, C. Gyimesi, J. Czopf, B., B. Clemens, "Distribution of spatial complexity of EEG changed in idiopathic generalized epilepsy and restored by chronic valproate therapy", *Brain Topogr.* (submitted).
- [8] T. Koenig, J. Wackermann, P. Kalus, W. Strik, T. Mueller, "Changes of Omega complexity related to perceptual transitions during multistable visual perception", *Brain Topogr.* **15**: 266, 2003 (abstract).
- [9] T. Koenig *et al.*, unpublished data, 2004.
- [10] D. Lehmann, "Principles of spatial analysis", in A. S. Gevins, A. Rémond (eds.), *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals* (EEG Handbook, Vol. 1, Amsterdam: Elsevier, 1987): 309–354
- [11] D. Lehmann, H. Ozaki, I. Pál, "EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation", *EEG Clin. Neurophysiol.* **67**: 271–288, 1987.
- [12] D. Lehmann, P.L. Faber, S. Galderisi, W.M. Herrmann, T. Kinoshita, M. Koukkou, A. Mucci, R.D. Pascual-Marqui, N. Saito, J. Wackermann, G. Winterer, T. Koenig: "EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naïve, first-episode schizophrenia: a multi-center study", *Psychiat. Res. Neuroimag.* (submitted).
- [13] K.M. Meyer-Abich, "Der Holismus im 20. Jahrhundert", in G. Böhme (ed.), *Klassiker der Naturphilosophie. Von den Vorsokratikern bis zur Kopenhagener Schule* (München: C.H. Beck, 1989): 313–329.
- [14] S.S. Morgera, "Information theoretic complexity and its relation to pattern recognition", *IEEE Trans. Systems Man Cybern.* **15**: 608–619.
- [15] T.J. Müller, T. Koenig, J. Wackermann, P. Kalus, A. Fallgatter, W. Strik, D. Lehmann, "Subsecond changes of global brain state in illusory multistable motion perception", *J. Neural. Transm.* (submitted).
- [16] M. Paluš, I. Dvořák, I. David, "Remarks on spatial and temporal dynamics of EEG", in I. Dvořák, A.V. Holden (eds.), *Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics* (Manchester: Manchester University Press): 369–385
- [17] L. Pézard, J.L. Nandrino, B. Renault, F.E. Massiou, F. Allilaire, J. Muller, F.J. Varela, J. Martinerie, "Depression as a dynamical disease", *Biol. Psychiat.* **39**: 991–999, 1996.
- [18] D. Pizzagalli, D. Lehmann, L. Gianotti, T. Koenig, H. Tanaka, J. Wackermann, P. Brugger, "Brain electric correlates of strong belief in paranormal phenomena: intracerebral EEG source and regional Omega complexity analyses", *Psychiat. Res. Neuroimaging* **100**: 139–154, 2000.
- [19] N. Saito, T. Kuginuki, T. Yagyu, T. Kinoshita, T. Koenig, R. Pascual-Marqui, K. Kochi, J. Wackermann, D. Lehmann, "Global, regional and local measures of complexity of multichannel EEG in acute, neuroleptic-naïve, first-break schizophrenics", *Biol. Psychiat.* **43**: 794–802, 1998.

- [20] A. Stančák, J. Wackermann, "Spatial EEG synchronisation over sensorimotor areas in brisk and slow self-paced index finger movements", *Brain Topogr.* **11**: 23–33, 1998.
- [21] A. Stančák, C.H. Lücking, R. Kristeva-Feige, "The size of corpus callosum and functional connectivities of cortical regions in finger and shoulder movements", *Cogn. Brain Res.* **13**: 61–74, 2002.
- [22] W. Szelenberger, J. Wackermann, M. Skalski, S. Niemcewicz, J. Drojewski, "Analysis of complexity of EEG during sleep", *Acta Neurobiol. Exp.* **56**: 165–169, 1996.
- [23] W. Szelenberger, J. Wackermann, M. Skalski, J. Drojewski, S. Niemcewicz S, "Interhemispheric differences of sleep EEG complexity", *Acta Neurobiol. Exp.* **56**: 955–959, 1996.
- [24] E. Tóth, I. Kondákor, F. Túry, Á. Gáti, J. Weisz, M. Molnár, "Nonlinear and linear EEG complexity changes caused by gustatory stimuli in anorexia nervosa", *Int. J. Psychophysiol.* **51**: 253–260, 2004.
- [25] J. Wackermann, D. Lehmann, C.M. Michel, W.K. Strik, "Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates", *Int. J. Psychophysiol.* **14**: 269–283, 1993.
- [26] J. Wackermann, "Beyond mapping: estimating complexity of multichannel EEG recordings", *Acta Neurobiol. Exp.* **56**: 197–208, 1996.
- [27] J. Wackermann, "From microstates to macrostates: assessment of electrical dynamics of the brain by global descriptors", *8th World Congress of the Intl. Soc. Brain Electromag. Topogr.* (Zurich, Switzerland, March 1997): 5 (abstract).
- [28] J. Wackermann, "Towards a quantitative characterisation of functional states of the brain: from the non-linear methodology to the global linear description.", *Int. J. Psychophysiol.* **34**: 65–80, 1999.
- [29] J. Wackermann, "Unfolding the global complexity: topographies of complexity differentials of multi-channel EEG", *Proc. Intl. Symp.. Nonlinear Dynamics and Its Applications NOLTA 2002* (Xi'an, China, October 2002): 319–322.
- [30] J. Wackermann, "Topographies of complexity differentials of brain electrical fields", *Brain Topogr.* **15**: 266–267, 2003 (abstract).
- [31] T. Yagyu, J. Wackermann, D. Lehmann, T. Kinoshita, T. Hirota, I. Kondákor, T. Koenig, K. Kochi, "Diazepam effect on global dimensional complexity and Omega complexity of multichannel EEG", *9th Biennial Intl. Pharmacology-EEG Meeting* (Prague, Czech Rep., September 1996): 57 (abstract).
- [32] T. Yagyu, J. Wackermann, T. Kinoshita, T. Hirota, K. Kochi, I. Kondákor, T. Koenig, D. Lehmann, "Chewing gum flavor affects measures of global complexity of multichannel EEG", *Neuropsychobiology* **35**: 46–50, 1997.
- [33] M. Yoshimura, T. Yagyu, K. Nobuhara, T. Yoshida, M. Sugiyama, S. Irisawa, T. Minami, T. Isotani, T. Kinoshita, "Multichannel EEG spatial dynamics in patients with mild Alzheimer's disease." *Jap. J. Pharmacology-EEG*, **5**: 13, 2003 (abstract).
- [34] M. Yoshimura, T. Isotani, T. Yagyu, S. Irisawa, T. Yoshida, M. Sugiyama, T. Minami, T. Sugimoto, K. Nobuhara, G. Okugawa, T. Kinoshita, "Global approach to multi-channel EEG analysis for diagnosis and clinical evaluation in mild Alzheimer's disease." *Neuropsychobiology* **49**, 2004 (in press).

Übersichtsreferat 3:

Insulinfunktionen im ZNS

Stockhorst, Ursula (1), Steingrüber, Hans-Joachim (1) & Scherbaum, Werner A. (2)

- (1) PD. Dr. Ursula Stockhorst & Prof. Dr. Hans-Joachim Steingrüber:
Institut für Medizinische Psychologie, Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
- (2) Prof. Dr. Werner A. Scherbaum
Deutsches Diabetes Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Korrespondenz: PD Dr. Ursula Stockhorst
Institut für Medizinische Psychologie
Postfach 101007
40001 Düsseldorf

Tel.:0211-81-15349; Fax: 81-13015
Email: ursula.stockhorst@uni-duesseldorf.de

Abstract:

Insulin ist vor allem wegen seiner peripheren Wirkungen auf den Stoffwechsel bekannt, aber es übt auch wichtige Funktionen im zentralen Nervensystem (ZNS) aus und ist dort als Neuropeptid wirksam. Dabei wird der zentrale vom peripheren Insulinspiegel modifiziert. Das Gehirn kann als ein insulinempfindliches (nicht nur als glukoseempfindliches) Organ bezeichnet werden. Die neuroanatomische Grundlage dafür liefern zentrale Insulinrezeptoren (vor allem im Bulbus olfactorius, Hypothalamus und Hippocampus). Tierexperimente belegen, dass zentral wirksames Insulin Nahrungsaufnahme und Körpergewicht bei normalgewichtigen (nicht aber bei übergewichtigen) Tieren reduziert. Dabei liegen erste Hinweise vor, dass dieser Effekt (geschlechts)spezifisch für männliche Versuchstiere ist. Dies ist in Übereinstimmung damit, dass peripheres Insulin positiv mit der Höhe des viszeralen (nicht des subcutanen) Körperfetts korreliert ist, wobei viszerales Körperfett insbesondere bei männlichen Versuchstieren vorhanden ist.

Darüber hinaus verbessert zentrales Insulin Lernen und Gedächtnis. Entsprechend kommt es bei Schädigung von Insulinrezeptoren im Hippocampus zu Gedächtnisstörungen. Defizite zentraler Insulinrezeptoren treten auch bei Alzheimer-Demenz auf. In Übereinstimmung damit profitieren Patienten mit Alzheimer-Demenz von einer Erhöhung des peripheren Insulinspiegels (sofern der Blutzuckerspiegel euglykämisch bleibt). Beim Menschen stellt der intranasale Applikationsweg einen interessanten Weg dar, um zentrale Insulinrezeptoren direkt zu erreichen und dabei eine Euglykämie aufrechtzuerhalten. In unserer Arbeitsgruppe untersuchen wir die Effekte intranasal verabreichten Insulins auf Nahrungsaufnahme, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Glukoregulation. Aus dem breiten Wirkprofil zentralen Insulins ergeben sich Konsequenzen für die klinische Anwendung (bei Alzheimer-Demenz und Übergewicht).

1. Insulinrezeptoren und Insulinapplikation im ZNS: Übersicht

Insulinrezeptoren sind nicht nur in der Peripherie, sondern auch im ZNS vorhanden, mit besonders hoher Dichte im Bulbus olfactorius, im Hypothalamus und dem Hippocampus (z.B. Hopkins & Williams, 1997; Schulingkamp, Pagano, Hung & Raffa, 2000). Dabei liegen fast ausschließlich Tierexperimente vor, wobei die wichtigsten Befunde in diesem Übersichtsreferat dargestellt werden sollen (Kapitel 2). Insulin wird im Tierexperiment im Regelfall intracerebro-ventriculär (i.c.v.) injiziert oder infundiert. Aber auch peripher injiziertes Insulin gelangt in das ZNS über einen aktiven Transportprozess, so dass nachfolgend auch Studien referiert werden, bei denen Insulin peripher verabreicht wurde (Kapitel 2 und 3). Abschließend wird eine neue Möglichkeit der zentralen Insulingabe beim Menschen, die intranasale Gabe, dargestellt (3.2).

2. Effekte zentral applizierten Insulins

Die Lokalisation der Insulinrezeptoren im ZNS legt nahe, dass zentral verfügbares Insulin vor allem für vier Bereiche eine funktionale Bedeutung hat: 1. für die Glukoregulation und die beteiligten Stoffwechselfaktoren, 2. für Parameter der Nahrungsaufnahme (Essverhalten, Hunger- und Sättigungsregulation, Körpergewicht), 3. für Lernen und Gedächtnis und 4. für Aufmerksamkeitsprozesse.

Nachfolgend wird der Stand der Forschung zu den Effekten zentral wirksamen Insulins auf Glukoregulation, Nahrungsaufnahme, Lernen und Gedächtnis sowie

Aufmerksamkeit zusammengefasst. Abschließend wird der Forschungsbedarf für den Humanbereich aufgezeigt.

2.1 Effekte auf die Glukoregulation

Nach zentraler Insulinapplikation (in hoher Dosis) kommt es zu einer vagal vermittelten peripheren Insulinfreisetzung und nachfolgender Senkung des Blutglukosespiegels (Chen, Woods & Porte, 1975; Chowers, Lavy & Halpern, 1961, 1966), d.h. es liegt eine positive Rückkopplung von zentralem Insulin auf die periphere Insulinausschüttung vor. Diese Effekte sind klassisch konditionierbar, was ein valider Indikator für die Beteiligung des ZNS an der peripheren Insulinausschüttung ist. Konditionierungseffekte in Stoffwechselfparametern wurden im Tier- und Humanexperiment gezeigt (zf. Woods, 1995; Stockhorst, 2003).

2.2 Effekte auf die Nahrungsaufnahme: Tierexperimentelle Daten

Zentral vorhandenes Insulin hat wichtige Funktionen bei der *Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht* (zf. Figlewicz, 2003; Porte, Baskin & Schwartz, 2002; Stockhorst, Steingrüber & Scherbaum, 2000; Woods, Gotoh & Clegg, 2003):

Es reduziert dosisabhängig Kalorienaufnahme und Körpergewicht, sowohl nach chronischer Infusion in das Ventrikelsystem (Brief & Davis, 1984) oder in den ventralen Hypothalamus als auch nach einmaliger (akuter) i.c.v. Injektion (Air, Benoit, Blake Smith, Clegg & Woods, 2002). Zentrales Insulin gilt als *zentrales Sättigungssignal*, da es offenbar die Funktion hat, dem Organismus eine bereits erfolgte Nahrungszufuhr zu signalisieren. Es interagiert dabei mit weiteren Neuropeptiden, *agonistisch* vor allem mit Leptin, aber auch mit Cholecystokinin (CCK). Antagonistische Effekte (nämlich ein Anstieg von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht) entstehen durch zentrales Neuropeptid Y (NPY) und Glukocorticoide.

Die nahrungsaufnahmemodifizierenden Effekte zentralen Insulins werden auch differentiell beeinflusst, und zwar durch die Faktoren 'Geschlecht' und 'Gewicht'.

Geschlecht:

Der Unterschied in der Fettverteilung bei Männern (vor allem viszeral) und Frauen (vor allem subcutan) ist mit der Sekretion der Hormone Insulin (mehr bei Männern) und Leptin (mehr bei Frauen) assoziiert. Leptin und Insulin werden beide direkt proportional zum Körperfett in das Plasma sezerniert und auch in das ZNS transportiert. Sie werden deshalb auch als zentrale 'adiposity signals' gekennzeichnet (Woods et al., 2003), weil sie dem Gehirn über den Körperfettgehalt Auskunft geben. Ausgehend von der geschlechtsspezifischen peripheren Sekretion untersuchten Clegg, Riedy, Blake Smith, Benoit und Woods (2003), inwieweit die Gehirne männlicher und weiblicher Ratten für die zentrale Injektion von Insulin und Leptin unterschiedlich sensitiv sind. Die Nahrungsaufnahme war bei den *männlichen Tieren* reduziert, wenn ihnen *Insulin* (nicht Leptin) injiziert worden war; *weibliche Tiere* reagierten dagegen auf *Leptin* (nicht auf Insulin) mit einer Abnahme der Nahrungsaufnahme. Die Befunde sind auch klinisch relevant, denn das viszerale Körperfett stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung von Adipositas, insulinresistentem Diabetes und von kardiovaskulären Erkrankungen dar.

Die Wirkungen von Leptin bei weiblichen Organismen sind in gutem Einklang mit Befunden zum Zusammenhang zwischen Leptin- und Östrogenspiegel (zf. Woods et al., 2003):

- Der Leptinspiegel bei der Frau ist positiv mit dem Östrogenspiegel korreliert.
- Auch Östrogen reduziert Nahrungsaufnahme und Gewicht.
- Östrogenmangel (postmenopausal oder nach Ovariectomie) geht mit einem Anstieg von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht bei weiblichen Ratten und anderen Spezies einher.
- Postmenopausal entwickeln weibliche Organismen eher viszerales Körperfett bei gleichzeitiger Abnahme des Leptinspiegels.
- Bei Östrogensubstitution findet die Umverteilung des Körperfetts und die Gewichtszunahme nicht statt.

(Ausgangs)Gewicht:

Ein weiterer differentieller Faktor, der die Wirkung zentralen Insulins auf die Nahrungsaufnahme modifiziert, ist das *Gewicht*: Während genetisch übergewichtige Versuchstiere (Vte) im Vergleich zu schlanken Kontrolltieren höhere Insulinspiegel im Plasma und der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) aufweisen, gilt das Gegenteil für die Insulinkonzentration im Riechkolben und im Hypothalamus (Baskin et al., 1993; Woods et al., 1985). Damit in Einklang steht der Befund, dass übergewichtige Vte keinen gewichtsreduzierenden Effekt nach i.c.v. Insulininjektion zeigen (Ikeda et al., 1986). Dies stützt die Annahme, dass Übergewicht mit einer verminderten Wirkung von Insulin im ZNS assoziiert ist und dies die Entwicklung von Übergewicht fördert (Porte et al., 1998).

Zusammenfassend:

Insgesamt legt die Wirkung zentralen Insulins in Form einer verminderten Kalorienaufnahme und einer Gewichtsabnahme bei schlanken und normalgewichtigen Organismen den Schluss nahe, dass Insulin im ZNS eine *katabole Wirkung* ausübt und somit einen Zustand negativer Energiebalance fördert (Porte et al., 1998), wobei männliche Organismen – ersten Daten nach - sensitiver als weibliche Organismen auf zentrales Insulin reagieren. Bei Übergewichtigen liegen wahrscheinlich Störungen der zentralen Signalfunktion von Insulin vor.

2.3 Effekte auf Lernen und Gedächtnis

Das Vorkommen von Insulinrezeptoren im Hippocampus hat erste Untersuchungen zu den Effekten zentral applizierten Insulins auch auf Lernen und Gedächtnis angeregt (zf. Park, 2001).

2.3.1 Insulineffekte auf Lernen und Gedächtnis bei Gesunden

In Übereinstimmung mit den Gedächtnisqualitäten, für die der Hippocampus besonders relevant ist, werden im Tierexperiment räumliche Aufgaben (z. B. sog. 'water maze' Aufgaben) eingesetzt, um die gedächtnismodifizierenden Effekte von Insulin zu untersuchen. Im Humanexperiment sind es bisher Aufgaben zum deklarativen semantischen Gedächtnis (wie Wortlisten und sog. 'story recall' Tests).

(A) Tierexperimentelle Daten:

Die bisherigen Daten zu den Effekten zentralen Insulins bei stoffwechselgesunden Vtn sprechen dafür, dass die Insulingabe gedächtnisfördernde Effekte hat. Voraussetzung für die gedächtnisfördernden Effekte ist - wie bei den Effekten zentralen Insulins auf die Nahrungsaufnahme - die Beibehaltung einer peripheren Euglykämie. Die neurobiologischen Mechanismen, die in Zusammenhang mit der Steigerung kognitiver Funktionen durch Insulin diskutiert werden (Kern, Born & Fehm, 2002; Park, 2001),

sind im Einklang mit den generellen Annahmen zu den neurobiologischen Korrelaten von Gedächtnis (Pinel, 2001). So führt zentral appliziertes Insulin z. B zu einer Steigerung der hippocampalen Langzeitpotenzierung (LTP) durch Steigerung der Aktivität des NMDA(N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptors, und es steigert die Freisetzung von Acetylcholin und die Glukosenutzung im entorhinalen Cortex und im Hippocampus.

(B) Humanexperimentelle Daten:

Auch aus dem Humanexperiment liegen erste Daten zu den gedächtnisfördernden Effekten von zentral wirksamem Insulin bei Gesunden vor, wobei Insulin in den bisherigen Studien intravenös verabreicht wurde. Sowohl bei gesunden Probanden (Pbn) im frühen Erwachsenenalter (Alter zwischen 22 und 32 Jahren, Kern et al., 2001) als auch bei gesunden älteren Pbn (M = 68.7 Jahre, Watson et al., 2003) verbesserte sich das deklarative Gedächtnis nach Insulin. In beiden experimentellen Studien wurde die periphere Euglykämie durch die gleichzeitige Glukoseinfusion (euglykämischer Clamp) aufrechterhalten.

Die Arbeit von Watson et al. (2003) bei älteren Pbn liefert auch interessante Ergebnisse im Hinblick auf die Frage, inwieweit Veränderungen, die im Zuge einer Alzheimer-Demenz entstehen, mit zentralem Insulins assoziiert sind (vgl. 2.3.2): Die Insulingabe steigerte die Konzentration von amyloidem β -Peptid (speziell von A β 42) in der CSF der gesunden Pbn. A β ist ein Marker für die amyloiden Plaques, die bei der Alzheimer Demenz charakteristisch sind. Dabei nahm der insulininduzierte Anstieg der β -Amyloid-Konzentration mit dem Lebensalter zu. Entsprechend war die gedächtnisfördernde Insulinwirkung im höheren Lebensalter geringer, d.h. die Pbn profitierten weniger von der Insulinzufuhr. Ein Bindeglied stellt wahrscheinlich das sog. 'insulin-degrading-enzyme' (IDE) dar: A β und Insulin werden beide durch IDE abgebaut. Daher ist anzunehmen, dass chronisch hohe Insulinspiegel zu einem Verbrauch von IDE und zu einem Anstieg von A β führen. Somit ist es interessant, der Funktion von Insulin auch im Zusammenhang mit der Pathogenese der Alzheimer Demenz (AD) nachzugehen. Dabei lagen entsprechende Daten zur Bedeutung zentralen Insulins im Zusammenhang mit der AD schon vor der Arbeit von Watson et al. (2003) vor (vgl. 2.3.2).

2.3.2 Insulineffekte auf Lernen und Gedächtnis in klinischen Gruppen

(A) Tierexperimentelle Daten

Besonders konsistent sind die tierexperimentellen Befunde zu Gedächtnisdefiziten nach *Schädigung zentraler oder peripherer Insulinrezeptoren*: Experimentell (durch Streptozototozin) induzierte periphere und zentrale Insulinrezeptordefizite führen zu Lern- und Gedächtnisdefiziten (Lannert & Hoyer, 1998) sowie zu einer Verschlechterung der hippocampalen Langzeitpotenzierung (Biessels et al., 1998).

Entsprechend war eine Gabe peripheren Insulins geeignet, die kognitiven Defizite zu reduzieren, die nach Schädigung von Insulinrezeptoren eingetreten waren (zf. Park, 2001). Es ist somit anzunehmen, dass die zusätzliche Insulinzufuhr bei zentralen Defiziten der Insulinrezeptoren therapeutisch wirksam ist.

(B) Daten aus dem Humanbereich

Auch aus dem Humanbereich liegen Daten zu kognitiven Defiziten bei defekten zentralen Insulinrezeptoren vor, und zwar vor allem auf der Grundlage von post-mortem Studien an Patienten mit AD. Sie zeigen interessanterweise eine Reihe von Besonderheiten im Zusammenhang mit der Regulation des zentralen und peripheren Insulinspiegels:

- Sie besitzen eine höhere Anzahl, aber defizitäre Insulinrezeptoren im ZNS (Frölich et al., 1998). Es besteht eine gestörte Insulin-Signal-Transduktion (Hoyer, 2002). Dementsprechend haben AD-Patienten einen höheren Anteil nicht-metabolisierter Glukose im cerebralen Blut. Die *AD wurde deshalb auch als Typ-II Diabetes des Gehirns* bezeichnet (Hoyer, 1998).
- Es liegen Daten vor, wonach der Quotient des Insulingehalts in der CSF zum Insulingehalt im peripheren Plasma (CSF/Plasma-Quotient) reduziert ist (Craft et al., 1998). Dies lässt auf einen verringerten Transport von Insulin ins Gehirn schließen. Dabei korreliert der CSF/Plasma-Quotient negativ mit dem Grad der Demenz (zf. Wickelgren, 1998).
- Patienten mit AD weisen einen höheren Nüchtern-Plasmainsulinspiegel bei normalem Blutzuckerspiegel auf, was für eine Insulinresistenz spricht (Craft et al., 1998).

Folgerichtig profitieren AD-Patienten von einer Erhöhung des peripheren (und damit auch des zentralen) Insulinspiegels und zeigen eine Verbesserung der Gedächtnisleistung (Craft et al., 1996, 1999): So waren periphere Glukosegaben - die ja die endogene Insulinproduktion anregen - geeignet, die Gedächtnisleistung speziell von Patienten mit AD zu verbessern (Craft et al., 1996). Entscheidend für die Gedächtnisverbesserung bei Patienten mit AD war dabei nicht die glukosebedingte Erhöhung des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie), sondern der Anstieg des Insulinspiegels (*Hyperinsulinämie*), wie Craft et al. (1999) in ihrer Folgestudie zeigten: Sofern die körpereigene Insulinproduktion blockiert wurde, hatte eine Glukosezufuhr keine gedächtnisfördernden Effekte. Es ist somit naheliegend, die gedächtnisfördernden Effekte einer Glukosezufuhr als Ergebnis des glukoseinduzierten endogenen Insulinanstiegs und der anschließenden Erhöhung des zentralen Insulinspiegels zu interpretieren.

2.4 Aufmerksamkeit

Eng verknüpft mit der Bedeutung des Insulins für die Gedächtnisleistung ist der Einfluss von Insulin auf die *Aufmerksamkeit*. Hier eignen sich evozierte Potentiale, um den Effekt von zentral vorhandenem Insulin auf die präattentiven (frühen) Prozesse der Reizverarbeitung (im Bereich 0-150 ms nach Onset eines Stimulus) und die attentiven Prozesse (> 150 ms nach Onset) zu messen. Bisher zeigt sich nach Gabe intranasalen Insulins (Kern, Born, Schreiber & Fehm, 1999) und auch bei i.v. Gabe unter Beibehaltung einer Euglykämie (Kern et al., 2001) eine Abnahme der Amplitude und eine Verlängerung der Latenz der P300 in einem Oddballparadigma (vgl. 2.5).

2.5 Direkte zentrale Insulinapplikation auch beim Menschen? Der 'nose-to-brain pathway'

Eine neue und vielversprechende Möglichkeit, auch beim Menschen zentrale Rezeptoren direkt zu erreichen, besteht in Form einer *intranasalen Applikationsroute*. Dieser Transportweg ('nose-to-brain pathway') wird in jüngster Zeit für einige Neuropeptide gewählt (Fehm, Perras, Smolnik, Kern & Born, 2000). Die Nutzung der intranasalen Route speziell für die Insulinapplikation wird auch dadurch begünstigt, dass Insulinrezeptoren mit besonders hoher Dichte im Bulbus olfactorius vorhanden sind (Illum, 2000). Die nasale Route bietet dabei vor allem den gewünschten Vorteil, dass in der Peripherie eine Euglykämie erhalten bleibt und die zentralen Wirkungen von Insulin isoliert - ohne eine Konfundierung mit den Effekten einer (peripher entstandenen) Hypoglykämie - untersucht werden können (Kern et al., 1999).

Intranasal verabreichtes Insulin lässt sich bereits 10 Minuten nach Verabreichung in der CSF beim Menschen nachweisen (Born et al., 2002). Den ersten Nachweis, dass intranasal verabreichtes Insulin zentralnervöse Wirkungen hat, erbrachten Kern et al. (1999). Sie wiesen Effekte auf akustisch evozierte Potentiale (AEPs) nach: Gesunden männlichen Pbn wurde in einer von zwei Sitzungen sechsmal Insulin intranasal (ohne Absorptionsverstärker) verabreicht und in der anderen Sitzung Placebo. Unter Insulin kam es – bei Beibehaltung einer peripheren Euglykämie - zu einer Abnahme der Amplitude und einer Erhöhung der Latenz im Bereich der P300 (also ab 300 ms nach Stimulusvorgabe). Weiterhin zeigte sich ein deutlicher negativer Potentialshift. Zentral wirksames Insulin (bei gleichzeitiger Euglykämie) reduziert somit - auf den ersten Blick - die Aufmerksamkeit. Dabei ist jedoch zu beachten, dass eine Zunahme der Negativierung im Potentialbereich ab ca. 200 ms bis etwa 800 ms Poststimulus (sog. 'negative slow wave' = negativer Potentialshift) mit der Rekrutierung von Zellverbänden im frontalen Cortex einhergeht. Diese Ressourcen verbessern die Enkodierung im Arbeitsgedächtnis. Auch dem Hippocampus kommt in diesem Zusammenhang eine wichtige Funktion zu: Während der Enkodierung von Informationen übt der Hippocampus eine inhibitorische Kontrolle auf aktivierende (arousalerzeugende) Strukturen des Hirnstamms und des Mittelhirns aus. Dies ist für die erfolgreiche Enkodierung im Arbeitsgedächtnis wichtig (zf. Kern et al., 2002). Eine Steigerung der Gedächtnisleistung nach Insulin ließe sich somit durch die Beeinflussung hippocampaler Insulinrezeptoren erklären.

Intranasal verabreichtes Insulin sollte nun auch zur Untersuchung der weiteren Effekte zentral wirksamen Insulins (nämlich auf Essverhalten und Gedächtnis) beim Menschen eingesetzt werden.

3. Eigene experimentelle Daten: Zentral wirksames Insulin beim Menschen und Konsequenzen für die humanexperimentelle Forschung

In unserer Arbeitsgruppe gehen wir den zentralen Effekten von Insulin durch zwei Arten von Experimenten nach: (1) durch den Nachweis der Konditionierbarkeit nach peripherer Injektion von Insulin und der Untersuchung von Konditionierungseffekten in Stoffwechselfparametern und Symptomen und (2) durch Experimente mit Gabe intranasal verabreichten Insulins. Dabei werden neben Parametern der Glukoregulation auch Effekte auf Nahrungsaufnahme, Gedächtnis und Aufmerksamkeit untersucht, und zwar unkonditionierte und konditionierte Effekte.

Klassische Konditionierung erfordert immer die Beteiligung des ZNS. Daher ist der Nachweis der klassischen Konditionierung von Insulineffekten stets ein Beleg der zentralnervösen Vermittlung der jeweiligen Effekte.

3.1 Klassische Konditionierung bei Gabe peripher verabreichten Insulins

In zwei Experimenten wurde bei gesunden männlichen Pbn Insulin peripher injiziert. Im Rahmen eines Lernprotokolls der klassischen Konditionierung wurde untersucht, inwieweit sich die Stoffwechseleffekte und auch subjektive Symptome nach Insulin- und Glukoseinjektion klassisch konditionieren lassen (Stockhorst, 2003; Stockhorst et al., 1999; Stockhorst, Steingrüber & Scherbaum, 2000; Stockhorst et al., im Druck). Unsere Arbeiten belegen, dass folgende Wirkungen von Insulin klassisch konditionierbar sind:

- die Abnahme des Blutzuckerspiegels
- ein antizipatorischer Anstieg des Seruminsulins
- ein Anstieg des Plasmacortisol- und Plasmanoradrenalin-Spiegels
- sowie subjektive (insbesondere neuroglykopenischer) Symptome.

Die Daten unserer Arbeitsgruppe belegen somit durch den Nachweis der klassischen Konditionierung peripherer Insulinwirkungen, dass peripher verabreichtes Insulin ein afferentes Signal für zentrale Insulinrezeptoren darstellt und eine insulininduzierte Blutzuckerabnahme *sowie* die Freisetzung gegenregulatorischer Hormone *und* Symptome gelernt werden können.

3.2 Unkonditionierte und konditionierte Effekte intranasal verabreichten Insulins

Wir untersuchten die Effekte intranasal verabreichten Insulins auf endokrine Parameter, aber auch Essverhalten, Gedächtnis und Aufmerksamkeit bei gesunden männlichen Pbn. Damit erweiterten wir (gegenüber Kern et al., 1999) die Parameter um die Erfassung von Essverhalten und Gedächtnis, also wichtige Bereiche der zentralen Insulinwirkung (vgl. 2.2 und 2.3). Wir führten bisher zwei Experimente durch. Die Daten (zur Publikation eingereicht und in Vorbereitung) belegen:

- eine Abnahme des Blutzuckerspiegels im euglykämischen Stoffwechselbereich
- einen Anstieg des Serum-Insulinspiegels
- eine geringere Nahrungsaufnahme und geringere Essgeschwindigkeit bei Normalgewichtigen. Es bestehen differentielle Effekte des Body-mass Index (BMI).
- eine Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses
- eine Abnahme der Amplitude und Anstieg der Latenz akustisch evozierter Potentiale im Oddball-Paradigma durch intranasal verabreichtes Insulin.

In einem dieser Experimente mit intranasalem Insulin benutzten wir ein Konditionierungsdesign. Folgende Effekte intranasal applizierten Insulins erwiesen sich zusätzlich als klassisch konditionierbar:

- der Anstieg der Serum-Insulinfreisetzung
- richtungsmäßig die Abnahme des Blutzuckerspiegels bei euglykämischer Stoffwechsellaage
- eine Abnahme des Leptin- und Adrenalinpiegels
- die Abnahme der Amplitude akustisch evozierter Potentiale.

Somit haben wir erstmals nach akuter Applikation bei männlichen Pbn gezeigt, dass intranasal - also direkt in das Gehirn appliziertes Insulin - Veränderungen in den Bereichen herbeiführt hervorruft, die dem Wirkprofil zentral injizierten Insulins im Tierexperiment entsprechen.

4. Fazit

Aus den Wirkungen zentralen Insulins lassen sich Konsequenzen für die klinische Anwendung (bei Alzheimer-Demenz und Übergewicht) ableiten. Zuvor sind wichtige Grundlagenforschungen beim Menschen durchzuführen. So müssen die Effekte der längerfristigen zentralen Insulingabe auf die Modifikation des Körpergewichts untersucht werden. Bei Gesunden und in klinischen Gruppen (z. B. Patienten mit Alzheimer-Demenz) müssen die gedächtnismodifizierenden Effekte zentralen Insulins überprüft werden. In dem Vortrag werden Vorschläge für Humanexperimente referiert.

Literatur

- Air, E. L., Benoit S. C., Blake Smith K. A., Clegg D. J., Woods S. C. (2002). Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *72*, 423-429.
- Baskin, D. G., Marks, J. L., Schwartz, M. W., Figlewicz, D. P., Woods, S. C. & Porte D., Jr. (1993). Insulin and insulin receptors in the brain in relation to food intake and body weight. In H. Lehnert, R. Murison, H. Weiner, D. Hellhammer & J. Beyer (Eds.), *Neuronal control of bodily function: Basic and clinical aspects. Vol. 7: Endocrine and nutritional control of basic biological functions*. 209-222. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers.
- Biessels, G.-J., Kamal, A., Urban, I. J. A., Spruijt, B. M., Erkelens, D. W. & Gispen, W. H. (1998). Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: Effects of insulin treatment. *Brain Research*, *800*, 125-135.
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U. & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: A transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, *5*, 514-516.
- Brief, D. J. & Davis, J. D. (1984). Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Research Bulletin*, *12*, 571-575.
- Chen, M., Woods, S. C. & Porte, D. (1975). Effect of cerebral intraventricular insulin on pancreatic insulin secretion in the dog. *Diabetes*, *24*, 910-194.
- Chowers, I., Lavy, S., Halpern, L. (1961). Effect of insulin administered intracisternally in dogs on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid. *Experimental Neurology*, *3*, 197-205.
- Chowers, I., Lavy, S., & Halpern, L. (1966). Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid in vagotomized dogs. *Experimental Neurology*, *14*, 383-389.
- Clegg, D. J., Riedy, C. A., Blake Smith, K. A., Benoit, S. C. & Woods, S. C. (2003). Differential sensitivity to central leptin and insulin in male and female rats. *Diabetes*, *52*, 682-687.
- Craft, S., Asthana, S., Newcomer, J. W., Wilkinson, C. W., Matos, I. T., Baker, L. D., Cherrier, M., Lofgreen, C., Latendresse, S., Petrova, A., Plymate, S., Raskind, M., Grimwood, K. & Veith, R. C. (1999). Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 1135-1140.
- Craft, S., Newcomer, J., Kanne, S., Dagogo-Jack, S., Cryer, P., Sheline, Y., Luby, J., Dagogo-Jack, A. & Alderson, A. (1996). Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *17*, 123-130.
- Craft, S., Peskind, E., Schwartz, M. W., Schellenberg, G. D., Raskind, M. & Porte, D. (1998). Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease. *Neurology*, *50*, 164-168.
- Fehm, H. L., Perras, B., Smolnik, R., Kern, W., & Born, J. (2000). Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: a novel approach to neuropharmacology? *European Journal of Pharmacology*, *405*, 43-54.
- Figlewicz, D. P. (2003). Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *American Journal of Physiology: Regulatory and Integrative Comparative Physiology*, *284*, R882-R892.
- Frölich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H.-G., Engelsberger, S., Humrich, J., Laufer, S., Muschner, D., Thalheimer, A., Türk, A., Hoyer, S., Zöchling, R., Boissl, K. W., Jellinger, K. & Riederer, P. (1998). Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, *105*, 423-438.
- Hopkins, D. F. C. & Williams, G. (1997). Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabetic Medicine*, *14*, 1044-1050.
- Hoyer, S. (1998). Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *Journal of Neural Transmission*, *105*, 415-422.
- Hoyer, S. (2002). The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *Journal of Neural Transmission*, *109*, 341-360.

- Ikeda, H., West, D. B., Pustek, J. J., Figlewicz, D. P., Greenwood, M. R. C., Porte, D. Jr. & Woods, S. C. (1986). Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of lean but not obese Zucker rats. *Appetite*, *7*, 381-386.
- Illum, L. (2000). Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *11*, 1-18.
- Kern, W., Born, J. & Fehm, H. L. (2002). Role of insulin in Alzheimer's disease: approaches emerging from basic animal research and neurocognitive studies in humans. *Drug Development Research*, *56*, 511-525.
- Kern, W., Born, J., Schreiber, H. & Fehm, H. L. (1999). Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in men. *Diabetes*, *48*, 557-563.
- Kern, W., Peters, A., Fruehwald-Schultes, B., Deininger, E., Born, J., & Fehm, H. L. (2001). Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Clinical Neuroendocrinology*, *74*, 270-280.
- Lannert, H. & Hoyer, S. (1998). Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behavioral Neuroscience*, *112*, 1199-1208.
- Park, C. R. (2001). Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *25*, 311-323.
- Pinel, J. P. J. Biopsychologie (2001). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Porte, D. Jr., Baskin, D. G. & Schwartz, M. W. (2002). Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutrition Reviews*, *60*, S20-S29.
- Porte Jr., D., Seeley, R. J., Woods, S. C., Baskin, D. G., Figlewicz, D. P. & Schwartz, M. W. (1998). Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologica*, *41*, 863-881.
- Schulingkamp, R. J., Pagano, T. C., Hung, D. & Raffa, R. B. (2000). Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *24*, 855-872.
- Stockhorst, U. (2003). Klassische Konditionierung bei der Gabe von Pharmaka. Pabst Science Publishers: Lengerich.
- Stockhorst, U., de Fries, D., Schottenfeld-Naor, Y., Huebinger, A., Steingrueber, H.-J. & Scherbaum, W. A. (submitted). Intranasally administered insulin and its CNS effects in healthy humans: Unconditioned and conditioned responses.
- Stockhorst, U., Gritzmann, E., Klopp, K., Schottenfeld-Naor, Y., Hübinger, A., Berresheim, H.-W., Steingrüber, H.-J. & Gries, F. A. (1999). Classical conditioning of insulin effects in healthy humans. *Psychosomatic Medicine*, *61*, 424-435.
- Stockhorst, U., Mahl, N., Krueger, M., Huenig, A., Schottenfeld-Naor, Y., Huebinger, A., Berresheim, H.-W., Steingrueber, H.-J. & Scherbaum, W. A. (in press). Classical conditioning and conditionability of insulin and glucose effects in healthy humans. *Physiology & Behavior*.
- Stockhorst, U., Steingrüber, H.-J. & Scherbaum, W. A. (2000). Classically conditioned responses following repeated insulin and glucose administration in humans. *Behavioural Brain Research*, *110*, 143-159.
- Watson G. S., Peskind, E. R., Asthana, S., Purganan, K., Wait, C, Chapman, D., Schwartz, M. W., Plymate, S., & Craft, S. (2003). Insulin increases CSF Aβ42 levels in normal older adults. *Neurology*, *60*, 1899-1903.
- Wickelgren, I. (1998). Tracking insulin to the mind. *Science*, *280*, 517-519.
- Woods, S. C. (1995). Insulin and the brain: A mutual dependency. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, *16*, 53-81.
- Woods, S. C., Gotoh, K. & Clegg, D. J. (2003). Gender differences in the control of energy homeostasis. *Experimental Biology and Medicine*, *228*, 1175-1180.
- Woods, S. C., Porte D., Jr., Bobbioni, E., Ionescu, E., Sauter, J.-F., Rohner-Jeanrenaud, F. & Jeanrenaud, B. (1985). Insulin: its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *42*, 1063-1071.

Überblicksreferat 4:

Sleepless without Cortisol

Ursula Voss (1), Inka Tuin (2) & Ibolya Kallai (1)

(1) J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main

(2) Universitätsklinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main

Abstract

Several studies have shown that cortisol and sleep interact, however, the exact determinants of this relationship are still not clear. While it appears that cortisol is suppressed in SWS, REM sleep seems to occur at increased levels of cortisol, albeit cortisol secretion is reduced in REM sleep. Studies on patients with hypercortisolism found reduced SWS and unchanged REM sleep. Only very few cases of hypocortisolism have been reported. Aside from a single patient, all patients had adrenal deficiencies but no pituitary lesions, i.e. the feedback-loop between cortisol and CRH/ACTH was preserved. Changes in sleep in response to cortisol may be related to either of these hormones. The case reported here concerns the isolated effect of cortisol on sleep in the absence of ACTH. The data were collected from a now 30 year old patient suffering from global pituitary insufficiency. The patient had complaints of severe insomnia, no dream recall, and difficulties in daytime functioning. A PSG revealed a total sleep time (TST) of 1.5 hrs with only 8 min of SWS and 3 min of REM sleep. The patient had no problem falling asleep but was unable to maintain sleep. An hourly endocrine profile conducted during the 3rd night showed only minimal levels of plasma cortisol. As a consequence, the hydrocortisone replacement was increased. He now takes an additional 15 mg of hydrocortisone shortly before falling asleep. A follow-up PSG showed a TST of 7 hrs with 109 min of SWS and 46 min of REM sleep. These results suggest that, whereas low cortisol levels are promoting the initiation of sleep, a nocturnal release of cortisol may be necessary to maintain sleep. Cortisol may also be involved in the maintenance of SWS and REM sleep. It is unclear at this point, whether REM sleep was suppressed as a consequence of the reduced TST or whether the progression of REM sleep is dependent on an at least minimal release of cortisol.

Summary

Cortisol has a distinct circadian and ultradian rhythm. Plasma cortisol levels decrease toward the evening, reaching minimal levels during the first half of the night which is characterized by an alternation between slow wave sleep (SWS) and light sleep. Cortisol levels recover during the second half of the night and show maximum levels shortly following the morning awakening (Weitzman, Funkushima, Nogueire, Roffwarg, Gallagher, & Hellman, 1971; Späth-Schwalbe, Gofferje, Kern, Born, & Fehm, 1991). The awakening seems to specifically trigger a cortisol release (Hucklebridge, Clow, Rahman & Evans, 2000), regardless of the time of awakening, i.e. night or morning.

The relationship between cortisol and sleep has been intensively studied, yet, the exact determinants of this relationship are still not clear. Experimental studies on human subjects have approached the problem from two angles: 1) research on healthy subjects and 2) research on subjects with deficiencies in the hypothalamic pituitary adrenal system (HPA system). Common to all studies is the difficulty to distinguish whether the observed effect stems from variations in cortisol alone or from a synergistic effect of the hormones of the HNA system such as adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticotropin releasing hormone (CRH), and growth hormone (GH).

The case reported here documents the sleep characteristics of a patient deficient of natural secretion of all pituitary hormones, i.e. cortisol, ACTH, and GH. The patient is being substituted for cortisol and GH but not ACTH. Moreover, GH levels remain constant and thus, a feedback effect of hydrocortisol on the HPA system can be ruled out in this patient. Changes in sleep architecture can be specifically linked to cortisol. In the following, we will briefly review the literature on the relationship between cortisol and sleep. We will then describe in detail the sleep and endocrine data recorded on a patient with a global pituitary deficiency.

1) Studies of cortisol on healthy human subjects

The results of these studies suggest that cortisol release is suppressed in slow wave sleep (SWS) as a result of an inhibition of pituitary-adrenal secretion (Bierwolf, Struve, Marshall, Born & Fehm, 1997; Weitzman, Zimmerman, Czeisler, & Ronda, 1983). Although these results appear convincing, they need to be further qualified, considering that the quiescent period of adrenocortical activity starts a few

hours before sleep onset. If SWS promoted the inhibition of the HPA activity and wakefulness initiated it, then the evening nadir should coincide with the beginning of SWS. Data presented by Follenius, Brandenberger, Badesapt, Libert & Ehrhart (1992) suggest that there may be an additional circadian process modulating the adrenocortical response besides sleep.

Although the rise in plasma cortisol levels during the second half of the night suggests a relationship with REM sleep, several authors claim that the offset of SWS triggers the secretion of plasma cortisol (Born, Kern, Bieber, Fehm-Wolfsdorf, Schiebe & Fehm, 1986) and that cortisol is actually released during nocturnal periods of wakefulness and light sleep rather than REM sleep. The authors suggest that REM sleep is accompanied by a decrease in plasma cortisol concentrations (Fehm, Bieber, Benkowitz, Fehm-Wolfsdorf, Voigt & Born, 1985). However, since REM sleep has been found to persist during cortisol increases (Follenius et al., 1992), cortisol seems to just not be promoted rather than actively inhibited, as is the case with cortisol secretion during SWS (Born, Schenk, Späth-Schwalbe, & Fehm, 1988). This finding is in agreement with the reported increase in cortisol secretion upon awakening (Hucklebridge et al., 2000). For the sake of the presented case study, it should be noted that REM sleep is initiated at elevated levels of plasma cortisol, even though it may not be secreted during this phase of sleep.

So far, manipulations of cortisol levels in healthy human subjects have only been varied in one direction, comparing the effects of normally occurring, ultradian cortisol level fluctuations with pharmacologically elevated concentrations of cortisol on sleep. The results of such studies suggest that high levels of hydrocortisone seem to reduce REM sleep, increase SWS and enhance intermittent wakefulness (Born, Späth-Schwalbe, Schwakenhofer, Kern & Fehm, 1988; Fehm, Benkowitz, Kern, Fehm-Wolfsdorf, Pauschinger & Born, 1986). In particular, an association between a decrease in cortisol levels and REM periods was observed only during the first four sleep cycles. By contrast, the fifth cycle which was accompanied by an increase in cortisol. Restrictively, it should be noted that synthetic corticosteroids differ in their effect on sleep compared to natural corticosteroids (Fehm et al., 1986).

The duration of spontaneous sleep has been found to be related to HPA hormone levels in healthy male subjects. ACTH and cortisol being higher in short sleepers compared to long sleepers (Späth-Schwalbe, Scholler, & Kern, 1992).

2) Studies of cortisol and sleep in patients with deficiencies in the HPA system

Investigating sleep in patients with naturally occurring aberrant patterns of cortisol secretion allows insight into the bi-directional mode of functioning of cortisol levels, i.e. hypo- and hypersecretion. Several studies have been conducted on patients with Cushing's disease. These patients are characterized by strong increases in the daily average release of pituitary ACTH and adrenal cortisol. In spite of the high secretion rate, the glucocorticoid feedback on the HPA axis is disrupted. Further, the circadian rhythm in the pituitary-adrenal secretory activity is absent. The sleep studies performed on Cushing's disease patients revealed worse sleep in patients compared to controls with reduced time spent in SWS but no differences in REM sleep. Descriptively, however, the hypopulsatile subgroup of patients spent less time in REM than hyperpulsatile individuals and controls (Bierwolf, Kern, Mölle, Born & Fehm, 2000). In agreement with findings from studies on healthy subjects, the majority of cortisol secretory activity started during periods of NREM as compared to REM sleep, in both patients and controls. Similar to cortisol, ACTH showed a higher frequency of peak onsets during NREM sleep compared to REM sleep. Clinical studies on patients are particularly interesting with regard to deficiencies in cortisol or related hormones. However, only very few such cases have been reported (Gillin, Jacobs, Snyder & Henkin, 1974; Garcia-Borreguero, Wehr, Larrosa, Granizo, Hardwick et al., 2000). One such study was performed on Addison's Disease patients, who lack the capacity of the adrenal glands to produce corticosteroids. When compared under two conditions, either continuous hydrocortisone replacement or short-term hydrocortisone withdrawal, patients in withdrawal had less REM sleep (14.3 vs. 18.7 %) and longer REM latencies than patients receiving hydrocortisone at bedtime. Although it was not statistically different between the two groups, the data indicate that Addison's patients have a reduced total sleep time (5 – 6 hrs) and attenuated SWS (11 – 12 %). The finding of increased REM sleep upon hydrocortisone replacement suggests that cortisone is permissive for REM sleep.

Case Report

The case reported here concerns the isolated effect of cortisol on sleep in the absence of ACTH. The data were collected from a now 30 year old patient suffering

from global adeno-hypophyseal insufficiency due to a germinoma of the glandula pinealis extending into the tuber cinereum and pituitary stem. The patient received radiation therapy (30 Gy) and poly-chemotherapy (SIOP CNS GCT 96) in 1998 and has been free of relapses or metastases since. The patient reported to our sleep clinic with complaints of severe insomnia, no dream recall, and difficulties in daytime functioning. A polysomnography conducted over 3 consecutive nights revealed a total sleep time of 1.5 hours with only 9% of slow wave sleep and 3 % of REM sleep (2nd night). The patient had no problem falling asleep (sleep onset latency: 6.5 min) but was unable to maintain sleep. An hourly endocrine profile (TSH, T3, T4, cortisol, testosterone, estradiol, LH, FSH, progesterone, 17- β -OH progesterone, GH) conducted during the 3rd night showed insufficient concentrations of TSH, T4, and minimal levels of plasma cortisol. GH was constant at .5 ng/ml. As a consequence, the daily intake of L-Thyroxin was increased from 100 to 125 μ g and the hydrocortisone replacement dosage and routine were altered. Instead of taking 30-10-10 mg in the morning, at noon and in the afternoon, he now takes an additional 15 mg of hydrocortisone shortly before falling asleep. Following this treatment, the patient reported better daytime functioning, feeling less fatigued and more tolerant of stress. Subjectively, his sleep lasted up to 8 hrs/night, including periods of dreaming. A follow-up polysomnography, again conducted on 3 consecutive nights, showed a total sleep time of 7 hours with 26 % of SWS and 11 % of REM sleep. Aside from important clinical implications regarding the treatment of patients with pituitary lesions, these results suggest that, whereas low cortisol levels may be promoting the initiation of sleep, especially SWS, the nocturnal ultradian release of cortisol occurring in healthy subjects may be necessary to maintain sleep. Specifically, the occurrence of the first pulse of cortisol around 2 a.m. (Steiger, 2002) seems necessary to maintain sleep since, prior to the nocturnal hydrocortisone substitution, the described patient typically awakened at this hour and was not able to go back to sleep. With regard to REM sleep, our data support the findings of Garcia-Borreguero et al. (2000), suggesting that cortisol may promote REM sleep. The data also suggest that cortisol may be involved in the maintenance of SWS. This is surprising since a hyperproduction or substitution of cortisol has been linked with low levels of SWS. Although it was not elaborated on in length, Gillin et al. (1974) did observe a decreased REM sleep in patients with diminished steroids, as well. This suggests that a minimum level of cortisol is needed to

maintain SWS and to enter REM sleep. If looked at with respect to the short sleep duration, the low amount of SWS may be a consequence of the reduced total sleep time. The same may apply to the strong REM sleep suppression. Future research should address the question of whether cortisol is a pre-requisite for the maintenance of sleep or whether a lack of cortisol specifically effects SWS or REM sleep.

References

- Bierwolf, C., Kern, W., Mölle, M., Born, J., & Fehm, H. (2000). Rhythms of pituitary-adrenal activity during sleep in patients with Cushing's disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 108, 470-479.
- Bierwolf, C., Struve, K., Marshall, L., Born, J., & Fehm, H. (1997). Slow Wave Sleep Drives Inhibition of Pituitary-Adrenal Secretion in Humans. *Journal of Neuroendocrinology*, 9, 479-484.
- Born, J., Kern, W., Bieber, K., Fehm-Wolfsdorf, G., Schiebe, M., & Fehm, H. (1986). Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biological Psychiatry*, 21, 1415 - 1424.
- Born, J., Schenk, U., Späth-Schwalbe, E., & Fehm, H. (1988). Influences of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. *Biological Psychiatry*, 24, 801 - 811.
- Born, J., Späth-Schwalbe, E., Schwakenhofer, H., Kern, W., & Fehm, H. (1988). Influences of Corticotropin-Releasing Hormone, Adrenocorticotropin, and Cortisol on Sleep in Normal Man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68(5), 904-911.
- Fehm, H., Benkowitz, R., Kern, W., Fehm-Wolfsdorf, G., Pauschinger, P., & Born, J. (1986). Influences of Corticosteroids, Dexamethosone and Hydrocortisone on Sleep in Humans. *Neuropsychobiology*, 16, 198-204.
- Fehm, H., Bieber, K., Benkowitz, R., Fehm-Wolfsdorf, G., Voigt, K., & Born, J. (1986). Relationship between sleep stages and plasma cortisol: a single case study. *Acta endocr.* 111, 264 – 270.
- Follenius, M., Brandenberger, G., Badesapt, J., Libert J., & Ehrhart, J. (1992). Nocturnal Cortisol Release in Relation to Sleep Structure. *Sleep*, 15(1), 21-27.
- Garcia-Borreguero, D., Wehr, T., Larrosa, O., Granizo, J., Hardwick, D., et al. (2000). Glucocorticoid Replacement is Permissive for Rapid Eye Movement Sleep and Sleep Consolidation in Patients with Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4201-4206.

Gillin, J., Jacobs, L., Snyder, F., & Henkin, R. (1974). Effects of Decreased Adrenal Corticosteroids: Changes in Sleep in Normal Subjects and Patients with Adrenal Cortical Insufficiency. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36: 283 – 289.

Hucklebridge, F., Clow, A., Rahman, H., & Evans, P. (2000). The Cortisol Response to Normal and Nocturnal Awakening. *Journal of Psychophysiology*, 14 (1), 24-28.

Späth-Schwalbe, E., Gofferje, M., Kern, W., Born, J., & Fehm, H. (1991). Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol patterns. *Biological Psychiatry*, 29, 575-584.

Spätz-Schwalbe, E., Scholler, T., & Kern, W. (1992). Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 1431 – 1435.

Weitzman, E., Funkushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T., & Hellman, L. (1971). Twenty four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33, 14.

Weitzman, E., Zimmerman, J., Czeisler, C., & Ronda, J. (1983). Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 56, 352-360.