

Gamma-Aktivität

Die psychopathologische Bedeutung hochfrequenter EEG-Oszillationen

Christoph S. Herrmann

Institut für Psychologie II, Abteilung Biologische Psychologie, Universität Magdeburg

Zusammenfassung: Aufgrund ihrer niedrigen Amplitude wird die Bedeutung hochfrequenter EEG-Oszillationen für die Psychopathologie gegenüber niederfrequenten aber höheramplitudigen Oszillationen oft unterschätzt. Psychophysiologische Experimente an Mensch und Tier haben eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen so genannten Gamma-Oszillationen (ca. 30–80 Hz) und kognitiven Funktionen nachgewiesen. Das synchrone Feuern von Neuronen im Gamma-Band ermöglicht das Zusammenbinden von getrennt repräsentierten Merkmalen wahrgenommener Objekte aus der Umwelt. Die Gamma-Aktivität zeigt aber bereits bei Gesunden eine deutliche interindividuelle Variation, die mit der Ausprägung kognitiver Merkmale korreliert. Bei schizophrenen Patienten konnte ein Mangel an synchroner Gamma-Aktivität beobachtet werden, der für negative Symptome verantwortlich gemacht wird. Umgekehrt wurde bei Epileptikern erhöhte Gamma-Aktivität im EEG registriert, was die erhöhte Erregbarkeit des Kortex widerzuspiegeln scheint. Auch bei ADHS tritt eine geringfügige Erhöhung von Gamma-Oszillationen auf.

Schlüsselwörter: ADHS, EEG, Epilepsie, Gamma-Aktivität, Schizophrenie

Gamma Activity: The Importance of High-Frequency EEG Oscillations in Psychopathology

Abstract: Due to its small amplitude the importance of high-frequency EEG oscillations is often underestimated as compared to the slower oscillations with larger amplitude. Psychophysiological experiments have demonstrated the correlation of so-called gamma oscillations (about 30–80 Hz) with cognitive functions. The synchronous firing of neurons in the gamma-band enables the binding of the multiple features of an object which are coded in a distributed fashion in the brain. The amount of gamma-activity in healthy individuals shows significant intersubject variability. In schizophrenic patients a lack of synchronous gamma activity has been found and could be responsible for negative symptoms. An increase of gamma activity was observed in epileptic patients which might reflect the hyperexcitability of their cortex. Also in ADHD patients a slight increase of gamma oscillations was observed.

Keywords: ADHD, EEG, epilepsy, gamma activity, schizophrenia

Einleitung

Das EEG kann interessante Aufschlüsse über pathologische Veränderungen im Gehirn geben und ist ein wichtiges Diagnostikum in der Psychiatrie (Herrmann & Winterer, 1996). Aktivität im Alpha-Frequenzbereich (ca. 8–10 Hz) dominiert das normale Wach-EEG mit Amplituden um 50 μV und verringert sich beim Augenöffnen. Abweichungen von diesem charakteristischen Alpha-Rhythmus können auf pathologische Zustände hinweisen (Niedermeyer, 1997). Bereits zu Beginn der Erforschung des EEG wurde außerdem deutlich, dass langsamere Schwingungen der elektrischen Hirnaktivität Aufschluss über mögliche pathologische Veränderungen geben (Walter, 1936). Tritt beispielsweise schlaftypische Delta-Aktivität (ca. 0–4 Hz) mit einer bestimmten zeitlichen Ausprägung auch im Wach-EEG auf, so ist in der Regel eine schwere Hirnschädigung die Ursache (Gloor, Ball & Schaul, 1977). Auch die etwas schnellere Theta-Aktivität (ca. 4–8 Hz) kann bereits Anzeichen einer kortikalen Schädigung sein, wie beispielsweise bei der so genannten Theta-Herdstörung (Zschocke, 1995). Gleichzeitig ist aber zu beachten, dass Delta- und Theta-Aktivität auch in Gesunden während bestimmter kognitiver Aufgaben als so genannte ereignis-korrelierte Aktivität vorkommt, die dann aber weder herdförmig noch kontinuierlich auftritt (Basar-Eroglu, Basar, Demiralp & Schürmann, 1992; Demiralp & Basar, 1992).

Die Zuordnung von Hirnaktivität im Alpha-, Theta- und Delta-Frequenzband zu funktionellen Hirnzuständen wurde relativ früh herausgefunden, da diese langsamen Wellen gut mit bloßem Auge im EEG zu erkennen sind. Schnellere Oszillationen im Gamma-Band können jedoch aufgrund ihrer kleineren Amplitude nur mit speziellen Verstärkern und Analysemethoden adäquat dargestellt werden. Zunächst war nur bekannt, dass die Alpha-Aktivität im Wachzustand schnelleren Rhythmen weicht, wenn die Versuchspersonen mental aktiv wurden und beispielsweise rückwärts zählen mussten.

In den letzten Jahren hat sich in der Neurowissenschaft ein spezielles Interesse für Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich herauskristallisiert (Basar-Eroglu, Strüber, Schürmann, Stadler & Basar, 1996). Gamma-Aktivität tritt vorwiegend in Folge externer Reize in Form von ereignis-korrelierten Oszillationen auf (siehe Abb. 1). Wenn diese Oszillationen eine strenge Phasenkopplung zum Reiz aufweisen, sagt man, dass der Reiz sie evoziert. Treten sie hingegen ohne strenge Phasenkopplung auf, sagt man der Reiz habe diese Oszillationen induziert.

Das Interesse an diesen schnellen Oszillationen begründet sich in der Tatsache, dass Gamma-Aktivität eng mit kognitiven Funktionen korreliert ist (Engel,

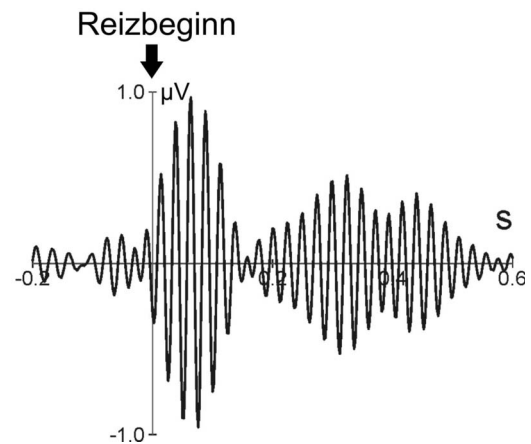


Abbildung 1. Gamma-Aktivität, die vom Auftreten eines visuellen Reizes evoziert wurde. Der Reiz beginnt zum Zeitpunkt 0 (Pfeil) und dauert bis zum Ende der Darstellung an. Die bereits vor Reizbeginn erkennbaren 40-Hz-Oszillationen werden vom Reiz deutlich verstärkt. Es handelt sich um ein ereignis-korreliertes Potenzial, das mit einem 35–45 Hz Bandpass gefiltert wurde.

Fries & Singer, 2001). Tierexperimente haben gezeigt, dass Neurone, die Merkmale desselben Objekts repräsentieren, synchron, d. h. gleichzeitig, feuern. Diese synchrone neuronale Aktivität wurde bei Frequenzen um 40 Hz gefunden und erklärte, wie die zeitliche Kodierung neuronaler Aktivität die getrennt repräsentierten Merkmale integriert (Engel, König, Kreiter, Schillen & Singer, 1992). Es werden aber nicht nur die Merkmale, die durch gleichzeitig feuernde Neurone repräsentiert werden, zu einem kohärenten Objekt zusammengebunden, sondern auch Objektrepräsentationen und zu ihnen gehörende motorischen Handlungen integriert (Roelfsema, Engel, König & Singer, 1997). Gamma-Aktivität stellt also ein universelles Integrationsprinzip im Gehirn dar, welches verschiedene Repräsentationen integrieren kann (Herrmann, Munk & Engel, 2004). Neurone im Gehirn können entweder durch sehr starke oder eher schwache Verbindungen miteinander verbunden sein. Diese Verbindungen stellen gleichzeitig unser Gedächtnis dar. Ist beispielsweise ein Neuron im frühen visuellen Kortex, welches auf horizontale Kanten reagiert, mit einem Neuron in einem höheren visuellen Areal, das auf Gesichter reagiert, durch eine starke Verbindung verknüpft, so gehört das erste Neuron zu der Gedächtnisrepräsentation, die durch das zweite vertreten wird. Die starke Verbindung wurde durch häufige gleichzeitige Darbietung der horizontalen Kante (z. B. Mund) in Gesichtern erlernt. Wenn das Gehirn ein bekanntes Objekt wahrnimmt, sind also die Neurone früher visueller Areale mit Neuronen höherer visueller Areale verknüpft. Das führt zu einer Rückkoppelung, da diese Verbindungen in der Regel bidirektional ausgelegt

sind. Diese Rückkoppelung resultiert dann in einer «stärkeren» Gamma-Aktivität, als es für unbekannte Objekte der Fall ist, bei denen aufgrund fehlender Gedächtnisrepräsentation keine solche Rückkoppelung, oder nur eine deutlich schwächere, zustande kommt (Herrmann, Lenz, Junge, Busch & Maess, 2004). Dieses Modell lehnt sich sehr stark an perzeptuelle Formen des Gedächtnisses an und es ist nicht klar, ob es auch für andere Formen, wie beispielsweise episodisches (Johansson & Mecklinger, 2003) oder implizites Gedächtnis (Münte et al., 1997) anwendbar ist. Außerdem sei der Vollständigkeit halber darauf hingewiesen, dass auch andere, nicht-oszillatorische Korrelate des menschlichen Gedächtnisses in elektrophysiologischen Experimenten gefunden werden (Rugg, 1995).

Dieser universelle Integrationsmechanismus könnte viele Befunde erklären, die mehr oder weniger Gamma-Aktivität in verschiedenen experimentellen Bedingungen nachgewiesen haben. Einerseits wären so natürlich die Befunde erklärbar, die mehr Gamma-Oszillationen für existierende Gedächtnisrepräsentationen zeigen konnten (Gruber & Müller, 2004; Gruber, Müller & Keil, 2002; Kaiser, Ripper, Birbaumer & Lutzenberger, 2003). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Wörter mehr Gamma-Aktivität im Gehirn hervorrufen als Pseudo-Wörter (Pulvermüller, Lutzenberger, Preissl & Birbaumer, 1995), erkennbare Gesichter mehr als nicht erkennbare rotierte Gesichter (Keil, Müller, Ray, Gruber & Elbert, 1999) und identifizierbare Objekte mehr als zufällige Punktmuster (Revonsuo, Wilenius-Emet, Kuusela & Lehto, 1997). Da zwar für Wörter, Gesichter und Objekte, nicht aber für Pseudo-Wörter, rotierte Gesichter und zufällige Punktmuster, Gedächtnisrepräsentationen existieren, könnten erstere zu mehr Gamma-Aktivität führen als letztere.

Da diese hochfrequenten Oszillationen niedriger Amplitude mit moderner Technologie inzwischen gut registrierbar sind, wurden sie in den letzten Jahren intensiv untersucht. Es hat sich gezeigt, dass es deutliche interindividuelle Schwankungen in der Gamma-Aktivität gibt, die mit kognitiven Parametern korrelieren (Strüber, Basar-Eroglu, Hoff & Stadler, 2000). Außerdem stellte sich heraus, dass ein Zuviel oder Zuwenig dieser «kognitiven» Aktivität auch für bestimmte pathologische Zustände charakteristisch ist.

Schizophrenie

Schizophrenie ist im allgemeinen durch eine Störung der Wahrnehmung (Wahn und Halluzinationen), desorganisiertes Denken und Sprechen, sowie verflachte Affekte charakterisiert (Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003). Von vielen Forschern wird die fehlende Integra-

tion von sensorischem Input und gespeicherter Information im Gedächtnis als zentrales Defizit bei dieser Erkrankung angesehen (Gray, 1998). Diese Integrationsstörung kommt u. a. dann zum Ausdruck, wenn Patienten Wahnvorstellungen haben, bei denen ein Fehlen von Reizen aus der Umwelt nicht korrekt mit top-down Informationen (Erwartungen, Gedanken, Erinnerungen) integriert wird und z. B. «fremde Stimmen» gehört werden (man spricht in diesem Fall auch von Gedankenlautwerden). Eine ähnliche Störung der Integrationsfähigkeit liegt wahrscheinlich den Denkstörungen zugrunde, bei denen seltsame Assoziationen und zusammenhangslose Gedanken auftreten.

Die Symptome schizophrener Patienten lassen sich in positive und negative Symptome einteilen, je nachdem ob sie bei Gesunden auch vorkommen (Kay, Fiszbein & Opler, 1987). Positive Symptome sind solche, die bei Schizophrenen vorkommen, bei Gesunden aber nicht. Dazu zählen die erwähnten Wahnvorstellungen und Halluzinationen oder Denkstörungen. Als negativ werden solche Phänomene bezeichnet, die bei Schizophrenen im Gegensatz zum Gesunden nicht oder nur in verminderter Form vorkommen. Hierzu zählen etwa ein verflachter Affekt, Apathie und Aufmerksamkeitsstörungen der Patienten.

Nachdem bekannt geworden war, dass die Gamma-Aktivität für die Integration neuronaler Aktivität relevant ist, kam die Vermutung auf, dass schizophrene Patienten unter einem Mangel an Gamma-Oszillationen leiden könnten. Die erste Gruppe, die diese Hypothese untersuchte, war eine Gruppe von Psychologen aus San Diego (Clementz, Blumenfeld & Cobb, 1997). Sie verwendeten für ihre Untersuchungen das so genannte P50-Paradigma, bei dem in schneller Abfolge zwei auditorische Reize aufeinander folgen. Bei Gesunden löst jeder der beiden Reize eine positive Komponente im ereigniskorrelierten Potenzial (EKP) aus, die etwa 50ms nach dem Reiz erscheint und daher P50 heißt. Allerdings ist die P50-Amplitude auf den zweiten Reiz im Vergleich zu der auf den ersten signifikant verringert, was man als P50-Suppression bezeichnet. Bei Schizophrenen sieht man für den zweiten auditorischen Reiz keine solche P50-Suppression (Boutros, Zouridakis & Overall, 1991; Freedman, Adler, Waldo, Pachtman & Franks, 1983). Die Gruppe um Brett Clementz konnte dabei in einer kombinierten Studie mit EEG und MEG (Magnetenzephalogramm) zeigen, dass die vom zweiten auditorischen Reiz evozierte magnetische Gamma-Aktivität bei schizophrenen Patienten auch eine fehlende Suppression zeigte (Clementz et al., 1997). Die Autoren schlugen sogar vor, dass die magnetische Gamma-Aktivität ein deutlich besseres Merkmal sei als die viel untersuchte P50, um Schizophrene und Gesunde elektrophysiologisch zu differenzieren.

Eine weitere Studie untersuchte anschließend, wie sich evozierte Steady-State Oszillationen im Gamma-

Band bei Schizophrenen verhalten (Kwon et al., 1999). Steady-State Oszillationen treten im Gehirn immer dann auf, wenn kontinuierliche Reize mit einer konstanten Frequenz von mehr als 3–4 Hz dargeboten werden (Regan, 1977). Diese rhythmische Folgereaktion des menschlichen EEG wird routinemäßig im klinischen Alltag für Frequenzen von 3 bis 20 Hz überprüft (Zschocke, 1995) und funktioniert auch bei erheblich höheren Frequenzen von bis zu 80 Hz und höher (Herrmann, 2001). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die rhythmische Folgereaktion bei Schizophrenen gegenüber normalen verändert ist (Clementz, Keil & Kissler, 2004; Wada, Takizawa & Yamaguchi, 1995). Dabei wurde allerdings nicht spezifisch der Frequenzbereich von 40 Hz untersucht. Kwon et al. haben explizit die 40-Hz-Folgereaktion untersucht und durch eine kontinuierliche Stimulation mit auditorischen Reizen unterschiedlicher Frequenz (20, 30 und 40 Hz) gezeigt, dass schizophrene Patienten auf 40-Hz-Stimulation im Vergleich zu Gesunden reduzierte Steady-State Oszillationen zeigten (Kwon et al., 1999). Dies wurde als kortikale Veränderung früher sensorischer Areale gewertet.

Ereigniskorrelierte Gamma-Aktivität wird auch im Kontext von Aufmerksamkeit untersucht und ist in der Regel höher, wenn ein Reiz aufmerksam verarbeitet wird (Fries, Reynolds, Rorie & Desimone, 2001; Gruber, Müller, Keil & Elbert, 1999; Tiitinen et al., 1993). Insbesondere Zielreize evozieren mehr Gamma-Oszillationen als Standard-Reize, wenn die Zielreize erkannt werden müssen (Debener, Herrmann, Kranczoch, Gembris & Engel, 2003; Herrmann & Mecklinger, 2001). Eine australische Gruppe konnte zeigen, dass auditorische Zielreize in Schizophrenen weniger Gamma-Aktivität evozieren als es für Gesunde der Fall ist (Haig et al., 2000).

Eine Gruppe Deutscher Psychologen aus Konstanz hat weiterhin gezeigt, dass mentale Arithmetik bei Gesunden zu einer erhöhten Gamma-Aktivität über der linken Hemisphäre führt (Kissler, Müller, Fehr, Rockstroh & Elbert, 2000). Schizophrene Patienten hingegen zeigten keine solche Zunahme linkslateraler Gamma-Aktivität bei mentaler Arithmetik.

Gamma-Aktivität wurde auch mit dem korrekten Zusammenbinden einzelner Merkmale zu einem kohärenten Objekt in Zusammenhang gebracht (Tallon-Baudry, Bertrand, Wienbruch, Ross & Pantev, 1997; Tallon, Bertrand, Bouchet & Pernier, 1995). Deswegen untersuchte eine Gruppe der Harvard Medical School, ob diese Bindungsfunktion und die mit ihr assoziierte Gamma-Aktivität bei Schizophrenen intakt sind (Spencer et al., 2003). Dabei fanden die Autoren heraus, dass illusionäre Kanizsa-Figuren, deren induzierende Elemente zu einer Figur zusammengebunden werden müssen, bei Schizophrenen weniger Gamma-Aktivität evozieren als bei Gesunden.

Da Medikamente, die zur Therapie gegen Schizophrenie eingesetzt werden, auch einen Einfluss auf die elektrophysiologischen Antworten der Patienten besitzen können, wurden kürzlich auch unmedizierte Schizophrenen in einem P50-Paradigma untersucht. Auch hier zeigte sich, dass auditorische Reize bei Schizophrenen weniger Gamma-Oszillationen evozierten als bei Gesunden (Gallinat, Winterer, Herrmann & Senkowski, 2004).

Die bisher zitierten Studien konnten alle eine Reduktion der Gamma-Aktivität bei schizophrenen Patienten feststellen, was gut zu den bei Schizophrenie beobachtbaren Störungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeit passt (Lussier & Stip, 2001). Zwei weitere Studien haben im Gegensatz dazu bei Schizophrenen gezeigt, dass Halluzinationen, die ja positive Symptome darstellen, zu erhöhten Gamma-Oszillationen führen (Baldeweg, Spence, Hirsch & Gruzelier, 1998; Ropohl et al., 2004). Die weiter oben zitierten Studien hatten ihre Patienten nicht danach unterteilt, ob sie vornehmlich positive oder negative Symptome zeigen. In einer neueren Studie wurden die schizophrenen Patienten dann entsprechend ihrer positiven oder negativen Symptome in verschiedene Kategorien unterteilt (Lee, Williams, Haig & Gordon, 2003). Dabei zeigte sich, dass eine Reduktion der Gamma-Aktivität nur bei negativer Symptomatik auftrat. Für dominierende positive Symptome zeigte sich hingegen eine Zunahme der Gamma-Aktivität im Vergleich zu Gesunden. Diese Befunde wurden vor einiger Zeit zu einem Überblick über Gamma-Aktivität bei Schizophrenen zusammengefasst (Lee, Williams, Breakspear & Gordon, 2003).

Epilepsie

Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns infolge exzessiver Entladungen von Neuronen. Während epileptische Anfälle in Form von sekundären oder symptomatischen Epilepsien in Folge verschiedener Primärerkrankungen, wie Hirntumoren, Traumata, etc. vorkommen, wollen wir hier nur primäre bzw. idiopathische Epilepsien betrachten, die auf Störungen der elektrochemischen Informationsübertragung an der Synapse beruhen und in der Regel von psychischen Störungen, wie Persönlichkeitsstörungen, Psychosen und Demenz begleitet werden (Tölle, 1996).

Das Entstehen eines epileptischen Anfalls wurde in der Vergangenheit vielfach im Tiermodell untersucht. Zwei Mechanismen stehen dabei im Vordergrund: Einerseits kann das Fehlen neuronaler Hemmung, meist durch GABAerge Chloridkanäle vermittelt, zu einer Übererregung von Neuronen führen (Treiman, 2001). Andererseits kann auch eine zu starke Erregung über

glutamaterge Kanäle denselben Effekt hervorrufen. Gibt man beispielsweise den Glutamat-Agonisten Kainsäure, eine Substanz die an die Rezeptoren des erregenden Neurotransmitters Glutamat bindet und stärker als Glutamat stimuliert, so wird bei Ratten dadurch ein epileptischer Anfall ausgelöst (Pisa, Sanberg, Corcoran & Fibiger, 1980). Gleichzeitig führt diese Prozedur zu einer Erhöhung der Gamma-Aktivität (Medvedev, Mackenzie, Hiscock & Willoughby, 2000). Die Gabe des indirekten Dopamin-Agonisten Amphetamin löst bei Ratten ebenfalls einen epileptischen Anfall aus. Verabreicht man aber vor der Amphetamin-Gabe einen Glutamat-Antagonisten, so unterdrückt dieser sowohl die Entstehung von Gamma-Aktivität als auch gleichzeitig die anfallsartige motorische Hyperaktivität (Ma & Leung, 2002).

In der inter-iktalen, also anfallfreien, Phase zwischen zwei epileptischen Anfällen, konnte im EEG von epileptischen Patienten Gamma-Aktivität gefunden werden, die um den Faktor 7 bis 10 höher war, als bei Gesunden (Willoughby et al., 2003).

Intrakranielle Aufzeichnungen haben außerdem gezeigt, dass besonders vor dem Beginn eines epileptischen Anfalls im kortikalen EEG vermehrt hochfrequente Oszillationen auftreten (Fisher, Webber, Lesser, Arroyo & Uematsu, 1992). Im Frequenzbereich von 40–50 Hz wurde dabei kurz vor einem Anfall jeweils eine Verdoppelung und im Bereich von 80–120 Hz eine Verfünffachung der Amplitude relativ zu einer Referenzphase lange vor dem Anfall festgestellt. Eine spätere Studie hat ähnliche Befunde im Frequenzbereich von 20–80 Hz berichtet (Alarcon, Binnie, Elwes & Polkey, 1995).

Die Tatsache, dass hochfrequente Oszillationen vornehmlich innerhalb des epileptischen Fokus auftreten, wurde als deutlicher Hinweis darauf gewertet, dass sie auch ursächlich mit der Epilepsie zusammenhängen (Worrell et al., 2004). Als weiteren Hinweis auf eine funktionelle Kopplung wurde die Tatsache gewertet, dass während epileptischer Anfälle immer dann Gamma-Aktivität im EEG messbar war, wenn gerade ein Muskelspasmus auftrat (Kobayashi et al., 2004). Ein Übersichtsartikel über das Auftreten von Gamma-Aktivität bei Epilepsie schlägt sogar vor, dass die epileptische Hirnaktivität eine direkte Antwort auf die vorangehende erhöhte Gamma-Aktivität sei (Medvedev, 2002).

ADHS

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wird nach DSM-IV in einen vorwiegend un-
aufmerksamen Typus (314.00) und einen vorwiegend

hyperaktiv-impulsiven Typus (314.01) unterteilt (Saß et al., 2003) und ist eine der häufigsten psychischen Störungen im Kinder- und Jugendalter.

Bei einem Aufmerksamkeitsdefizit könnte man natürlich zunächst ein Defizit an neuronaler Aktivität vermuten, die für Aufmerksamkeit nötig oder verantwortlich ist. Die oft gleichzeitig auftretende Hyperaktivität weist jedoch darauf hin, dass auch eine neuronale Übererregung für dieses Defizit verantwortlich sein könnte.

Ausgehend von den Befunden des Aufmerksamkeitsdefizits hat eine bulgarisch-deutsche Forschergruppe die Gamma-Aktivität bei ADHS-Kindern untersucht (Yordanova, Banaschewski, Kolev, Woerner & Rothenberger, 2001). Bei Gesunden evozieren visuelle Zielreize signifikant mehr Gamma-Aktivität als Standardreize, da sie aufmerksamer verarbeitet werden (Herrmann & Mecklinger, 2001). Auch auditorische Zielreize zeigen einen solchen Effekt (Debener, Herrmann, Kranczioch, Gembris & Engel, 2003). Die Analyse der Phasen der Gamma-Aktivität hat zusätzlich gezeigt, dass insbesondere die Phase von Zielreizen synchronisiert wird (Yordanova, Kolev & Demiralp, 1997a, b). Um den Zusammenhang von Aufmerksamkeit und Gamma-Aktivität bei ADHS zu untersuchen, wurde ein solches Zielreiz-Paradigma bei ADHS-Kindern durchgeführt. Diese Untersuchung auditorischer Zielreize hat ergeben, dass die Gamma-Aktivität und die Synchronizität ihrer Phasen in Folge rechtsseitig präsentierter Reize stark erhöht war (Yordanova, Banaschewski, Kolev, Woerner & Rothenberger, 2001). Die Lateralisierung dieses Befundes liegt wahrscheinlich an der erforderlichen Reaktion mit der rechten Hand, da sowohl rechtsseitige Hörereignisse, die Bewegungen der rechten Hand und die Integration der beiden in der linken Hemisphäre stattfinden.

Hypothese

Während die bisherigen Daten den Stand der Forschung ohne eine integrierende Interpretation widerspiegeln, möchte ich im Folgenden eine Hypothese aufstellen, die aus diesen Daten einige spekulative, aber potenziell funktionell bedeutsame Schlüsse zieht.

Die oben geschilderten Ergebnisse demonstrieren recht anschaulich, dass Gamma-Aktivität eine nicht zu unterschätzende Bedeutung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen besitzt. Insbesondere kann zusammengefasst werden, dass negative schizophrene Symptome eher mit einer Suppression und positive mit einer Steigerung der Gamma-Aktivität einhergehen. Weiterhin wurde das Auftreten von ADHS mit einer leichten

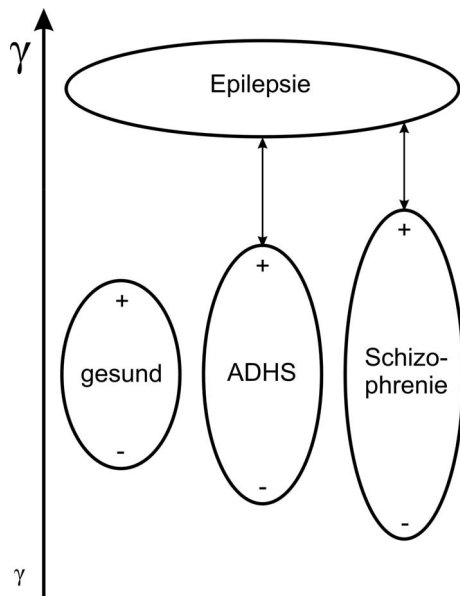


Abbildung 2. Hypothetischer Zusammenhang zwischen Gamma-Aktivität und Pathologie. Bereits bei Gesunden zeigt die Gamma-Aktivität eine deutliche interindividuelle Variation, die mit kognitiven Parametern korreliert. Bei ADHS-Patienten scheint sie leicht erhöht zu sein. Da der Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Ritalin nur bei einer Untergruppe von ADHD-Kindern Wirkung zeigt, lässt sich vermuten, dass auch hier in Abhängigkeit des Dopamin-Niveaus mehrere Untergruppen nach dem Ausmaß der Gamma-Aktivität unterteilt werden können. Für die Schizophrenie ist eine solche Unterteilung in positive und negative Symptome gut dokumentiert und die beiden Gruppen gehen mit einer erhöhten (positive Symptome) und verminderten (negative Symptome) Gamma-Aktivität einher. Ein zu hohes Maß an Gamma-Aktivität kann schließlich durch eine Übererregung des Kortex zu epileptischen Anfällen führen. Zustände mit erhöhter Gamma-Aktivität stellen demnach ein Risiko für solche Anfälle dar.

Steigerung der Gamma-Aktivität assoziiert. Eine weitere Steigerung der Gamma-Aktivität scheint dann zur Auslösung epileptischer Anfälle zu führen. Diese «Gamma-Achse» der erwähnten Krankheitsbilder ist in Abbildung 2 im Vergleich zu gesunder Gamma-Aktivität dargestellt. Auch bei Gesunden variiert die Gamma-Aktivität in Abhängigkeit verschiedener Parameter bei jedem Individuum. Im Schlaf und während Betäubung wird die Gamma-Aktivität unterdrückt. In aktiven, aufmerksamen Situationen ist sie gegenüber weniger «aktiven» Situationen erhöht. Außerdem weist sie interindividuelle Schwankungen auf.

Die Hypothese der Gamma-Achse für die benannten Krankheitsbilder wird durch eine Reihe von weiteren Befunden unterstützt. Während Gamma-Aktivität durch das Zusammenwirken glutamaterger Pyramidenzellen und GABAerger Interneurone generiert wird (Traub, Jefferys & Whittington, 1999), kann

Dopamin die Gamma-Aktivität signifikant modulieren. So wird sie beispielsweise von Phenylcyclidin, das u. a. durch eine Wiederaufnahmehemmung von Dopamin die dopaminerge Aktivität steigert, deutlich erhöht (Ma & Leung, 2000). Der Dopamin-Antagonist Haloperidol hingegen unterdrückt die Gamma-Aktivität (Ahveninen et al., 2000). Es scheint also eine positive Korrelation zwischen Dopaminpegel und Gamma-Aktivität zu geben. Diese könnte darauf beruhen, dass Dopamin über den Rezeptor D4 sowohl GABAerge (Wang, Zhong & Yan, 2002) als auch glutamaterge (Price & Pittman, 2001) Übertragung modulieren kann und dadurch einen Einfluss auf die Entstehung der Gamma-Aktivität besitzen könnte.

Diese Befunde zusammen mit der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie unterstützen die Hypothese der Gamma-Achse, da Dopamin eine wichtige Rolle in der Schizophrenie spielt. Neuroleptika als wirksamste Medikamente gegen die positiven Symptome einer Schizophrenie, blockieren den Dopamin D2 Rezeptor (Benkert & Hippus, 2004). Andere Medikamente, wie Amphetamine, Kokain und Methylphenidat (Ritalin), die als Dopamin-Agonisten wirken, lösen Symptome aus, die den positiven Symptomen von Schizophrenen ähneln (Laruelle et al., 1996). Auch die Gabe von L-DOPA bei Parkinson-Patienten kann bisweilen zu psychotischen Symptomen führen (Carlson, 2003). Ein Überangebot an Dopamin scheint also sowohl zu erhöhter Gamma-Aktivität, als auch zu positiven Symptomen zu führen, was durch die neuronalen Ursachen schizophrener Symptome verständlich wird: Eine vermehrte dopaminerge Aktivität des mesolimbischen Systems (Projektionen aus dem ventralen Tegmentum des Mesenzephalons in das limbische System) führt zum Auftreten positiver Symptome (Epstein, Stern & Silbersweig, 1999). Da limbische Strukturen wie der Hippocampus in den frontalen Kortex projizieren (Jodo et al., 2004), haben Veränderungen der limbischen Aktivität Einfluss auf frontale Kortexaktivität (Izaki, Nomura & Akema, 2003). Das könnte die erhöhten Gamma-Oszillationen bei positiven Symptomen erklären.

Dazu passt weiterhin die Vorstellung, dass die Reduktion der Gamma-Aktivität, die in manchen Studien gefunden wurde, eher mit den negativen Symptomen korreliert (Lee et al., 2003). Negative Symptome resultieren aus einer verminderten Aktivität dopaminergener Neurone im mesokortikalen System, d. h. den Projektionen aus dem ventralen Tegmentum des Mesenzephalons in den Kortex (Knable & Weinberger, 1997). Diese reduzierte Aktivität könnte also direkt zu den verminderten Gamma-Oszillationen führen. Das scheint insbesondere für die Studie mit unmedizierten Schizophrenen plausibel (Gallinat, Winterer, Herrmann & Senkowski, 2004), da diese früh im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte untersucht wurden und be-

kannt ist, dass bei ca. 70 % aller Schizophrenen in den ersten Jahren des Krankheitsverlaufs vornehmlich negative Symptome auftreten (Hafner, Maurer, Löffler & Riecher-Rössler, 1993).

Der enge Zusammenhang zwischen vermehrter Gamma-Aktivität und dem Auftreten von primären Epilepsien ist durch die neuronalen Mechanismen kortikaler Erregung gut verständlich. Einerseits sind die glutamatergen Pyramidenzellen für die Entstehung der im EEG registrierbaren Gamma-Aktivität verantwortlich und die Applikation von Glutamat führt zum Auftreten von Gamma-Aktivität (Martin, 2001; Whittington, Traub & Jefferys, 1995). Außerdem wurde Glutamat durch seine erregende Wirkung auf kortikales Gewebe auch für das Auftreten epileptischer Anfälle verantwortlich gemacht (Meldrum, 1995; Rogawski, 1992). Es wird also angenommen, dass vermehrte kortikale Erregung, die im Extrem in einem epileptischen Anfall gipfeln kann, mit verstärkter Gamma-Aktivität einher geht, wobei letztere durch Dopamin reguliert werden kann. Daher wäre auch ein Zusammenhang zwischen Dopamin und dem Auftreten von Epilepsien zu erwarten, der auch tatsächlich beschrieben wurde (Starr, 1996).

Auch der Zusammenhang zwischen ADHS und Gamma-Aktivität lässt sich über Dopamin erklären. Es ist in der Literatur gut beschrieben, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei ADHS spielt (Madras, Miller & Fischman, 2002), aber es ist noch umstritten, ob ein Überangebot oder ein Unterangebot vorliegt (Viggiano, Vallone, Ruocco & Sadile, 2003). Die hier aufgestellte Gamma-Hypothese von ADHS würde behaupten, dass zu viel Gamma-Aktivität für ADHS verantwortlich ist und damit ein Überangebot an Dopamin vorliegt. Das ließe vermuten, dass ADHS Kinder aufgrund ihrer leicht erhöhten Gamma-Aktivität eine höhere Gefahr für epileptische Anfälle besitzen. In der Literatur ist ein korrelativer Zusammenhang zwischen ADHS und Epilepsie auch beschrieben. Bei Kindern, die unter epileptischen Anfällen litten, konnten gehäuft Symptome von ADHS gefunden werden (Dunn, Austin, Harezlak & Ambrosius, 2003). Dieser Effekt tritt auch dann auf, wenn Kinder untersucht werden, bei denen die epileptischen Anfälle gerade erst diagnostiziert wurden (Hesdorffer et al., 2004). Einige Autoren bezeichnen ADHS sogar als «kognitive Epilepsie» (Laporte, Sebire, Gillerot, Guerrini & Ghariani, 2002). Auch haben Studien ergeben, dass nicht alle ADHS-Kinder auf den Dopamin-Agonisten Ritalin ansprechen, sondern nur bestimmte Untergruppen (Hanisch, Konrad, Gunther & Herpertz-Dahlmann, 2004; Konrad, Gunther, Hanisch & Herpertz-Dahlmann, 2004). Das lässt vermuten, dass ADHS, ähnlich wie Schizophrenie, kein einheitliches Krankheitsbild darstellt, sondern verschiedene Untergruppen anhand ihres Dopaminspiegels unter-

schieden werden können. Genetische Analysen haben ergeben, dass die Chancen eines Heilungserfolgs durch Ritalin von der Ausprägung des Gens für den Dopamintransport (DAT) abhängt (Roman et al., 2002). Untersuchungen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) haben gezeigt, dass Patienten bei denen Ritalin besser wirkt als bei anderen, bereits vor Therapiebeginn geringere Aktivität im frontalen Kortex und im Mesenzephalon zeigen (Schweitzer et al., 2003). Es ist daher anzunehmen, dass das mesokortikale Dopamin-System in diesen Mechanismus involviert ist und diese Patientengruppen sich auch in ihrer Gamma-Aktivität unterscheiden würden. Tatsächlich zeigen Patienten, bei denen Ritalin gut wirkt, andere EEG-Muster, als Patienten, bei denen es nicht entsprechend gut wirkt (Clarke, Barry, McCarthy & Selikowitz, 1998). Der Bereich der Gamma-Aktivität wurde in diesem Zusammenhang aber bisher nicht untersucht.

Der Zusammenhang zwischen psychopathologischen Phänomenen und dem Auftreten von Gamma-Aktivität kann mit dem Integrationsmodell der Gamma-Aktivität erklärt werden (Herrmann et al., 2004). Abb. 3 stellt in vereinfachter Form verschiedene Zustände der Integration von Input und Gedächtnis dieses Modells dar. Ohne eine Gedächtnisrepräsentation sind keine oder nur schwache synaptische Verbindungen zwischen frühen und höheren visuellen Arealen vorhanden (graue Pfeile in Abb. 3 a), was zu geringen Gamma-Oszillationen führt. Sind jedoch Gedächtnisrepräsentationen vorhanden (schwarze Pfeile in Abb. 3 b), so führt die Rückkoppelung zu verstärkten Gamma-Oszillationen, wie sie im Experiment beobachtet werden (Herrmann, Lenz, Junge, Busch & Maess, 2004). Mit diesem Modell lassen sich auch das Auftreten von déjà vu Phänomenen bei Epileptikern und Halluzinationen bei Schizophrenen erklären. Man spricht von einem déjà vu, wenn man das Gefühl hat, eine eigentlich vollkommen unbekannte Szene bereits zu kennen (Brown, 2003). Das bedeutet, dass keine Gedächtnisrepräsentation für das Wahrgenommene besteht und dennoch ein Gefühl der Bekanntheit entsteht. Es gibt im Gehirn keine übergeordnete Instanz (Homunkulus), die das Auftreten von Hirnaktivität auswertet und interpretiert, sondern die neuronale Aktivität bestimmter Hirnareale ist gleichbedeutend mit unseren Erinnerungen und Wahrnehmungen (Crick, 2001). Wenn durch eine Störung erhöhte oder verminderte Gamma-Aktivität im Gehirn auftritt, kann das Gehirn diese Fehlfunktion nicht erkennen und wir nehmen diejenigen Phänomene wahr, die mit der erhöhten oder verminderten Aktivität im gesunden Gehirn einhergehen. Normalerweise bedeutet erhöhte Gamma-Aktivität zwischen frühen und höheren visuellen Arealen, dass wir ein Objekt kennen (Herrmann, Lenz, Junge, Busch & Maess, 2004). Führt nun die

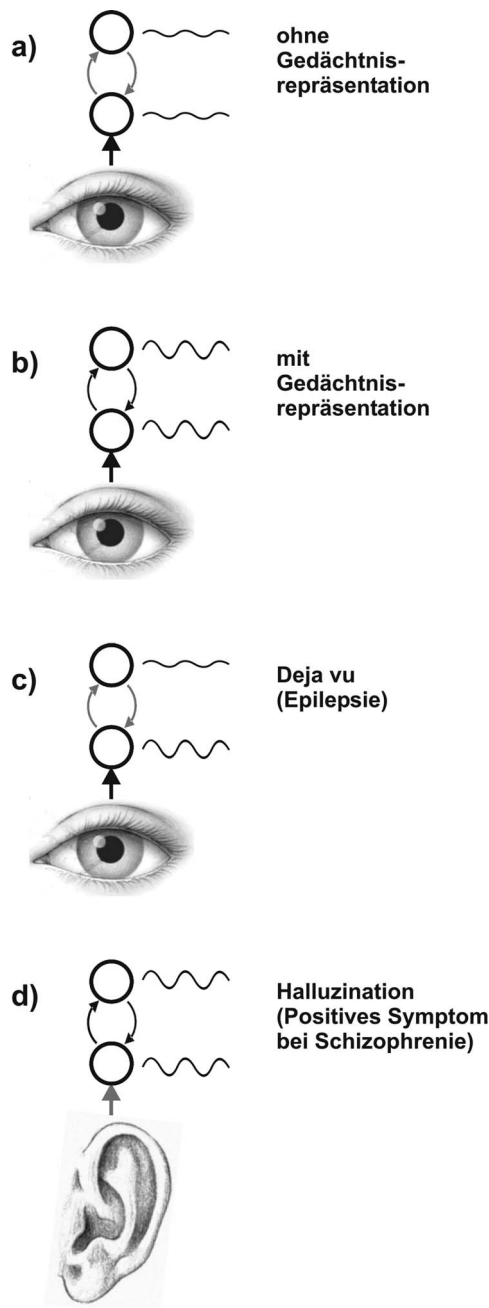


Abbildung 3. Modell der Entstehung pathologischer Zustände durch Gamma-Aktivität. a) Ohne Gedächtnisrepräsentation sind frühe und höhere visuelle Areale nur schwach miteinander verbunden, was zu geringen Gamma-Oszillationen führt. b) Mit Gedächtnisrepräsentationen führt die Rückkopplung über die Synapsen, die gleichzeitig das Gedächtnis repräsentieren, zu erhöhten Gamma-Oszillationen. c) Treten aufgrund erhöhten Dopaminspiegels in frühen visuellen Arealen hohe Gamma-Oszillationen auf, hat man das Gefühl eine wahrgenommene Szene bereits zu kennen (der déjà vu Effekt, der bei Epileptikern häufig auftritt). d) Halluzinationen (positive schizophrene Symptome) treten auf, wenn in Abwesenheit adäquater Reizung trotzdem erhöhte Gamma-Aktivität in der Gedächtnisschleife auftritt.

pathologisch erhöhte Gamma-Aktivität auch bei unbekanntem Szenen zu einem Maß an Gamma-Aktivität, das normalerweise bei bekannten Szenen auftritt (siehe Abb. 3 c), so kommt uns die Szene bekannt vor. Déjà vu Erlebnisse finden sich häufig als Begleiterscheinungen bei Epilepsie (Spatt, 2002). Solche déjà vu Phänomene treten aber auch bei Gesunden auf, deren Dopamin-Spiegel medikamentös erhöht wurde (Taiminen & Jaaskelainen, 2001), was zu der vorgestellten Hypothese passt. In ähnlicher Weise könnte man das Auftreten von Halluzinationen erklären. Tritt aufgrund erhöhter Dopamin-Ausschüttung bei Schizophrenen eine erhöhte Gamma-Aktivität auf (Abb. 3 d), so haben Patienten das Gefühl, bekannte Dinge (Stimmen, Worte) zu hören, weil diese Gamma-Aktivität sonst nur auftritt, wenn der auditorische Input durch Übereinstimmung mit Gedächtnisinhalten zu Rückkoppelungen führt (Llinas, Ribary, Jeanmonod, Kronberg & Mitra, 1999). Jede Wahrnehmung ist ein Produkt aus sensorischem Input und endogenen Hirnprozessen, wie Gedächtnisvergleichen und Aufmerksamkeit. Nur so können wir überhaupt verdeckte Objekte und verrauschte Geräusche wahrnehmen. Gleichzeitig führt dieser Mechanismus aber dazu, dass bei ungenügender Information über den Input Halluzinationen durch intrinsische Gamma-Aktivität entstehen können (Behrendt, 2003).

Eventuell können auch negative schizophrene Symptome, wie der verflachte Affekt, mit dem Gamma-Modell erklärt werden. Emotional bedeutsame Reize evozieren mehr Gamma-Aktivität als neutrale Reize (Keil et al., 2001; Müller, Keil, Gruber & Elbert, 1999). Dabei werden wahrgenommene emotionale Reize wahrscheinlich im Gedächtnis mit erinnerten Konsequenzen gebunden. Ein Fehlen dieser erhöhten Gamma-Aktivität aufgrund eines zu niedrigen Dopaminspiegels könnte zu einer emotional verflachten Wahrnehmung eigentlich bedeutsamer Reize führen.

Schlussbemerkung

Abschließend soll hier noch kurz erläutert werden, welche Auswirkungen die vorgestellte Gamma-Hypothese hätte, falls sie sich bestätigt. Aus einem physiologischen bzw. neuronalen Modell können einerseits Zusammenhänge zwischen Krankheiten erklärt werden, die bereits bekannt sind, wie etwa das erhöhte Risiko für ADHS bei epileptischen Kindern. Andererseits können aber auch überprüfbare weitere Hypothese aufgestellt werden. So müssten beispielsweise GABA-Agonisten, die als Antiepileptika eingesetzt werden, auch gegen positive Symptome der Schizophrenie helfen, da sie durch ihre hemmende Wirkung

die Gamma-Aktivität supprimieren. Diese Medikation ist früher auch tatsächlich erfolgreich eingesetzt worden (Tamminga, Crayton & Chase, 1978). Es bleibt aber zu überprüfen, ob diese Therapie gleichzeitig die vorhergesagte Reduktion der Gamma-Aktivität mit sich bringt. Weiterhin würde man erwarten, dass in den interiktalen Phasen zwischen epileptischen Anfällen aufgrund der erhöhten Gamma-Aktivität positive Symptome auftreten. Das Auftreten dieser Symptome bei Epilepsie wurde bereits berichtet (Mace, 1993; Mendez, Grau, Doss & Taylor, 1993; Sachdev, 1998), aber es wäre wiederum zu testen, ob dabei erhöhte Gamma-Oszillationen auftreten.

Natürlich ist die aufgestellte Gamma-Hypothese für die beschriebenen Krankheitsbilder spekulativ und geht über die dargestellten Befunde hinaus. Trotzdem ist die Bedeutung hochfrequenter Oszillationen für psychiatrische Erkrankungen gut dokumentiert und zukünftige Experimente werden zeigen, ob die aufgestellte Hypothese zutrifft. Auch die interindividuellen Differenzen der Gamma-Aktivität sollten in Zukunft mehr Beachtung finden.

Literatur

- Ahveninen, J., Kahkonen, S., Tiitinen, H., Pekkonen, E., Huttunen, J., Kaakkola, S. et al. (2000). Suppression of transient 40-Hz auditory response by haloperidol suggests modulation of human selective attention by dopamine D2 receptors. *Neurosci. Lett.*, 292, 29–32.
- Alarcon, G., Binnie, C. D., Elwes, R. D. C. & Polkey, C. E. (1995). Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 326–337.
- Baldeweg, T., Spence, S., Hirsch, S. R. & Gruzelier, J. (1998). Gamma-band electroencephalographic oscillations in a patient with somatic hallucinations. *Lancet*, 352, 620–621.
- Basar-Eroglu, C., Basar, E., Demiralp, T. & Schürmann, M. (1992). P300-response: Possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int. J. Psychophysiol.*, 13, 161–179.
- Basar-Eroglu, C., Strüber, D., Schürmann, M., Stadler, M. & Basar, E. (1996). Gamma-band responses in the brain: A short review of psychophysiological correlates and functional significance. *Int. J. Psychophysiol.*, 24, 101–112.
- Behrendt, R. P. (2003). Hallucinations: Synchronisation of thalamocortical gamma oscillations underconstrained by sensory input. *Conscious. Cogn.*, 12, 413–451.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2004). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Boutros, N. N., Zouridakis, G. & Overall, J. (1991). Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin. Electroencephalogr.*, 22, 40–45.
- Brown, A. S. (2003). A review of the déjà vu experience. *Psychol. Bull.*, 129, 394–413.
- Carlson, N. R. (2003). *Physiology of behavior*. Boston: Allyn and Bacon.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R. & Selikowitz, M. (1998). EEG analysis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A comparative study of two subtypes. *Psychiatry Res.*, 81, 19–29.
- Clementz, B. A., Blumenfeld, L. D. & Cobb, S. (1997). The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. *Neuroreport*, 8, 3889–3893.
- Clementz, B. A., Keil, A. & Kissler, J. (2004). Aberrant brain dynamics in schizophrenia: Delayed buildup and prolonged decay of the visual steady-state response. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 18, 121–129.
- Crick, F. (2001). *Was die Seele wirklich ist*. Reinbek: Rowohlt.
- Debener, S., Herrmann, C. S., Kranczioch, C., Gembris, D. & Engel, A. K. (2003). Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport*, 14, 683–686.
- Demiralp, T. & Basar, E. (1992). Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int. J. Psychophysiol.*, 13, 147–160.
- Dunn, D. W., Austin, J. K., Harezlak, J. & Ambrosius, W. T. (2003). ADHD and epilepsy in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.*, 45, 50–54.
- Engel, A. K., Fries, P. & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2, 704–716.
- Engel, A. K., König, P., Kreiter, A. K., Schillen, T. B. & Singer, W. (1992). Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci.*, 15, 218–226.
- Epstein, J., Stern, E. & Silbersweig, D. (1999). Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. Symptom-specific PET studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 877, 562–574.
- Fisher, R. S., Webber, W. R., Lesser, R. P., Arroyo, S. & Uematsu, S. (1992). High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J. Clin. Neurophysiol.*, 9, 441–448.
- Freedman, R., Adler, L. E., Waldo, M. C., Pachtman, E. & Franks, R. D. (1983). Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: Comparison of medicated and drug-free patients. *Biol. Psychiatry*, 18, 537–551.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E. & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291, 1560–1563.
- Gallinat, J., Winterer, G., Herrmann, C. S. & Senkowski, D. (2004). Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate im-

- paired frontal network processing. *Clin. Neurophysiol.*, *115*, 1863–1874.
- Gloor, P., Ball, G. & Schaul, N. (1977). Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology*, *27*, 326–333.
- Gray, J. A. (1998). Integrating schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, *24*, 249–266.
- Gruber, T. & Müller, M. M. (2004). Oscillatory brain activity dissociates between associative stimulus content in a repetition priming task in the human EEG. *Cereb. Cortex*, *15*, 109–115.
- Gruber, T., Müller, M. M. & Keil, A. (2002). Modulation of induced gamma band responses in a perceptual learning task in the human EEG. *J. Cogn. Neurosci.*, *14*, 732–744.
- Gruber, T., Müller, M. M., Keil, A. & Elbert, T. (1999). Selective visual-spatial attention alters induced gamma band responses in the human EEG. *Clin. Neurophysiol.*, *110*, 2074–2085.
- Hafner, H., Maurer, K., Löffler, W. & Riecher-Rössler, A. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, *162*, 80–86.
- Haig, A. R., Gordon, E., De, P., V, Meares, R. A., Bahramali, H. & Harris, A. (2000). Gamma activity in schizophrenia: Evidence of impaired network binding? *Clin. Neurophysiol.*, *111*, 1461–1468.
- Hanisch, C., Konrad, K., Gunther, T. & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparison of pre- and grade-school children. *J. Neural Transm.*, *111*, 865–881.
- Herrmann, C. S. (2001). Human EEG responses to 1–100 Hz flicker: Resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Experimental Brain Research*, *137*, 346–353.
- Herrmann, C. S., Lenz, D., Junge, S., Busch, N. A. & Maess, B. (2004). Memory-matches evoke human gamma-responses. *BMC Neuroscience*, *5*.
- Herrmann, C. S. & Mecklinger, A. (2001). Gamma activity in human EEG is related to highspeed memory comparisons during object selective attention. *Visual Cognition*, *8*, 593–608.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H. J. & Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma activity: Memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*, 347–355.
- Herrmann, W. M. & Winterer, G. (1996). Überblick über EEG-Messungen in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, *67*, 348–359.
- Hesdorffer, D. C., Ludvigsson, P., Olafsson, E., Gudmundsson, G., Kjartansson, O. & Hauser, W. A. (2004). ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch. Gen. Psychiatry*, *61*, 731–736.
- Izaki, Y., Nomura, M. & Akema, T. (2003). Evoked prefrontal gamma oscillation by hippocampal train stimulation in anesthetized rats. *Neurosci. Lett.*, *343*, 53–56.
- Jodo, E., Suzuki, Y., Katayama, T., Hoshino, K. Y., Takeuchi, S., Niwa, S. I. et al. (2004). Activation of medial prefrontal cortex by phencyclidine is mediated via a hippocampo-prefrontal pathway. *Cereb. Cortex*, *15*, 663–669.
- Johansson, M. & Mecklinger, A. (2003). The late posterior negativity in ERP studies of episodic memory: Action monitoring and retrieval of attribute conjunctions. *Biol. Psychol.*, *64*, 91–117.
- Kaiser, J., Ripper, B., Birbaumer, N. & Lutzenberger, W. (2003). Dynamics of gamma-band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *Neuroimage*, *20*, 816–827.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, *13*, 261–276.
- Keil, A., Müller, M. M., Gruber, T., Wienbruch, C., Stolarova, M. & Elbert, T. (2001). Effects of emotional arousal in the cerebral hemispheres: A study of oscillatory brain activity and event-related potentials. *Clin. Neurophysiol.*, *112*, 2057–2068.
- Keil, A., Müller, M. M., Ray, W. J., Gruber, T. & Elbert, T. (1999). Human gamma band activity and perception of a gestalt. *J. Neurosci.*, *19*, 7152–7161.
- Kissler, J., Müller, M. M., Fehr, T., Rockstroh, B. & Elbert, T. (2000). MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest. *Clin. Neurophysiol.*, *111*, 2079–2087.
- Knable, M. B. & Weinberger, D. R. (1997). Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J. Psychopharmacol.*, *11*, 123–131.
- Kobayashi, K., Oka, M., Akiyama, T., Inoue, T., Abiru, K., Ogino, T. et al. (2004). Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia*, *45*, 488–496.
- Konrad, K., Gunther, T., Hanisch, C. & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, *43*, 191–198.
- Kwon, J. S., O'Donnell, B. F., Wallenstein, G. V., Greene, R. W., Hirayasu, Y., Nestor, P. G. et al. (1999). Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, *56*, 1001–1005.
- Laporte, N., Sebire, G., Gillerot, Y., Guerrini, R. & Ghariani, S. (2002). Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr. Neurol.*, *27*, 307–311.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J. et al. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, *93*, 9235–9240.
- Lee, K. H., Williams, L. M., Breakspear, M. & Gordon, E.

- (2003). Synchronous gamma activity: A review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, *41*, 57–78.
- Lee, K. H., Williams, L. M., Haig, A. & Gordon, E. (2003). Gamma (40 Hz) phase synchronicity and symptom dimension in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*, 57–71.
- Llinas, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. & Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, *96*, 15222–15227.
- Lussier, I. & Stip, E. (2001). Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, *48*, 45–55.
- Ma, J. & Leung, L. S. (2000). Relation between hippocampal gamma waves and behavioral disturbances induced by phencyclidine and methamphetamine. *Behav. Brain Res.*, *111*, 1–11.
- Ma, J. & Leung, L. S. (2002). Metabotropic glutamate receptors in the hippocampus and nucleus accumbens are involved in generating seizure-induced hippocampal gamma waves and behavioral hyperactivity. *Behav. Brain Res.*, *133*, 45–56.
- Mace, C. J. (1993). Epilepsy and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, *163*, 439–445.
- Madras, B. K., Miller, G. M. & Fischman, A. J. (2002). The dopamine transporter: Relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav. Brain Res.*, *130*, 57–63.
- Martin, S. J. (2001). Activation of metabotropic glutamate receptors induces gamma frequency oscillations in the rat dentate gyrus in vivo. *Neuropharmacology*, *40*, 634–637.
- Medvedev, A., Mackenzie, L., Hiscock, J. J. & Willoughby, J. O. (2000). Kainic acid induces distinct types of epileptiform discharge with differential involvement of hippocampus and neocortex. *Brain Res. Bull.*, *52*, 89–98.
- Medvedev, A. V. (2002). Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain. An «anti-binding» mechanism? *Brain Res. Bull.*, *58*, 115–128.
- Meldrum, B. S. (1995). Excitatory amino acid receptors and their role in epilepsy and cerebral ischemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, *757*, 492–505.
- Mendez, M. F., Grau, R., Doss, R. C. & Taylor, J. L. (1993). Schizophrenia in epilepsy: Seizure and psychosis variables. *Neurology*, *43*, 1073–1077.
- Müller, M. M., Keil, A., Gruber, T. & Elbert, T. (1999). Processing of affective pictures modulates right-hemispheric gamma band EEG activity. *Clin. Neurophysiol.*, *110*, 1913–1920.
- Münste, T. F., Brack, M., Grootheer, O., Wieringa, B. M., Matzke, M. & Johannes, S. (1997). Event-related brain potentials to unfamiliar faces in explicit and implicit memory tasks. *Neurosci. Res.*, *28*, 223–233.
- Niedermeyer, E. (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int. J. Psychophysiol.*, *26*, 31–49.
- Pisa, M., Sanberg, P. R., Corcoran, M. E. & Fibiger, H. C. (1980). Spontaneously recurrent seizures after intracerebral injections of kainic acid in rat: A possible model of human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.*, *200*, 481–487.
- Price, C. J. & Pittman, Q. J. (2001). Dopamine D4 receptor activation inhibits presynaptically glutamatergic neurotransmission in the rat supraoptic nucleus. *J. Neurophysiol.*, *86*, 1149–1155.
- Pulvermüller, F., Lutzenberger, W., Preissl, H. & Birbaumer, N. (1995). Spectral responses in the gamma-band: Physiological signs of higher cognitive processes? *Neuroreport*, *6*, 2059–2064.
- Regan, D. (1977). Steady-state evoked potentials. *J. Opt. Soc. Am.*, *67*, 1475–1489.
- Revonsuo, A., Wilenius-Emet, M., Kuusela, J. & Lehto, M. (1997). The neural generation of a unified illusion in human vision. *Neuroreport*, *8*, 3867–3870.
- Roelfsema, P. R., Engel, A. K., König, P. & Singer, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*, *385*, 157–161.
- Rogawski, M. A. (1992). The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy. A status report. *Drugs*, *44*, 279–292.
- Roman, T., Szobot, C., Martins, S., Biederman, J., Rohde, L. A. & Hutz, M. H. (2002). Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics*, *12*, 497–499.
- Ropohl, A., Sperling, W., Elstner, S., Tomandl, B., Reulbach, U., Kaltenhauser, M. et al. (2004). Cortical activity associated with auditory hallucinations. *Neuroreport*, *15*, 523–526.
- Rugg, M. D. (1995). Memory and consciousness: A selective review of issues and data. *Neuropsychologia*, *33*, 1131–1141.
- Sachdev, P. (1998). Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: The status of the association. *Am. J. Psychiatry*, *155*, 325–336.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Schweitzer, J. B., Lee, D. O., Hanford, R. B., Tagamets, M. A., Hoffman, J. M., Grafton, S. T. et al. (2003). A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: Alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology*, *28*, 967–973.
- Spatt, J. (2002). Déjà vu: Possible parahippocampal mechanisms. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, *14*, 6–10.
- Spencer, K. M., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M. A., Salisbury, D. F., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. (2003).

- Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J. Neurosci.*, 23, 7407–7411.
- Starr, M. S. (1996). The role of dopamine in epilepsy. *Synapse*, 22, 159–194.
- Strüber, D., Basar-Eroglu, C., Hoff, E. & Stadler, M. (2000). Reversal-rate dependent differences in the EEG gamma-band during multistable visual perception. *Int. J. Psychophysiol.*, 38, 243–252.
- Taiminen, T. & Jaaskelainen, S. K. (2001). Intense and recurrent déjà vu experiences related to amantadine and phenylpropanolamine in a healthy male. *J. Clin. Neurosci.*, 8, 460–462.
- Tallon, C., Bertrand, O., Bouchet, P. & Pernier, J. (1995). Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans. *Eur. J. Neurosci.*, 7, 1285–1291.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Wienbruch, C., Ross, B. & Pantev, C. (1997). Combined EEG and MEG recordings of visual 40 Hz responses to illusory triangles in human. *Neuroreport*, 8, 1103–1107.
- Tamminga, C. A., Crayton, J. W. & Chase, T. N. (1978). Mucimol: GABA agonist therapy in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 135, 746–747.
- Tiitinen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J. & Näätänen, R. (1993). Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature*, 364, 59–60.
- Tölle, R. (1996). *Psychiatrie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Traub, R. D., Jefferys, J. G. & Whittington, M. A. (1999). *Fast oscillations in cortical circuits*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 8–12.
- Viggiano, D., Vallone, D., Ruocco, L. A. & Sadile, A. G. (2003). Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, 683–689.
- Wada, Y., Takizawa, Y. & Yamaguchi, N. (1995). Abnormal photic driving responses in never-medicated schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.*, 21, 111–115.
- Walter, W. G. (1936). The location of brain tumors by electroencephalography. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 30, 579–598.
- Wang, X., Zhong, P. & Yan, Z. (2002). Dopamine D4 receptors modulate GABAergic signaling in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 22, 9185–9193.
- Whittington, M. A., Traub, R. D. & Jefferys, J. G. (1995). Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373, 612–615.
- Willoughby, J. O., Fitzgibbon, S. P., Pope, K. J., Mackenzie, L., Medvedev, A. V., Clark, C. R. et al. (2003). Persistent abnormality detected in the non-ictal electroencephalogram in primary generalised epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74, 51–55.
- Worrell, G. A., Parish, L., Cranstoun, S. D., Jonas, R., Baltuch, G. & Litt, B. (2004). High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*, 127, 1496–1506.
- Yordanova, J., Banaschewski, T., Kolev, V., Woerner, W. & Rothenberger, A. (2001). Abnormal early stages of task stimulus processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder: Evidence from event-related gamma oscillations. *Clin. Neurophysiol.*, 112, 1096–1108.
- Yordanova, J., Kolev, V. & Demiralp, T. (1997a). Effects of task variables on the amplitude and phase-locking of auditory gamma band responses in human. *Int. J. Neurosci.*, 92, 241–258.
- Yordanova, J., Kolev, V. & Demiralp, T. (1997b). The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. *Neuroreport*, 8, 3999–4004.
- Zschocke, S. (1995). *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin: Springer-Verlag.

Christoph S. Herrmann

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Institut für Psychologie II

Abteilung Biologische Psychologie

Postfach 4120

D-39106 Magdeburg

Tel. +49 391 6718477

Fax +49 391 6712222

E-Mail Christoph.Herrmann@nat.uni-magdeburg.de