

CAPITOLUL 6

Cercetări psihofiziologice în bolile depresive

Klaus Bollow

INTRODUCERE

Interacțiunile dintre modificările psihice, corporale și sociale ce merg împreună într-o boală, au dobândit în ultimii ani o nouă valorizare. Fundamentul teoretic al acestei dezvoltări este medicina psihosomatică în forma ei actuală (130, 140).

Cercetarea psihofiziologică a contribuit la această dezvoltare. Ea se orientează după ideea că omul și nu creierul are boli sau tulburări psihice.

Bolile depresive sunt caracterizate printr-o mulțime de perturbări ale funcțiilor vitale. Ritmul somnului și al respirației, reglarea temperaturii, necesarul de hrană, pierderea apetitului sexual, impotența și amenoree, activitate cardiovasculară și digestie, oscilații ale poziției, inițiativei și spontaneității și activității. Aceste funcții vitale perturbate, în proporție ce poate fi foarte diferită de la individ la individ, sunt expresia unei pierderi a controlului în anumite situații de viață și când există o predispoziție genetică și/sau în dezvoltare. În domeniul psihopatologic se manifestă prin dispoziție depresivă, în domeniul psihologic sub forma unor atitudini cognitive disfuncționale, în domeniul motor comportamental prin scăderea inițiativei și spontaneității, iar în domeniul somatic prin modificări în metabolismul hormonilor și al aminelor biogene și a interacțiunii lor cu funcțiile vitale (9, 12, 15).

Domaniul psihofiziologiei este reprezentat de măsurarea stării fiziologice ale unui pacient și a perturbărilor dintr-o stare definită experimental sau comportamental și integrarea acestor aspecte în scopul clarificării mecanismului anumitor procese psihologice. Domaniul special al psihofiziologiei clinice necesită anumite ipoteze în legătură cu respectivele procedee de măsurare și cuantificare. Trebuie evidențiat că mărimile psihofiziologice sunt un index specific al disfuncțiilor fiziologice ori psihologice, care se leagă direct cu dimensiunile psihopatologice cercetate. Astfel, este improbabil ca o simplă măsurare să aibă suficientă specificitate pentru a delimita starea psihopatologică, deoarece cercetarea proceselor fiziologice și psihologice este influențată de factori ca medicația, instituționalizarea, stresul de laborator, dieta, etc. (118).

Din acest motiv s-au dezvoltat o multitudine de modele biopsihosociale ce permit o interacțiune a proceselor biologice cu cele psihologice și sociale (128, 129). Aceste modele se bazează pe conceptul stress-diateză al lui Rosenthal (108), după care tulburarea psihică rezultă din interacțiunea mediu-vulnerabilitate. În acest cadru, modelele de vulnerabilitate ale bolilor afective capătă o pondere din ce în ce mai importantă pentru cercetarea psihofiziologică a acestor tulburări (36, 96, 97).

Aplicarea cu succes a procedeelelor de cercetare psihofiziologice în condițiile clinice necesită cunoaștere și experiență în tehnicile psihofiziologice și a situațiilor de cercetare (20, 40, 59, 103, 106, 109, 123).

Mărimile evaluate în cercetările psihofiziologice pot fi clasificate în mai multe feluri:

- după felul măsurării: mărimi electrofiziologice, mărimi biochimice, mărimi motorii, parametri comportamentali;
- după criteriile fiziologice: status cardiovascular, precum frecvența cardiacă, performanța ventriculară stângă, impedanța cardiacă, flux sanguin periferic, volumul pulsului ca măsură a performanței cardiace și a rezistenței periferice;
- măsurători autonome centrale versus periferice;
- după acțiunea sistemelor specifice ale neurotransmițătorilor;
- după semnificația psihologică: de exemplu, deducerea indicilor de atenție din diferite mărimi corticale și periferice.

Evaluarea modificărilor psihofiziologice în corelație cu procesul psihopatologic ori tratamentul în relație cu mărimile alese. Cele mai multe studii din literatură prezentau deosebiri la nivelul loturilor clinice în anumite situații standardizate, cum ar fi condiționarea clasică, orientarea și habituarea, măsurarea timpului de reacție, proba de vigilență și recunoașterea semnalelor sau situații cognitive mai complexe precum înțelegerea propozițiilor. Trebuie subliniat că aceste condiții de cercetare se deosebesc de situațiile clinice și de mediul uzual.

Datorită expresivității limitate a datelor, așa cum apar ele în mod tradițional prelevate, adică prin compararea populațiilor clinice cu cele normale, s-au imaginat strategii alternative. De exemplu, alegerea unei mărimi electrodermale ca parametru psihofiziologic pentru cercetarea obișnuinței în reacția de orientare la depresivi nu are întotdeauna valoare pentru acest parametru ce este perturbat la depresivi. Strategia alternativă constă în identificarea și validarea diferitelor tipuri de mărimi caracteristice pentru o anumită tulburare psihopatologică. Astfel, un marker psihofiziologic e o deviere a unei variabile psihofiziologice ce e legată constant de o tulburare specifică. Poate exista o perturbare în structura, funcția sau performanța unui parametru relevant perturbării, ce apare înaintea, în timpul și/sau după o fază de boală.

Se pot deosebi trei tipuri de markeri: episodici, de vulnerabilitate și genetici. O trecere în revistă asupra diferiților markeri psihofiziologici se găsește în Iacono și Ficken (65).

Markerii episodici pot fi utilizați cu *eficiență* în controlul *eficienței* terapiei. Markerii de vulnerabilitate și genetici sunt utili pentru a identifica subiecții sănătoși de cei afectați.

În cazul psihozelor afective sunt descriși mai mulți markeri: de exemplu, markeri genetici: daltonismul combinat cu deficitul deglucozo-6-fosfat-dehidrogenaza și linkage-ul ADN-ului la cromozomul 5 și 11 sau markeri de vulnerabilitate, precum amplitudinea anormală a potențialelor evocate vizual sau lipsa reacției electrodermale sau markeri episodici ca de exemplu, testul de supresie la dexametasonă sau latența somnului REM.

Cu toate acestea, markerii nu sunt încă acceptați și folosiți în mod general. Critica fundamentală pentru markerii genetici constă în faptul că modul de transmitere a tulburărilor nu este clar și prin această metodă se conturează numai subgrupe nosologice și nu au nici o semnificație pentru rutina clinică. Pentru psihofiziologi, markerii genetici de linkage nu prezintă interes, deoarece nu există până acum nici un fel de caracteristici psihofiziologice care să fie legați de particularități genetice.

Dificultatea principală în cercetările psihofiziologice la pacienții cu tulburări afective nu constă în conceptele, strategiile sau metodele folosite, ci în folosirea diagnosticului empiric ca variabilă independentă și în eșantioanele de volum mic. Aceste circumstanțe au făcut să nu existe o bază de date consistente pentru bolile afective, iar substratul biologic al proceselor psihofiziologice să nu fie cunoscut îndeajuns.

DATELE CERCETĂRII

1. ACTIVITATEA ELECTRODERMALĂ (AED)

Această funcție a sistemului nervos autonom a fost cercetată cel mai frecvent. Condițiile și tehnica de procedură sunt rezumate în (42).

Rezultatele arată că depresivii prezintă nivele semnificativ mai scăzute ale conductivității cutanate față de persoanele nedepresive (5, 134, 135). Depresivii prezintă de asemenea reacții de conductibilitate cutanată scăzută (119). Această activitate electrodermală se menține scăzută și după episoadele de boală și nu este influențată de tratament, așa încât poate fi privită ca marker de trăsătură depresivă (14, 30 - 31, 33, 63 - 64, 82 - 83, 92 - 93). Pacienții bipolari prezintă în mare același aspect al activității electrodermale, adică reacție de conductibilitate scăzută și conductivitate cutanată mai redusă în comparație cu martorii sănătoși.

Deși numai puține cercetări nu au evidențiat diferențe semnificative între depresivi și lotul de control (3, 81, 126), nu este totuși posibil de a se face diferențieri pe subgrupe diagnostice în funcție de activitatea electrodermală (134). Explicația se află probabil în heterogenitatea grupurilor mici de pacienți, care rezultă din procedura diagnostică.

Cauzele diferențelor dintre pacienții cu tulburări afective și lotul de control sunt încă și acum neclare. Lipsesc cercetări corelative cu alți parametri psihofiziologici, psihologici și comportamentali. Există o clarificare a lui Ward și Doerr (134) ce descriu o activitate electrodermală crescută controlată simpatic, colinergic și beta-adrenergic comparativ cu funcțiile vasomotorii controlate alfa-adrenergic. Această clarificare se corelează cu concluziile lui Bruno și colab. (17) referitor la activitatea cardiovasculară.

2. ACTIVITATEA CARDIOVASCULARĂ

În comparație cu activitatea electrodermală, acest domeniu a fost studiat mai puțin. Cele mai multe cercetări au arătat la depresivi (în special în formele endogene sau agitate) o frecvență cardiacă crescută în comparație cu lotul de control; această frecvență cardiacă crescută nu se modifică sub tratament (3, 17, 30 - 31, 78, 80). În legătură cu aceasta, există o mai redusă variabilitate a frecvenței cardiace în comparație cu lotul de control la pacienții depresivi, subliniind valoarea acestei măsurători ca marker de stare (66, 120).

Reacțiile cardiovasculare în situații de test au fost rar studiate la depresivi. Rezultatele sunt heterogene și dependente de stimul (calcul mintal, stimuli tonali, situații imaginare). Astfel, s-au găsit creșteri nesemnificative ale frecvenței cardiace (3, 30, 45, 78), ori lipsa oricărei modificări (68 - 70), dar și efecte puternice (105) unde există o desincronizare între reacția la imagini situaționale și starea generală emoțională (16, 105). În comparație cu lotul de control, există o reacție de orientare cardiacă mai redusă la depresivi (31), (81).

Există o tendință în cercetarea cardiovasculară la pacienții cu boli afective pentru a surprinde mai mulți parametri în repaus și în activitatea fizică (17), (31).

Primii cercetători au studiat circulația la nivelul antebrățului, irigația la nivelul degetului și perioada preejecțională în asemenea condiții și au găsit o corelație pozitivă a perioadei preejecționale și negativă a circulației la nivelul antebrățului și a degetului cu profunzimea depresiei. Pe măsură ce crește profunzimea depresiei, activitatea simpato-colinergică scade, iar activitatea simpato-adrenergică crește. Acest profil specific a fost găsit și de Lahmezer și Bellur (80). Combinarea metodică a acestor trei indici pare cea mai bună metodă de evaluare a activității cardio-vasculare din tulburările afective, dar lipsesc cercetările grupu-

rilor de control normale și cu pacienți bipolari și corelația cu alți parametri, precum respirație, tensiune arterială, activitate pupilară pentru a surprinde specificul controlului vegetativ central și periferic în bolile afective.

3. ALȚI PARAMETRI AI SISTEMULUI NERVOS AUTONOM

Comunicări despre cercetarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice la depresivi sunt rare și neunitare. Valori ridicate ale tensiunii sistolice se găsesc la depresivi numai în formele agitate și nu se găsesc corelate cu profunzimea depresiei (24, 43, 45, 72). În acest domeniu sunt necesare cercetări suplimentare. Există un acord asupra datelor despre salivatie la depresivi. În general este redusă la depresivi față de loturile de control și ar putea fi explicată printr-o activitate scăzută a parasimpaticului (79). Lipsesc cercetări asupra pacienților bipolari.

Cercetările electromiografice au arătat valori de repaos mai ridicate la depresivi (3), (92 - 93). Sunt interesante cercetările lui Schwartz (113 - 115) și Teasdale și Bancroft (124) asupra electromiografiei feței, în special asupra mușchiului corrugator.

4. CERCETĂRI ASUPRA ACTIVITĂȚII NERVOASE CENTRALE ELECTROENCEFALOGRAFIA ȘI POTENȚIALELE EVOCATE

Există raportări mai noi asupra rezultatelor în domeniu ale lui Henriques și Davidson (57), dar cele mai importante rezultate sunt cele ale lui Zahn (144).

Din multiplele rezultate ale EEG în repaus în depresie se pot recunoaște două constatări mai demne de încredere: activare slabă frontală stângă și posterioară dreaptă în comparație cu lotul de control. Aceste efecte pot apărea împreună sau independent unul de celălalt (29, 94 + 95, 111, 127, 131 - 132). Acest tip de asimetrie în EEG de repaus discriminează cu o sensibilitate de 87,5% și o specificitate de 100% între sănătoși și bolnavi (56). Pacienții cu tulburări afective arată la electroencefalogramă o predominanță a anormalităților în regiunea stângă fronto-temporală (26) sau în dreapta parieto-temporală (2).

Până acum nu s-au găsit moduri unitare în asimetria activării în reacțiile la stimulii cognitivi sau emoționali (1, 29, 41, 74, 117). Diferențele sunt bazate metodologic așa încât o anumită standardizare în acest domeniu este importantă și are la bază recomandările lui Etevenon și colab. (37).

Despre cercetările asupra potențialelor evocate este interesant de vorbit înainte de toate, pentru că abordările metodologice specifice evaluează prelucrarea informației (34, 44, 75, 98, 125) și pentru că cercetează situații de stimulare cognitivă și/sau afective complexe (11, 29, 53, 55). Depresiile prezintă timpi de latență crescuți în prelucrarea centrală ceea ce demonstrează deficite în prelucrarea centrală ca și viteza psihomotorie periferică. Întârzierile nu se datorează întârzierilor din stadiile precoce ale prelucrării informației sau atenției selective. Nu există nici un fel de corelație între parametrii prelucrării stimulilor și profunzimea depresiei. Sunt necesare studii suplimentare ale potențialelor evocate care să implice alte regiuni cerebrale în afara celor centrale.

5. SOMNUL ȘI RITMURILE BIOLOGICE

Acest domeniu al psihofiziologiei prezintă în stadiul actual al cercetării mari dificultăți metodologice. Tulburările de somn aparțin simptomelor somatice nucleare ale tulburărilor afective. Rezultatele raportate sunt trezirea matinală precoce (între ore 3 și 4), scăderea timpului total de somn (dar și alungirea 15% din cazuri), latența scăzută a somnului REM, mutarea fazelor REM în prima jumătate a nopții și scăderea părții delta a somnului; specificitatea acestor tulburări nu e garantată (4, 12, 25, 27, 39, 61, 77, 91, 100, 112).

Pentru explicarea tulburărilor de somn s-au discutat modificări în sincronizarea oscilațiilor pace-makerilor hipotalamici pentru ritmurile cronobiologice, deoarece există și alți parametri circadieni modificați ca de exemplu, alungirea ritmurilor temperaturii corporale și a secreției de cortisol, cu amplitudini mai mici în timpul zilei și nivele mai ridicate (6, 10, 12, 52, 69, 89 - 90, 121, 138, 142 - 143).

În acest sens s-au studiat efectele luminii asupra tulburărilor afective (28, 67, 84). Expunerea la lumină poate influența în așa fel pace-makerul circadian încât ritmurile alungite ale cortisolului și temperaturii corporale se normalizează din nou.

6. CERCETĂRI ASUPRA DEBITULUI SANGUIN CEREBRAL REGIONAL, RADIOGRAFIE COMPUTERIZATĂ CU EMISIE DE POZITRONI ȘI REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Aceste metode de imagistică moderne sunt foarte scumpe. Aceasta conduce în mod necesar la eșantioane mici. Procedeele vor duce la descoperirea deviațiilor metabolice la pacienți in vivo sub forma modificărilor cerebrale regionale. Măsurarea debitului sanguin cerebral, cerebral regional înseamnă inhalarea unui gaz nobil radioactiv, de exemplu Xe-133 al cărui clearance permite detectorilor de scintilație să facă măsurători fiind plasați pe suprafața cutiei craniene.

În cazul tomografiei computerizate cu emisie de pozitroni se introduce intravenos izotopi radioactivi ai carbonului, oxigenului, azotului sau liganți ai fluorului, precum (F18), 2-fluoro-2 + dioxi-0-glucoză a căror metabolizare la scanner se decelează ca măsură a metabolizării glucozei.

Principiul fizic al tomografiei cerebrale cu rezonanță magnetică nucleară constă în înregistrarea semnalelor de rezonanță magnetică ce vor fi emise după stimularea nucleilor atomici cu număr impar de nucleii cu impulsuri magnetice cu frecvență crescută.

La ambele procedee tomografice se vor transforma semnalele măsurate în unități de volum locale după sursa radiației și transformă informațiile topografice într-o imagine.

Există mai multe neclarități metodologice despre acțiunea unor cofactori asupra rezultatului cercetării, de exemplu influența vârstei, sexului, dominanței cerebrale, starea senzorială, pCO₂, etc.

Rezultatele de până acum amintesc puțin de rezultatele EEG în general. Majoritatea cercetătorilor nu găsesc nici o diferență între depresivi și loturile de control în activarea generală, în schimb există indici asupra diferențelor în activitatea regională, adică se găsesc nivele mai joase de metabolism ale glucozei hipofrontal și la nivel temporal drept.

Aceste metode moderne prezintă mari avantaje în evidențierea receptorilor pentru dopamină, benzodiazepine, GABA și opiacee la nivelul creierului, (7 - 8, 18 - 19, 22 - 23, 32, 46 - 51, 54, 60, 68, 73, 76, 85 - 88, 101 - 102, 104, 107, 110, 116, 122, 133, 136).

REZUMAT ȘI CONCLUZII

Toate rezultatele de până acum, chiar și atunci când prezintă tendințe concordante între grupul de pacienți cu tulburări afective și grupul de control, pot fi considerate doar provizorii.

Această concluzie se bazează în mare măsură pe faptul că s-au folosit eșantioane mici, pe heterogenitatea inevitabilă a eșantioanelor cercetate și folosirea diagnosticului psihiatric ca variantă independentă.

Astfel, la nivelul rezultatelor există un mare număr de întrebări nerezolvate ce vin din datele psihofiziologice actuale, așa că există nevoia unui mare număr de cercetări empirice care să ia în considerare extinderea metodologiilor și a măsurătorilor psihofiziologice ca și folosirea criteriilor operaționale de diagnostic multidimensional. Rezultatele din disciplinele înrudite, precum psihoendocrinologia, psihoimunologia trebuie să transforme procedeele neuropsihofiziologice și să construiască metode de stare valide așa încât operaționalizarea prin consistența datelor să se poată obține din diversele descrieri ale tulburărilor afective. Întrebările puse de cercetarea psihofiziologică trebuie să genereze modele ale vulnerabilității în bolile afective (36), (96 - 97) și să contureze markeri de stare și trăsătură.

Bibliografie

1. **Abrams, R. et. al.:** Interhemispheric power ratios in schizophrenia and affective disorders
In: Laterality and Psychopathology Flor-Henry, P.; J. Gruzelier (Eds.) Elsevier, N.Y., 1983
2. **Abrams, R.; M.A. Taylor:** Arch. Gen. Psychiatry 36 (1979), 1 355 - 1358
3. **Albus, M. et. al.:** Pharmacopsychiatry 17 (1982), 129 - 135
4. **Angst, J.,** Depression - Schlaf - Traum
M. Gastpar (Hrsg) Panscientia, Neuheim, 1987
5. **Argyle, N. J.:** Nerv. Ment. Dis. 179 (1991), 563 - 566 .
6. **Avery, D. H.:** J. Affective Disord. 4 (1982), 61 - 71
7. **Backmund, H.:** Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie
in: Brennpunkte der Psychiatrie Backmund, H. (Hrsg.) (Psychiatrie der Gegenwart Bd. 9). 3. Aufl., Springer, Berlin, 1989
8. **Baxter, L. R. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 42 (1985), 441 - 447
9. **Bebbington, P.E. et. al.:** Brit. J. Psychiatry 152 (1988), 754 - 756
10. **Beersma, D.G.M. et. al.:** Sleep 7 (1984), 126 - 136
11. **Birbaumer, N.:** Biologische Psychologie
R. F. Schmidt (Hrsg.) Springer, Berlin, 1990

12. **Birbaumer, N.; H. Beckmann:** Affektive Störungen
in: Pathopsiologie des Menschen Hierholzer, K.; R. F. Schmidt (Hrsg.) VLH,
Weinheim, 1991
13. **Bollow, K. et. al.:** Psychophysische Reaktionsmuster bei schizophrenen Patienten mit
depressiver Symptomatik
in: Depressive Erkrankungen: Diagnostische Konzepte und therapeutische Strategien
Ernst, K. (Hrsg.) Beitr. IV. Rostocker Psychiatrietage, Rostock, 1990
14. **Breyer-Pfaff, U. et. al.:** Psychiatric Res. 6 (1982), 223 - 234
15. **Brown, G.W.; T. Harris:** Establishing Causal Links: The Bedford College
Studies of Depression
in: Life Events and Psychiatric Disorders: Controversial Issues Katschnig, H. (Ed.)
Univ. Press, Cambridge, 1986
16. **Brown, S.L. et. al.:** Psychosomatic Medicine 40 (1978), 536 - 548
17. **Bruno, R.L. et. al.:** Biological Psychiatry 18 (1983), 227 - 235
18. **Buchsbaum, M.S. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 41 (1984), 1159 - 1166
19. **Buchsbaum, M.S. et. al.:** J. Affective Disord. 10 (1986), 137 - 152
20. **Cacioppo, J.T. et. al.:** Physical, social and inferential elements of psychophysiological
measurement
in: Measurement Strategies In Health Psychology Karoly, P. (Ed.), Wiley,
N.Y. London, 1985
21. **Carney, R. M. et. al.:** Brit. J. Psychiatry 138 (1981), 485 - 489
22. **Chabrol, H. et. al.:** Amer. J. Psychiatry 143 (1986), 263 - 264
23. **Charles, G. et. al.:** Biological Psychiatry 18 (1983), 1136 - 1138
24. **Charney, D.S. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 39 (1982), 290 - 294
25. **Coble, P.; F.G. Foster:** Arch. Gen. Psychiatry 33 (1976), 1124 - 1127
26. **Cook, B.L. et. al.:** J. Affective Disord. 11 (1986), 147 - 149
27. **Crisp, A.H.:** Postgrad. Med. J. 62 (1986), 179 - 185
28. **Czeisler, C.A. et. al.:** Science 233 (1986), 667 - 671
29. **Davidson, R.J. et. al.:** Psychophysiology 24 (1987), 585
30. **Dawson, M.E. et. al.:** Psychophysiology 14 (1977), 569 - 578
31. **Dawson, M.E. et. al.:** Psychiatry Res. 15 (1985), 261 - 270
32. **De Lisi, L.E.:** The use of positron emission tomography... (a review)

- in: The Neurology of Schizophrenics Nashrallah, N.A.; D.R. Weinberger (Eds.)
(Handbook of Schizophrenia Vol. 1) Elsevier, Amsterdam, 1986
33. **Depue, R.A. et. al.:** J. Abnorm. Psychology 90 (1981), 381 - 437
 34. **Diner, B.C. et. al.:** Psychiatry Res. 15 (1985), 175 - 184
 35. **Ehlers, C.L. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 45 (1988), 948 - 952
 36. **Eisemann, M.; C. Perris:** Eine integrative Vulnerabilitätstheorie der Depression
in: Depressive Erkrankungen: Diagnostische Konzepte und therapeutische Strategien
Ernst, K. (Hrsg). Beitr. TV. Rostocker Psychiatrietage, Rostock, 1990.
 37. **Etevenon, P. et. al.:** Adv. Biol. Psychiatry 9 (1982), 28 - 38
 38. **Faulstich, M.E. et. al.:** Int. J. Neuroscience 30 (1986), 65 - 72
 39. **Faust, V, G. Hole.** Der gestörte Schlaf
Universitätsverlag, Ulm, 1991
 40. **Feulrstein, M. et. al. (Eds.):** Health Psychology: A Psychophysiological Perspective
Plenum Press, N. Y., 1986
 41. **Flor-Henry, P.; Z. J. Koles:** Biol. Psychology 19 (1984), 257 - 279
 42. **Fowles, D.C. et. al.:** Psychophysiology 18 (1981), 232 - 239
 43. **Friedman, M.J.; P.L. Bennet:** Psychosomatic Medicine 39 (1977), 134 - 142
 44. **Giedke, H. et. al.:** Biol. Psychiatry 13 (1981), 31 - 49
 45. **Goldstein, I.B.:** Psychosomatic Medicine 27 (1965), 39 - 52
 46. **Guenther, W. et al.:** Biol. Psychiatry 21 (1986), 889 - 899
 47. **Guenther, W.:** Multimodal neuroimaging in psychiatric patients: EEG - mapping,
RCBF, MRI, PET
in: Depressive Erkrankungen: Diagnostische Konzepte und therapeutische Strategien;
Ernst, K. (Hrsg.), Beitr. IV. Rostocker Psychiatrietage, Rostock, 1990
 48. **Gur, R.E. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 41 (1984), 695 - 699
 49. **Gur, R.E. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 44 (1987), 119 - 129
 50. **Gustafson, L. et. al.:** Lancet I, (1981), 275
 51. **Gustafson, L. et. al.:** Adv. Biol. Psychiatry 6 (1981), 109 - 116
 52. **Halaris, A. (Ed.):** Chronobiology and psychiatric disorders Elsevier, N. Y.
Amsterdam, 1987
 53. **Heimann, H.:** Prax. Psychother. Psychosom 24 (1979), 281

54. Heiss, W.D. et. al. (Hrsg.): Atlas der Positronen - Emissions - Tomographie Springer, Berlin, 1985
55. Henriques, J. B. et. al.: Psychophysiology 24 (1987), 591
56. Henriques, J. B.; R.J. Davidson: Psychophysiology 25 (1988), 453 - 454
57. Henriques, J. B.; R. J. Davidson: Affective Disorders
in: Handbook of Clinical Psychophysiology Turpin, G. (Ed.) Wiley, London, 1989
58. Hodapp, V., Analyse linearer Kausalmodelle Huber, Bern, 1984
59. Hollandsworth, J. G.: Physiology and Behavior Therapy: Conceptual Guidelines for the Clinician, Plenum Press, N. Y., 1986
60. Hoyer, S. et. al.: Monographs of Neural Sci. 11 (1984), 187 - 192
61. Hudson, J. I. et. al.: Arch. Gen. Psychiatry 45 (1988), 267 - 273
62. Hugdahl, K.: Psychophysiology 21 (1984), 371 - 393
63. Iacono, W.G. et. al.: Arch. Gen. Psychiatry 40 (1983), 557 - 565
64. Iacono, W.G. et. al.: J. Abnorm. Psychology 93 (1984), 304 - 311
65. Iacono, W.G; J.W. Ficken: Research strategies employing psychophysiological measures: identifying and using psychophysiological markers
in: Handbook of Clinical Psychophysiology Turpin, G. (Ed) Wiley, London, 1989
66. Imaoka, K. et. al.: Fol. Psychiatrica et Neurologica Japonica 39 (1985), 485 - 488
67. James, S.P. et. al.: Brit. J. Psychiatry 147 (1985), 424 - 428
68. Johanson, M. et. al.: Acta Neurol. Scand 60 (Suppl. 72) (1979), 534
69. Jovanovic, U.J.: Schlaf und vegetatives Nervensystem
in: Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems Bd. 1 Sturm, A.; W. Birkmayer (Hrsg.) Fischer, Stuttgart, 1977
70. Kelly, D.; C. Walter: Brit. J. Psychiatry 114 (1968), 611
71. Kelly, D.; C. Walter: Brit. J. Psychiatry 115 (1969), 401 - 406
72. Kelly, D.H.W. Anxiety and Emotions, Springfield (Ill.), 1980
73. Kling, A.S. et. al.: Amer. J. Psychiatry 143 (1986), 175 - 180
74. Knott, V.J. et. al.: Amer. J. Psychiatry 142 (1985), 248 - 250
75. Knott, V.J.; Y.D.Lapierre: Biol. Psychiatry 22 (1987), 313 - 324
76. Kuhl, D.E. et. al.: Patterns of cerebral glucose utilization in depression, multiple infarct dementia and Alzheimers disease
in: Brain Imaging and Brain Function Sokoloff, L. (Ed), Raven, N. Y., 1985

77. **Kupfer, D. J.; F. G. Foster:** Lancet II (1972), 684 - 686
78. **Lader, M.H.; L. Wing:** J. Psychiatric Res. 7 (1969), 89 - 100
79. **Lader, M.H.,** The Psychophysiology of Mental Illness, Wiley, London, 1975
80. **Lahmeyer, H.W.; S.N. Bellur:** J. Psychiatric Res. 21 (1987), 1 - 6
81. **Lapierre, Y.D.; H.J. Butter:** Neuropsychobiology 6 (1980), 217 - 223
82. **Lenhart, R.E.:** J. Abnorm. Psychology 94 (1985), 649 - 652
83. **Lenhart, R. E.; E. S. Katkin:** Amer. J. Psychiatry 143 (1986), 602 - 607
84. **Lewy, A. J. et. al.:** Psychopharmacol. Bull. 21 (1985), 368 - 372
85. **Mathew, R. J. et. al.:** Amer. J. Psychiatry 137 (1980), 1449 - 1450
86. **Mathew, R.J. et. al.:** J. Clin. Psychiatry 41 (1980), 71 - 72
87. **Mathew, R.J. et. al.:** Lancet I (1980), 1308
88. **Mazziotta, J.C. et. al.:** Ann. Neurology 12 (1982), 435 - 444
89. **Montplaisier, J.; R. Godbout (Eds.):** Sleep and Biological Rhythms Oxford Univ. Press, Oxford N. Y., 1990
90. **Moore-Ede, M.C.; F.M. Suzlmaan; C.A. Fuller (Eds.)**The Clock That Time Us, Harv. Univ. Press, Cambridge (Mass.), 1982
91. **Mullen, P.E. et. al.:** Lancet II (1986), 1051 - 1055
92. **Noble, P.; M. Lader:** J. Psychiatric Res. 9 (1971), 61 - 69
93. **Noble, P.; M. Lader.:** Brit. J. Psychiatry 120 (1972), 541 - 542
94. **Nystrom, C. et. al.:** Acta Psychiatrica Scand. 73 (1986), 390 - 394
95. **Perris, C. et. al.:** Adv. Biol. Psychiatry 6 (1981), 41 - 49.
96. **Perris, C.:** Integr. Psychiatry 5 (1987), 27 - 39
97. **Perris, C.:** Acta Psychiatrica Scand. 78 (344) (1988), 93
98. **Pfefferbaum, A. et. al.:** Electroenceph. Clin. Neurophys. 59 (1984), 104
99. **Pfeiffer, A.; P. Schmidt, LISREL.** Die Analyse komplexer Strukturgleichungsmodelle, Fischer, Stuttgart, 1987
100. **Pflug, B.:** Rhythmusfragen bei affektiven Psychosen
in: Affektive Psychosen, Angst, J. (Hrsg.) (Psychiatrie der Gegenwart Bd. 5), 3. Aufl., Springer, Berlin, 1987
101. **Phelps, M.E. et. al.:** J. Cerebral Blood Flow and Metabolism 2 (1982), 113 - 162

102. Phelps, M.E.; J. Mazziotta; H. Schelbert (Eds.): Positron Emission Tomography and Autoradiography, Raven, N.Y., 1986
103. Porges, S.W. et. al.: Psychophysiological measurement: methodological constraints
in: Physiological Correlats of Human Behavior, Vol. 1 Gale, A.; J.A. Edwards (Eds.), Acad. Press, London, 1983
104. Post, R.M. et. al.: Biol. Psychiatry 22 (1987), 545 - 553
105. Rabavilas, A.D. et. al.: Neuropsychobiology 8 (1982), 156 - 161
106. Reed, S.D. et. al.: Biofeedback and behavioral medicine
in: Helping People Change: A Textbook of Methods, Kaufer, F.H.; A. P. Goldstein (Eds), 3rd edn., Perg. Press, N.Y., 1986
107. Risberg, J.: Brain and Language 9 (1980), 9 - 34
108. Rosenthal, D.: Genetic Theory and Abnormal Behavior, McGraw - Hill, N. Y., 1970
109. Rugh, J. D. et. al.: Intrumentation for behavioral assessment
in: Handbook of Behavioral Assessment, Cimincro, A.R.; K.S. Calhoun; H.E. Adams (Eds.), 2nd edn., Wiley, N. Y., 1986
110. Saletu, B. (Hrsg.): Biologische Psychiatrie, Thieme, Stuttgart, 1989
111. Schaffer, C.E. et. al.: Biol. Psychiatry 18 (1983), 753 - 762
112. Schneider-Helmert, D.: Schlaf und Schlafstörungen
in: Psychosomatische Medizin, Uneküll, Th. v. et. al. (Hrsg.), 4. Anfl., Urban & Schwarzenberg, München, 1990
113. Schwartz, G.E. et. al.: Science 192 (1967), 489 - 491
114. Schwartz, G.E. et. al.: Psychosomatic Medicine 38 (1976), 337 - 347
115. Schwartz, G.E. et. al.: Psychosomatic Medicine 40 (1978), 355 - 360
116. Sedvall, G. et. al.: Arch. Gen. Psychiatry 43 (1986), 995 - 1005
117. Shagass, C. et. al.: Arch. Gen. Psychiatry 39 (1982), 1423 - 1435
118. Stemmler, G.; J. Fahrenberg: Psychophysiological assessment: conceptual, psychometric and statistical issues
in: Handbook of Clinical Psychophysiology, Turpin G. (Ed.), Wiley, London, 1989
119. Storrie, M.C. et. al.: J. Nerv. Ment. Dis. 69 (1981), 176 - 179
120. Strian, F. et. al.: Arch. Psychiat. Neurolog. Sci. 223 (1977), 203
121. Stroebel, C.F.: Biologische Rhythmen in der Psychiatrie

- in: Biologische und organische Psychiatrie Barash, D.P. (Hrsg.) (Psychiatrie in Praxis und Klinik Bd. 2), Thieme, Stuttgart, 1986
122. **Stump, D.A.; R. Williams:** Brain and Language 2 (1980), 35 - 46
123. **SturGIS, E.G.; S. Granling:** Psychophysiological assessment
in: Behavioral Assessment: A Practical Handbook, Bellack, A.S.; M. Herson (Eds.), 3rd edn., Perg. Press, N. Y., 1988
124. **Teasdale, D.; J. Bancroft:** J. Abnorm. Psychology 86 (1977), 235 - 241
125. **Thier, P. et. al.:** Electroenceph. Clin. Neurophys. 63. (1986), 570
126. **Toone, B. K. et. al.:** Psychophysiological Medicine 11 (1981), 497
127. **Tucker, D. M. et. al.:** Arch. Gen. Psychiatry 38 (1981), 169 - 174
128. **Turpin, G.; M. Lader:** Life events and mental disorder: biological theories of their mode of action
in: Life Events and Psychiatric Disorders: Controversal Issues, Katschnig, H. (Ed.), Cambridge, 1986
129. **Turpin, G. et. al.:** Social psychophysiology and the study of biopsychosocial models of schizophrenia
in: Social Psychophysiology: Theory and Clinical Application, Wagner, H. S. (Ed.), Wiley, Chichester, 1988
130. **Uexküll, Th. v.; W. Wesiack:** Theorie der Humanmedizin, Urban & Schwarzenberg, München, 1988
131. **Ulrich, G. et. al.:** Pharmacopsychiatry 17 (1984), 178 - 183
132. **Ulrich, G. et. al.:** Psychiatry Res. 20 (1987), 117 - 127
133. **Uytdenhoef, p. et. al.:** Brit. J. Psychiatry 143 (1983), 128 - 132
134. **Ward, N. G.; H.O. Doerr:** J. Nerv. Ment. Dis. 174 (1986), 553 - 559
135. **Ward, N.G. et. al.:** Psychiatry Res. 10 (1983), 295 - 302
136. **Warren, L.R. et. al.:** Brain and Cognition 3 (1984), 71 - 85
137. **Waters, W.F. et. al.:** Behavior Res. and Therapy 25 (1987), 213 - 223
138. **Wehr, T.A.; F.A. Goodwin:** Biological rhythms and psychiatry
in: The American Handbook of Psychiatry, Vol. 2, Ariety, S.H.; H.K.H. Brodie (Eds.), 2nd edn., Basic Books, N. Y., 1981
139. **Weiner, H.:** Human relationships in health, illness and disease
in: Psychopathology: An Interactional Perspective, Magnusson, D.; A. Öhman (Eds.), Acad. Press, Orlando (Fl.); 1987
140. **Weiner, H.:** Amer. J. Psychiatry 4 (1987) 144

141. **Weiner, H.:** Anwendung psychosomatischer Konzepte in der Psychiatrie
in: Psychosomatische Medizin, Uexküll, Th. v. et. al. (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg,
München, 1990
142. **Wever, R. A.:** "Man in temporal isolation"
in: Hours of Work, Folkard, S.; T.H. Mark (Eds.), Wiley, N. Y., 1985
143. **Wever, R. A.:** Order and disorder in human circadian rhythmicity
in: Biological Rhythms and Mental Disorders, Kupfer, D. J.; T. H. Monk; J. D.
Barclay (Eds.), Guilford Press, N. Y., 1988
144. **Zahn, T. P.:** Psychophysiological approaches to psychopathology
in: Psychophysiology. Systems, Processes, and Applications, Coles, M.G.H.;
E. Donchin; S.W. Porges (Eds.), Guilford Press, N. Y. London, 1986