

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

Neurophysiologische Evidenz für eine Störung des impliziten Gedächtnis bei Alkoholabhängigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Andrea Wätzig
aus Eichstätt

Würzburg, September 2010

Referent: Prof. Dr. med. A. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Alkoholabhängigkeit.....	1
1.1.1	Diagnosekriterien und Einteilung.....	1
1.1.2	Epidemiologische Daten.....	3
1.1.3	Alkoholkonsum im internationalen Vergleich.....	4
1.1.4	Folgeschäden von chronischem Alkoholkonsum.....	5
1.2	Elektrophysiologische Grundlagen.....	8
1.2.1	Elektroencephalographie (EEG).....	8
1.2.2	Ereigniskorrelierte Potentiale.....	10
1.2.3	Die P300.....	11
1.3	Neuropsychologische Grundlagen.....	15
1.3.1	Das implizite Gedächtnis.....	15
1.3.2	Priming und negatives Priming.....	17
2	Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit.....	20
2.1	Zielsetzung der Arbeit.....	20
2.2	Hypothesen.....	21
3	Material und Methoden.....	23
3.1	Stichprobenbeschreibung.....	23
3.1.1	Patientenkollektiv.....	23
3.1.2	Kontrollpersonkollektiv.....	25
3.2	Studiendesign.....	25
3.2.1	Untersuchungsablauf.....	25
3.2.2	Paradigma.....	27
3.3	Datenanalyse.....	29
3.3.1	EEG-Daten.....	29
3.3.2	Statistik.....	30
4	Ergebnisse.....	32
4.1	P3a.....	32

4.2 P3b	32
4.3 Geschlecht als Kovariate	35
5 Diskussion	38
5.1 Diskussion über die Ergebnisse der P3a.....	38
5.2 Diskussion über die Ergebnisse der P3b.....	40
5.3 Diskussion der Kovariate Geschlecht.....	42
5.4 Diskussion der Begleitmedikation des Patientenkollektivs.....	45
5.5 Kritik und Ausblick	45
6 Zusammenfassung.....	49
7 Literaturverzeichnis	52
8 Anhang.....	59
8.1 Elektrodenplatzierung nach dem internationalen 10-20 System	59
8.2 Aufgabentext auf dem Bildschirm vor dem Versuchsbeginn.....	60
8.3 Beispiel-Trial zur Erläuterung vor dem Versuchsablauf.....	61
8.4 Abbildung der visuellen Stimuli	62

Danksagung

Lebenslauf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für einen Trial mit bzw. ohne negativem Priming	27
Abbildung 2: Peak-Detektion	30
Abbildung 3: Ergebnisse der P3b Latenz an Pz abhängig von Diagnose und Bedingung	34
Abbildung 4: Ergebnisse der Differenzwerte Latenz Priming- Latenz No Priming der P3b	35
Abbildung 5: Ergebnisse der P3b Amplitude abhängig von Geschlecht, Elektrodenposition und Bedingung	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Seit 1999 geltende einheitliche Volumenprozent verschiedener alkoholischer Getränke	4
Tabelle 2: verbliebenes Patientenkollektiv	24
Tabelle 3: Medikamenteneinnahme bei alkoholabhängigen Patienten mit und ohne Polytoxikomanie	25
Tabelle 4: Differenzwerte (Priming – no Priming) der P3b-Amplitude abhängig von Geschlecht, Elektrodenposition und Diagnose	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
AEP	Akustisch evoziertes Potential	Auditory Evoked Potential
CT	Computer-Tomographie	Computed Tomography
EEG	Elektroencephalographie	Electroencephalography
EKP	Ereigniskorreliertes Potential	Event-related Potential
LC	Locus coeruleus	Locus coeruleus
LC-NA	Locus coeruleus-Noradrenalin	Locus coeruleus-Norepinephrin
LH	Linke Hemisphäre	Left Hemisphere
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie	Magnetic Resonance Tomography
NA	Noradrenalin	Norepinephrine
NP	Negatives Priming	Negative Priming
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	N-methyl-D-aspartate
PET	Positronen-Emissions- Tomographie	Positron Emission Tomography
RH	Rechte Hemisphäre	Right Hemisphere
SEP	Sensorisch Evoziertes Potential	Sensory Evoked Potential
SPECT	Single-Photonen-Emissions- Computertomographie	Single Photon Emission Computed Tomography
TPJ	Temporal Parietale Verbindung	Temporal-Parietal Junction
VEP	Visuell evoziertes Potential	Visual Evoked Potential

1

Einleitung

1.1 Alkoholabhängigkeit

1.1.1 Diagnosekriterien und Einteilung

Alkoholabhängigkeit ist eine häufige psychische Störung, bei Männern sogar die häufigste. Als risikoarmer, aber nicht risikofreier Alkoholkonsum gilt bei Männern ein täglicher Konsum von maximal 30 g reinem Alkohol und bei Frauen bis zu 20 g. Letzteres entspricht ca. 1/4 l Rotwein oder 1/2 l Bier pro Tag. Die Krankheitsklassifikationssysteme ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation WHO und das amerikanische DSM-IV unterscheiden zwischen den Krankheitsbildern des schädlichen Gebrauchs bzw. Substanzmissbrauchs und dem des Abhängigkeitssyndroms bzw. der Alkoholabhängigkeit. Beide Klassifikationssysteme sind polythetisch konstruiert. Um die Diagnose sicher stellen zu können, sollten mindestens jeweils drei der aufgeführten Kriterien für die letzten 12 Monate erfüllt sein, wobei beide Diagnosesysteme eine relativ hohe Übereinstimmung hinsichtlich der Diagnose Abhängigkeit aufweisen. Gemäß ICD-10 handelt es sich dabei um folgende Verhaltens- bzw. kognitive Phänomene:

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums.
4. Nachweis einer Toleranz

5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
6. Anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen.

Hinsichtlich der Definition des schädlichen Gebrauchs bzw. Missbrauchs von Alkohol ist die Übereinstimmung der beiden Klassifikationssysteme deutlich geringer als hinsichtlich der Abhängigkeitsdefinition. Die Diagnose eines Missbrauchs kann gemäß ICD-10 nur dann gestellt werden, wenn erhebliche gesundheitliche oder psychische Schäden vorliegen. Soziale Folgeschäden allein rechtfertigen hier nicht die Diagnose. DSM-IV dagegen nennt soziale Folgeschäden durchaus als mögliches Kriterium für die Diagnose eines Missbrauchs psychotroper Substanzen, was aus klinischer Sicht durchaus plausibel erscheint.

Bühringer et al. (2000) definieren Konsumentengruppen über die Menge des täglich konsumierten Alkohols und unterteilen diese bezüglich des Trinkverhaltens in den letzten 12 Monaten in folgende Gruppen:

1. Abstinenz
2. risikoarmer Konsum (Männer bis 30g, Frauen bis 20g)
3. riskanter Konsum (Männer > 30g bis 60 g, Frauen > 20g bis 40 g)
4. gefährlicher Konsum (Männer > 60g bis 120 g, Frauen > 40g bis 80 g)
5. Hochkonsum (Männer > 120 g, Frauen > 80 g)

Alkoholkonsum tritt allerdings häufig als kombinierte Störung mit einem Konsum anderer, illegaler Drogen auf (Tölle et al., 2001). Liegt dabei eine wiederholte Einnahme von mindestens drei verschiedenen psychotropen Substanzen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten vor, wobei keine Substanz für sich allein den Konsum dominiert, spricht man von Polytoxikomanie. Nach ICD-10 ist hierfür v.a. ein chaotischer und wahlloser Konsum verschiedener Substanzen kennzeichnend. In den USA trifft bei etwa der Hälfte der Patienten, bei denen eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit behandelt wird, die Diagnose der Polytoxikomanie zu (Medina et al., 2006).

1.1.2 Epidemiologische Daten

Bei einer im Jahr 2000 durchgeführten deutschlandweiten Studie (Kraus et al., 2001) lag die Mehrheit der Befragten innerhalb der Grenzen für risikoarmen Konsum (gesamt: 78%; 74% der Männer und 83% der Frauen). In allen anderen Kategorien waren die Männer prozentual stärker vertreten als die Frauen. Riskanten Konsum wiesen 15% der Männer, aber nur 5,5% der Frauen auf. Gefährlicher Konsum zeigte sich bei 6% der Männer und 4% der Frauen. In die Kategorie Hochkonsum fielen 0,9% der Männer und 0,6% der Frauen (Küfner et al., 2002). In Deutschland gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Epidemiologie von Alkoholabhängigkeit und -missbrauch in der Bevölkerung befassen. Allerdings existieren zwei ältere Studien, die sich immer noch eignen, um sich Zahlen zum Alkoholismus in Deutschland vor Augen zu halten. Dies sind die Upper-Bavarian-Study (UBS) (Fichter et al., 1996) und die Münchner Follow-up-Studie (MFS) (Bronisch et al., 1992). Ziel der UBS war es, die Prävalenz psychischer Störungen zu ermitteln. Dazu kamen 1980 insgesamt 1555 Interviews von Personen über 18 Jahre aus den Regionen Trauenstein, Trauenreut und Palling zur Auswertung. Grundlage der Auswertung waren die Kriterien des damals noch gültigen DSM-III. Kriterien eines Alkoholmissbrauchs waren nach DSM-III ein pathologischer Konsum, eine Einschränkung der sozialen oder beruflichen Anpassung sowie Schwierigkeiten mit Familie und Freunden. Als Zeitintervall für die Mindestdauer eines Missbrauchs galt ein Monat. Alkoholabhängigkeit definierte sich nach DSM-III durch zusätzliches Auftreten einer Toleranzentwicklung bzw. eines Alkoholentzugssyndroms. Es ergab sich eine 6-Monats-Prävalenz für Alkoholmissbrauch bzw. -abhängigkeit von 10,4% für Männer und 8% für Frauen.

Bei der MFS kamen 1981 455 Interviews aus der Bevölkerung zur Auswertung. Nach DSM-III ergab sich in dieser Studie eine Lebenszeitprävalenz für Alkoholmissbrauch, -abhängigkeit oder beides von 13% in der Altersgruppe der 25- bis 44-jährigen. Die Rate der Männer war mit 21% bedeutend höher als die der Frauen (5,1%). Interessanterweise war die 6-Monats-Prävalenz in der MFS bedeutend geringer als die Lebenszeitprävalenz. Sie wird mit 1,3% für Männer und 0,9% für Frauen angegeben. Dies begründen die Autoren hauptsächlich damit, dass die Befragten bereitwilliger zugeben in der Vergangenheit ein Alkoholproblem gehabt zu haben als aktuelle

Probleme einzuräumen. Erschreckend hoch war die Prävalenzrate von Alkoholmissbrauch mit 9,7% und von Alkoholabhängigkeit mit 6,2% unter den 14- bis 24-jährigen. Der wöchentliche Konsum an reinem Alkohol unter den 12- bis 15-jährigen ist laut Bühringer et al. (2006) im Jahr 2004 auf durchschnittlich 20,9 g gestiegen. Vergleichswerte aus dem Jahr 2001 belegen einen damaligen Konsum von 14,1 g.

Epidemiologische Daten bezüglich der Polytoxikomanie sind leider noch sehr spärlich. Dennoch ist bekannt, dass Alkoholpatienten häufig zusätzlich zu Alkohol weitere Substanzen konsumieren, meist handelt es sich dabei um Kokain und Amphetamine (Lawton-Craddock et al., 2003). Laut Regier et al (1990) konsumieren 22% von 20.000 Befragten in den USA, die die Diagnosekriterien für eine Alkoholerkrankung erfüllen, weitere Drogen. Dabei ist der Konsum illegaler Drogen unter Alkoholabhängigen folgendermaßen verteilt: 30-60% Kokain, 20-50% Marihuana, 10-20% Benzodiazepine und 7-10% Heroin (Petry, 2001).

1.1.3 Alkoholkonsum im internationalen Vergleich

Einer der wichtigsten Indikatoren für zu erwartende alkoholbezogene Probleme in der Bevölkerung ist der Pro-Kopf-Konsum. In der Vergangenheit führte ein uneinheitliches Vorgehen bei der Errechnung des Verbrauchs an reinem Alkohol zu abweichenden Angaben. Bereits 1999 einigte man sich aber auf folgende einheitliche Umrechnungsfaktoren (Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren (DHS), 2005):

Tabelle 1: Seit 1999 geltende einheitliche Volumenprozent verschiedener alkoholischer Getränke

Getränk	Volumenprozent
Bier	4,8
Wein/Sekt	11,0
Spirituosen	33,0

Der so definierte Pro-Kopf-Konsum hat den Vorteil, nicht durch zu geringe Angaben verzerrt zu sein.

Der Pro-Kopf-Verbrauch von reinem Alkohol ist in Deutschland seit 1970 kontinuierlich leicht gesunken, im internationalen Vergleich belegte Deutschland jedoch im Jahr 2002 in der Konsumrangliste für reinen Alkohol weltweit Platz 5 und bei Bier sogar Platz 3. Im Jahr 2005 betrug der Pro-Kopf-Konsum von Reinalkohol in Deutschland 10,2 l. Dabei wurde der größte Teil des Alkohols mit 55,4% in Form von Bier konsumiert. Im „Jahrbuch Sucht 2009“ der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) wurde für das Jahr 2009 eine Reduktion des jährlichen Pro-Kopf-Konsum an reinem Alkohol auf 9,9 Liter beschrieben. Damit nimmt Deutschland im internationalen Vergleich jedoch immer noch einen Spitzenplatz ein. Nur in Luxemburg, Irland, Ungarn, Tschechien und Frankreich wird noch mehr Bier, Wein und Schnaps getrunken

Es bleibt abzuwarten ob Deutschland in Zukunft mit einer durchdachten Alkoholpolitik den Alkoholkonsum reduzieren kann.

1.1.4 Folgeschäden von chronischem Alkoholkonsum

Aufgrund zahlreicher und schwerwiegender Folgeerkrankungen auf internistischem, neurologischem und psychiatrischem Gebiet verursacht der Alkoholkonsum eine sehr hohe Morbidität und Mortalität. Nach bisherigen Schätzungen belaufen sich die alkoholbedingten Todesfälle pro Jahr in Deutschland auf mindestens 42.000 (Bühringer et al., 2006), wobei man dabei beachten muss, dass es einen erheblichen Überlappungsbereich mit durch Tabakkonsum verursachten Todesfällen gibt. Dieser Umstand fällt besonders dadurch ins Gewicht, dass Deutschland sowohl im Hinblick auf Tabak, als auch auf Alkohol zu den Ländern mit dem höchsten Konsum zählt (DHS, 2005). Obwohl es praktisch kein Organ gibt, das nicht durch Alkohol geschädigt werden kann, sollen im Folgenden nur die Auswirkungen auf das Gehirn dargestellt werden.

Chronischer Alkoholabusus führt zu generalisierter diffuser kortikaler Hirnatrophie (Ceballos et al., 2002), wobei verschiedene Hirnregionen eine unterschiedliche Vulnerabilität gegenüber Alkohol zeigen. Diese Hypothese konnte von Zhang et al

(1997) mit ihrer Studie zum impliziten Gedächtnis bei Alkoholpatienten unterstützt werden: Sie führten eine EKP Studie durch um zum einen zu klären, ob sich visuelles Word-priming von visuellem Objekt-Priming unterscheidet und zum anderen zu hinterfragen, ob visuelles Priming an sich bei Alkoholpatienten beeinträchtigt sei.

Priming bedeutet, dass vormals studierte Reize (Worte oder Objekte) wieder erkannt werden, sobald dazugehörige Schlüsselreize präsentiert werden (Schacter et al., 1993). In der Studie konnte zunächst gezeigt werden, dass für visuelles Word- bzw. Objekt-Priming unterschiedliche neuronale Strukturen und Hirnregionen verantwortlich sind, da sie zu unterschiedlichen EKP-Mustern führen. Visuelles Word-Priming wird der linken und visuelles Object-Priming der rechten Hemisphäre (RH) zugeordnet. Bei Alkoholpatienten war interessanter Weise das visuelle Word-Priming vollständig intakt, während visuelles Object-Priming verlangsamt bzw. gar nicht möglich war. Dies führte Zhang et al. zu dem Schluss, die RH müsse insgesamt anfälliger für die schädigenden Einflüsse des Alkohols sein als die LH.

Als erstes und am schwerwiegendsten scheint das Frontalhirn durch Alkohol geschädigt zu werden. Bei chronischen Alkoholikern konnte durch MRT- und CT-Untersuchungen eine Atrophie des Frontalhirns nachgewiesen werden. Zudem konnte mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein verringerter Metabolismus und durch hämodynamische Untersuchungen (SPECT) eine verringerte Durchblutung dieser Hirnregion nachgewiesen werden (Biggins et al., 1995). Diese Veränderungen können sich zum Teil nach einer gewissen Zeit der Abstinenz wieder erholen, sind allerdings häufig nicht komplett reversibel. Post-mortem Untersuchungen zeigen am frontalen Kortex Alkohol-induzierte Veränderungen, die von Harper und Kril (1990) in zwei Gruppen unterteilt wurden. Als potentiell reversibel gelten der Verlust dendritischer Aufzweigungen und die verminderte Größe der Neuronenkörper, Veränderungen die sich in vielen Hirnregionen zeigen. Hauptsächlich frontal fanden sich allerdings Neuronenuntergänge, die irreversibel sind.

Verschiedene Tests zeigten, dass v. a. folgende kognitive Funktionen stark von chronischem Alkoholkonsum beeinträchtigt werden: abstraktes Denken, Lösen eines Problems, Erstellen eines Konzepts, visuell-räumliche Fähigkeiten. All diesen Fähigkeiten, außer der visuell-räumlichen, ist gemein, dass sie Funktionen des

frontalen Kortex darstellen. Darüber hinaus zeigen Patienten mit chronischem Alkoholkonsum eine eingeschränkte Fähigkeit, neu gewonnene Erkenntnisse zu organisieren und kategorisieren (Biggins et al., 1995).

Auch zu Folgeschäden der Polytoxikomanie liegen bereits Studien vor. Dabei zeigen sich v. a. Defizite im Bereich des verbalen und visuellen Gedächtnisses (Medina et al., 2006). Ebenso liegen PET- und SPECT- Studien vor, die auch eine veränderte cerebrale Durchblutung bei Polytoxikomanie belegen (Bondi et al., 1998). Als besonders kritisch wird dabei der Konsum von stimulierenden Substanzen zusammen mit Alkohol eingestuft, da dadurch das Risiko eines cerebrovaskulären Ereignisses stark ansteigt. Man unterscheidet hier zwischen der langfristige Schädigung cerebraler Gefäße mit nachfolgenden cerebralen Ischämien oder Blutungen, und den akuten Ereignissen durch die Kombination des vasokonstriktorischen Effekts von Alkohol auf die Hirngefäße mit den durch Stimulantien ausgelösten Vasospasmen (Bondi et al., 1998).

Die kognitiven Defizite bei polytoxikomanen Patienten weisen darauf hin, dass das Problem weniger im Vergessen von aktuell gewonnener Information liegt, sondern viel mehr in der Unfähigkeit, bereits bekannte Information abzurufen (Bondi et al., 1998). Eben dieses Muster weisen Patienten mit subkortikalen Dysfunktionen bzw. Läsionen auf, so dass man vermutet, dass die kognitiven Defizite bei Polytoxikomanie auf eine Schädigung subkortikaler oder kortikostriataler Strukturen zurückzuführen sind (Bondi et al., 1998). Die weiße Substanz und die Basalganglien weisen nämlich eine besondere Vulnerabilität gegenüber den vaskulären Veränderungen durch kombinierten Alkohol- und Drogenkonsum auf (Bondi et al., 1998). Während man allgemein bei Schäden durch reinen Alkoholkonsum wie oben erwähnt noch von einer gewissen Erholungsfähigkeit des Gehirns ausgeht, ist es unklar ob sich Defizite als Folge einer Polytoxikomanie jemals wieder bessern (Bondi et al., 1998). Medina et al. (2006) untersuchten 63 Frauen mit der Diagnose Polytoxikomanie mit durchschnittlich viermonatiger Abstinenz und fanden deutliche anhaltende kognitive Defizite im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Die toxischen Effekte des Alkohols scheinen sich bei Frauen früher zu manifestieren als bei Männern (Mann et al., 2005). So konnte gezeigt werden, dass bei

Frauen signifikant früher eine Hirnatrophie auftritt, die schon den gleichen Schweregrad aufweist, wie die der Männer mit einer längeren Dauer der Alkoholabhängigkeit (Mann et al., 2005). Ebenso zeigen Frauen früher kognitive Defizite (Mann et al., 2005). Das neurobiologische Substrat dieser stärker ausgeprägten physiologischen Vulnerabilität der Frauen ist aber noch unklar. Über mögliche Ursachen gibt es folgende Erkenntnisse: ein Geschlechter-Unterschied bezüglich des first-pass Metabolismus von Alkohol auf Grund einer geringeren Konzentration der Alkohol-metabolisierenden Enzyme in der Darmschleimhaut der Frauen (Frezza et al., 1990); der geringere Körperwassergehalt der Frauen, der zu höheren Blut-Alkohol-Konzentrationen führt (Taylor et al., 1996) oder auch geschlechtsspezifische Unterschiede des Hormonprofils und der genetischen Risikofaktoren (Prescott et al., 1999).

In der Literatur findet man häufig den als „Telescoping“ bezeichneten Effekt, wenn es um einen Geschlechtervergleich bezüglich Alkoholabhängigkeit geht (Piazza et al., 1989): Demnach liegt bei Frauen zwischen dem Beginn des erhöhten Alkoholkonsums und des Auftretens erster gesundheitlicher Probleme eine kürzere Zeitspanne. Frauen beginnen dabei jedoch frühzeitiger mit einer medizinischen Behandlung ihrer Suchtproblematik. Als zeitliches Intervall zwischen dem Erfüllen mindestens 5 bis 10 Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV und dem Beginn einer medizinischen Behandlung nennen Dawson et al. (1996) 2,1 Jahre für Frauen und 5 Jahre für Männer.

1.2 Elektrophysiologische Grundlagen

1.2.1 Elektroencephalographie (EEG)

Die Elektroencephalographie (EEG) ist heute eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden neurophysiologischer Vorgänge und Veränderungen im Gehirn. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts konnte der englische Physiologe Richard Caton im Tierversuch nachweisen, dass der Kortex tonische oszillatorische elektrische Aktivität besitzt und zusätzlich phasische elektrische Aktivität durch sensorische

Stimuli ausgelöst werden kann (Seifert, 2005). Dieser Erkenntnis wurde allerdings in der damaligen Wissenschaftsgemeinde wenig Bedeutung zugemessen. Erst in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde von dem deutschen Psychiater Hans Berger (1873-1941) in Jena die eigentliche Elektroencephalographie entwickelt (Birbaumer, 2005, Kapitel 20).

Beim EEG handelt es sich um Makropotentiale, die die Aktivität großer Neuronenverbände widerspiegeln. Der Ursprung dieser Potentiale ist nicht genau geklärt. Man vermutet, dass sie Summationspotentialen postsynaptischer Potentiale entsprechen (Poeck, 2001). An standardisierten Ableitpunkten des Kopfes werden die Potentialschwankungen mit Hilfe von 16 oder mehr Elektroden abgeleitet. Ob Potentiale entstehen, die an der Kopfoberfläche gemessen werden können, hängt von folgenden Faktoren ab (Seifert, 2005):

1. Die Anzahl der Nervenzellen muss ausreichend groß sein.
2. Damit sich elektrische Felder aufsummieren können, muss die geometrische Anordnung der Nervenzellen günstig sein: Voraussetzung ist eine Ausrichtung in derselben Richtung.
3. Um sich aufsummieren zu können, müssen die elektrischen Felder synchron im selben Rhythmus feuern.
4. Die Distanz zwischen Nervenzellen und Kopfoberfläche darf nicht zu groß sein.

Da an der Schädeloberfläche abgeleitete Potentiale im Mikrovoltbereich liegen, müssen sie verstärkt und gefiltert werden, um eine Überlagerung durch andere biologische Signale (Augenbewegungen, Muskelartefakte) zu vermindern. Durch geeignete Wahl standardisierter Ableitungskombinationen lässt sich die bioelektrische Tätigkeit umschriebener Hirnregionen erfassen, allerdings erlaubt eine EEG-Ableitung keine präzise Lokalisation der generierenden Prozesse. Eine EEG-Untersuchung ist nach dem jetzigen Stand der Wissenschaft unschädlich, sie ist schmerzlos und beliebig oft reproduzierbar.

Eine besondere Art von EEG-Signalen sind die so genannten ereigniskorrelierten Potentiale. Da diese in der folgenden Studie eine tragende Rolle spielen, sollen sie an dieser Stelle ausführlich erläutert werden.

1.2.2 Ereigniskorrelierte Potentiale

Durch jahrelange Forschung auf dem Feld des EEGs wurden sehr vielfältige Formationen und Potentiale differenziert, die teilweise große pathophysiologische Bedeutung gewannen. Unter dem Begriff der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) versteht man alle elektrokortikalen Potentiale, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis im EEG messbar sind (Birbaumer, 2005, Kapitel 21). Da die Amplitude solcher EKPs in der Regel sehr viel kleiner ist als die des Spontan-EEGs, werden die EKPs vom Spontan-EEG meist stark überlagert, so dass sie mit bloßem Auge nicht zu erkennen sind. Die geringe Amplitude (1-30 μV) wird maßgeblich durch zwei Tatsachen bedingt: EKPs besitzen eine stärkere örtliche Lokalisation in den verschiedenen Kortexarealen und sind v.a. seltenere Ereignisse als die in Form und Amplitude ähnlichen, dauernd vorhandenen EEG-Wellen. Um in einem verrauschten Prozess ein Signal zu entdecken ist es daher nötig, eine Mittelungstechnik zu verwenden. Dabei macht man sich die Tatsache zu nutze, dass bei der Wiederholung desselben Reizes, der zugrunde liegende elektrokortikale Prozess gleich oder zumindest ähnlich aussieht. Die EEG-Hintergrundaktivität in Bezug auf das Ereignis ist dagegen zufällig verteilt. Amplituden, die zum selben Zeitpunkt die gleiche Form und Phase haben, summieren sich bei einer Mittelung über viele Durchgänge auf und werden klarer erkennbar. Die in ihrer Polarität variablen und zufällig verteilten EEG-Wellen werden dagegen durch die Mittelung kleiner. Um nun die Originalgröße des gesuchten Potentials zu finden wird das arithmetische Mittel der summierten Kurven gebildet (Birbaumer, 2005, Kapitel 21). Der auslösende Reiz für EKPs kann sehr unterschiedlich aussehen. Es kann sich dabei um einen Umweltreiz handeln oder um einen vom Organismus selbst erzeugten so genannten internen Reiz. Zudem kann das Ausbleiben eines zu einem bestimmten Zeitpunkt erwarteten Umweltreizes als Auslöser eines EKPs dienen (Collet, 1986).

Potentiale, die sich als Antwort auf die Reizung von Sensoren oder peripheren Nerven registrieren lassen, bezeichnet man dagegen als evozierte Potentiale (Birbaumer, 2005, Kapitel 21). Aus dem Spektrum der möglichen Reaktionspotentiale haben die evozierten Potentiale nach visueller Stimulation (VEP), nach sensibler

Stimulation peripherer Nerven (SEP) und die frühen Potentialänderungen nach akustischer Stimulation (AEP) einen festen Platz in der neurophysiologischen Diagnostik gewonnen (Poeck, 2001). EKPs werden nach Form, Amplitude und v.a. Latenz der prägnanten positiven und negativen Potentialanteile charakterisiert. Die Bezeichnung erfolgt nach Polarität (P für positiv oder N für negativ) und mittlerer Latenz (in ms) (Poeck, 2001). Als Latenz bezeichnet man die Zeit vom Einsetzen des Stimulus bis zum entsprechenden Amplitudenmaximum.

1.2.3 Die P300

In den letzten 20 Jahren zeigte sich, dass sich EKPs besonders gut eignen, neurotoxische Effekte nach akutem und chronischem Alkoholabusus nachzuweisen. Das meist untersuchte EKP überhaupt – v.a. auch im Zusammenhang mit Alkohol – ist die endogene EKP-Komponente P300 (auch P3 genannt), ein positiver Ausschlag im EEG mit centroparietalem Maximum 300 bis 600 ms nach Präsentation des Stimulus (Holguin et al., 1999). Erstmals beschrieben wurde die P300 vor über 40 Jahren von Sutton et al. (Sutton et al., 1965). Seither wurde viel Arbeit darauf verwendet, die vorangehenden Bedingungen zur Auslösung der P300 und ihre neuronalen Ursprünge zu ergründen. Die am weitesten verbreitete Interpretation der P300 ist heute, dass sie immer dann auftritt, wenn das Gehirn Informationen über einen gesehenen oder gehörten Stimulus „updatet“ (Donchin, 1981). Sie signalisiert gewissermaßen den Aufbau neuer interner Repräsentationen eines Stimulus im Arbeitsgedächtnis. Ob die Welle auftritt und ihre Charakteristik (Amplitude und Latenz) hängt von folgenden Faktoren im Hinblick auf den Stimulus ab: von der Art der Informationsübertragung, der subjektiven Auftretenswahrscheinlichkeit, der Bedeutung des Stimulus (Seifert, 2005). Dabei unterscheidet man aufgabenrelevante von irrelevanten Stimuli. Aufgabenrelevante Stimuli erfordern eine Aktualisierung des internen Modells, während irrelevante Reize nicht zu einer Veränderung des mentalen Modells führen und somit auch keine P300 auslösen. Modalität und Qualität des auslösenden Reizes erwiesen sich dagegen als relativ bedeutungslos für die Charakteristik der P300. Die Latenz des positiven Ausschlags gilt als Maß für kognitive Effizienz und steht in negativer Korrelation zu guten Leistungen in neuropsychologischen Tests. Die P300

wird daher gerne als Maß für die Zeitdauer bzw. Latenz von Evaluationsprozessen genutzt. Gegenüber physiologischen oder motorischen Maßen wie dem Drücken eines Hebels besteht der Vorteil, dass tatsächlich nur der reine Evaluationsprozess, und nicht etwa zusätzlich die Zeit der Übersetzung der Bewertung in eine konkrete Motorreaktion (wie z.B. die Bewegung eines Fingers auf die Taste), ausschlaggebend ist (Seifert, 2005). Allerdings ist zu beachten, dass die Latenz physiologischer Weise mit dem Alter zunimmt, allerdings nur in frontalen Hirnregionen (Cohen et al., 2002; Fallgatter et al., 1999).

Die P300 wird in zwei Komponenten unterteilt, die frühe P3a und die späte P3b (Polich et al., 2006) mit einer Latenz von etwa 60-80 ms zwischen beiden Komponenten (Nieuwenhuis et al., 2005). Die P3a tritt immer dann auf, wenn ein neuer Stimulus präsentiert wird, weshalb sie auch als Novelty-P300 bezeichnet wird. Die P3b ist dagegen die typische P300, die nach Präsentation vertrauter Stimuli gemessen werden kann. Die P3a zeigt nicht die typische parietocentrale Verteilung der P3b, sondern hat eine prominente frontocentrale Verteilung (Nieuwenhuis et al., 2005). Bei der Frage nach den Generatoren der P300 war man sich schon länger einig, dass sich P300 ähnliche Aktivitäten weit verbreitet in vielen Hirnregionen finden (Nieuwenhuis et al., 2005). Allerdings gibt es Argumente dafür, dass nicht alle diese Regionen zu der an der Kopfoberfläche gemessenen P300 beitragen können: biophysiological Überlegungen kommen zu dem Schluss, dass der mögliche Beitrag der medial temporalen und subkortikalen Strukturen viel zu gering ist, um ein so hoch-amplitudes Potential wie die P300 auszulösen (Lutzenberger et al., 1987). Durch Untersuchungen an Patienten mit verschiedenen Hirnläsionen kristallisierten sich zwei Areale des Neokortex heraus, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit hauptsächlich an der Entstehung der P300 beteiligt sind: die temporal-parietale Verbindung (TPJ) und der lateral präfrontale Kortex. Die TPJ scheint für die Generation beider Komponenten der P300 verantwortlich zu sein, während der lateral präfrontale Kortex nur zur Entstehung der P3a nach Präsentation neuer Stimuli beiträgt (Nieuwenhuis et al., 2005).

Bei der Frage nach den der P300 zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen stellten Nieuwenhuis et al. (2005) die Hypothese auf, dass nur das Locus coeruleus-

Norepinephrin (LC-NA) System sowohl die anatomischen, physiologischen und funktionellen Voraussetzungen erfüllt, um an der Entstehung der P300 beteiligt zu sein. Das LC-NA System ist nämlich ein weit verbreitetes neuronales System, das eine synchrone Wirkung auf mehrere Hirnregionen besitzt., wobei man hier kritisch anmerken muss, dass diese Kriterien ebenfalls von dem dopaminergen, glutamatergen oder auch vagalen System erfüllt werden.

Der LC ist ein Kern in der pontinen Hirnregion, der aus noradrenalinhaltigen Zellen besteht, die die einzige Noradrenalin (NA)-Quelle im Vorderhirn und damit auch für den Hippocampus und den Neocortex darstellen. Der LC zeigt zwei unterschiedliche Aktivierungsmodi: zum einen spontane Entladungen, die als tonische Aktivität bezeichnet werden und von kurzen Phasen mit schnellem Anstieg der Feuerrate, der phasischen Aktivität, unterschieden werden (Nieuwenhuis et al., 2005). Nach der LC-P300 Hypothese ist die P300 das elektrophysiologische Korrelat der phasischen Aktivität. In Studien mit Affen konnte gezeigt werden, dass LC-Neuronen bei der Präsentation eines Targetstimulus selektiv erregt werden, auf einen Nontarget-Stimulus allerdings nur schwach bis gar nicht reagieren. Diese phasische Antwort ist nach Stimuli mit folgenden Eigenschaften zu beobachten: sie sind aufgabenrelevant, infrequent, neu. Außerdem tritt sie auch nach Stimuli auf, die nur unbewusst wahrgenommen werden (Nieuwenhuis et al., 2005). Diese Voraussetzungen für das Auslösen der phasischen Antwort zeigen bemerkenswerte Ähnlichkeit zu denen der P300, weshalb stark anzunehmen ist, dass die phasische Aktivität des LC der Generator der P300 ist. Darüber hinaus gibt es eine hohe Übereinstimmung der regionalen Spezifität der NA-Innervation und der Aktivität der P300. Die phasische Antwort tritt ungefähr 150 bis 200 ms nach Stimuluspräsentation auf. Berücksichtigt man dann noch die langsame Leitungsgeschwindigkeit der noradrenergen Fasern und den zeitlichen Ablauf physiologischer Effekte des NA, so lässt sich vermuten, dass die Zeitspanne der LC-Wirkung auf kortikale Prozesse mit der Dauer der für die P300 typischen Latenz übereinstimmt (Nieuwenhuis et al., 2005). Der Latenzunterschied zwischen der P3a und P3b lässt sich ergänzend damit erklären, dass noradrenerge Fasern, im Gegensatz zu den meisten anderen kortikalen Afferenzen, zuerst den

frontalen Kortex innervieren und dann erst zu weiter posterior gelegenen Arealen ziehen. Die LC-P300 Hypothese wird durch medikamentöse Studien unterstützt: gibt man Probanden vor der Bearbeitung eines visuellen Oddball-Paradigmas den Adrenalin Autorezeptor Agonisten Clonidin, so kommt es als Folge der reduzierten NA-Ausschüttung zu einer deutlichen Reduktion der P300 Amplitude (Coull et al., 2001).

Die Funktion des LC-NA Systems hat auch Auswirkungen auf die Ausführung von Aufgaben, die ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit erfordern. Gute Leistungen gehen dabei mit einem moderaten Level der tonischen LC-Aktivität und phasischer Aktivität auf den Zielstimulus hin einher. Bei schlechtem Abschneiden zeigt sich dagegen eine hohe tonische LC-Aktivität mit fehlenden phasischen Aktivitäten (Nieuwenhuis et al., 2005). Daraus ergibt sich folgende Hypothese: für eine akkurate Signalerkennung ist eine mäßige tonische Aktivität mit kurzen Abschnitten der phasischen Aktivität nötig.

Auch bei kognitiven Funktionen scheint das LC-NA System eine Rolle zu spielen. Es scheint die Balance zwischen explorativem und zielgerichtetem Verhalten zu regulieren (Nieuwenhuis et al., 2005): Hohe tonische Aktivität und die Abwesenheit phasischer Aktivität erlauben dem Gehirn auf weitgestreute Inputs zu reagieren, wie es bei explorativem Verhalten der Fall ist. Zielstimuli haben dagegen eine moderate tonische Aktivität mit eingestreuten phasischen Aktivitäten zur Folge, was eine bessere Signalverarbeitung gewährleistet und das folgende Verhalten auf den Zielstimulus begrenzt. Somit lässt sich sagen, dass der LC im phasischen Modus als ein Filter für die auf ein Individuum einwirkenden Stimuli fungiert.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass laut der LC-P300 Hypothese die P300 eine phasische Steigerung der neuronalen Ansprechbarkeit des Neokortex widerspiegelt. Das Timing und das Verteilungsmuster der Aktivität der P300 decken sich mit anatomischen und physiologischen Eigenschaften des LC-NA Systems. Das LC-NA System erfüllt mehrere Kriterien, um mit hoher Wahrscheinlichkeit der Generator der P300 zu sein: es ist ein weit verbreitetes neuronales System, das eine synchrone Wirkung auf mehrere Hirnregionen besitzt. Wie pharmakologische Studien und solche mit Patienten mit einer Läsion des LC zeigten, ist ein intaktes LC-NA

System die Voraussetzung für die Generierung einer P300. Die Voraussetzungen für die Entstehung einer P300 sind denen der phasischen Aktivität des LC sehr ähnlich (Nieuwenhuis et al., 2005). Zudem ist interessant, dass es Studien gibt die zeigen, dass Alkohol die Feuerrate der LC-Neuronen verringert, was darauf hinweist, dass das LC-NA-System direkt am sedativen Effekt von Alkohol beteiligt ist (Polich et al., 2006).

Den Zusammenhang zwischen chronischem Nikotinkonsum und der P300 beleuchteten Anokhin et al. (2000) und kamen zu folgenden Ergebnissen: aktuelle Raucher weisen eine signifikant kleinere P300 Amplitude als Nichtraucher und auch ehemalige Raucher auf. Deshalb sollte im Rahmen einer Studie zur P300 bei den Probanden der Rauch-Status erhoben werden um evtl. vorliegende Unterschiede beurteilen zu können.

1.3 Neuropsychologische Grundlagen

1.3.1 Das implizite Gedächtnis

Im Gegensatz zu vielen kognitiven Funktionen, deren neurologisches Korrelat bereits ziemlich genau im Gehirn lokalisiert werden kann, zweifelte man lange daran, ob das Gedächtnis überhaupt einer umschriebenen Hirnregion zugeordnet werden kann. Die erste Person, die auf diesem Feld überzeugende Forschungsergebnisse präsentierte, war der Neurochirurg Wilder Penfield (1891-1976). Mit dem Wissen, dass das Gehirn selbst keine Schmerzrezeptoren besitzt, führte er unter Lokalanästhesie schmerzlose chirurgische Eingriffe am Gehirn durch. Mit seinen Studien konnte er die damalige Wissenschaftsgemeinde allerdings noch nicht von der Tatsache überzeugen, dass der Temporallappen eine wichtige Rolle für Gedächtnisfunktionen spielt. Erst durch Untersuchungen an einem epilepsiekranken Patienten, der seit einer Kopfverletzung an therapieresistenten bilateral temporalen Anfällen litt, kamen weitere Erkenntnisse dazu (Kandel et al., 2000). Als chirurgische Therapie entfernte man dem jungen Mann den Hippocampus, die Amygdala und Teile des temporalen Kortex. Tatsächlich nahm die Zahl der Anfälle dadurch deutlich ab, die OP hinterließ jedoch ein schweres, sehr spezifisches Defizit in Bezug auf das Gedächtnis: dem Patienten war es nicht mehr möglich, gerade gewonnene neue

Information aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis zu überführen. Damit war er unfähig, Informationen aus seiner Umwelt für mehr als wenige Minuten im Gedächtnis zu behalten. Allerdings fiel auf, dass es ihm problemlos möglich war, neue motorische Fähigkeiten zu erlernen. Die Gedächtnisfunktionen, die bei dem Patienten noch als intakt galten, setzten folgende Eigenschaften der Aufgabenstellung voraus (Kandel et al., 2000):

1. Sie erforderten keine bewusste Aufmerksamkeit oder komplexe kognitive Prozesse wie Vergleichen und Bewerten.
2. Sie erforderten nur die Reaktion auf einen Stimulus, ohne sich dafür an schon vorhandenes Wissen erinnern zu müssen.

So löst ein Patient mit bilateral temporalem Hirnschaden beispielsweise ein komplexes Puzzle nach mehrmaliger Übung genauso schnell wie ebenso häufig übende Kontrollpersonen, nur dass er sich nicht erinnern kann, das Puzzle schon ein Mal bearbeitet zu haben (Kandel et al., 2000). Psychologen kamen daher zu dem Schluss, das Gedächtnis müsse in zwei Untergruppen eingeteilt werden, und diese Unterteilung ist bis heute aktuell geblieben. Differenziert werden das implizite und das explizite Gedächtnis (Schacter et al., 1993).

Das implizite Gedächtnis behält Informationen darüber, wie man etwas ausführt. Es ist typischerweise involviert, wenn es um reflexive motorische Fähigkeiten geht. Es beinhaltet Wissen oder Fähigkeiten, die zu einem früheren Zeitpunkt erlernt wurden. Allerdings erfordert es keine bewusste Erinnerung an die Episode des Erlernens (Schacter et al., 1993). Typische Tests, um das implizite Gedächtnis zu untersuchen, beinhalten z.B. das Vervollständigen von Wortfragmenten oder das Lesen von invertiertem Text (Schacter et al., 1993). Synonym verwendete Begriffe sind nondeklaratives (Squire, 1987) bzw. unbewusstes (Jacoby et al., 1982) oder auch indirektes Gedächtnis (Johnson et al., 1987).

Das explizite, auch als deklarativ (Squire, 1987) bezeichnete, Gedächtnis beinhaltet dagegen faktisches Wissen über die Umwelt eines Individuums und bewertet dieses. Die darin gespeicherte Information wird bewusst abgerufen. Es kann beispielsweise dadurch untersucht werden, dass dem Probanden zunächst eine Liste mit Worten

gegeben wird, die er nach einer gewissen Zeit des Studiums replizieren soll (Schacter et al., 1993).

Das Hauptunterscheidungsmerkmal liegt also darin, dass das implizite anders als das explizite Gedächtnis nicht direkt von bewussten Prozessen abhängt, ein Abrufen der Information keine bewusste Suche nach Erinnerungen erfordert und es eher im Verhalten als durch Worte zum Ausdruck kommt (Kandel et al., 2000). Für Studien zum impliziten Gedächtnis ist v. a. die frühe P300, die P3a von Bedeutung (Ceballos et al., 2002).

1.3.2 Priming und negatives Priming

Das wahrscheinlich am besten untersuchte Phänomen bezüglich des impliziten Gedächtnisses ist das des direkten Primings. Dies bedeutet, dass vormals gelernte Worte oder Objekte wieder erkannt werden, sobald dazugehörige Schlüsselreize präsentiert werden (Schacter et al., 1993). Das Erlernen der genannten Fähigkeiten erfordert allerdings mehrmaliges Üben (Schacter et al., 1993).

Eine Schlüsselfunktion des menschlichen Gehirns ist es, aus der riesigen Informationsflut, der ein Individuum täglich ausgesetzt ist, relevante Informationen herauszuselektieren. Negatives Priming (NP) beschreibt einen Effekt, der diesen Mechanismus widerspiegelt. NP tritt dann auf, wenn ein zunächst unbeachteter Stimulus im Folgenden zum relevanten Stimulus wird (DeSchepper et al., 1996). Reaktionen auf einen solchen vormals ignorierten Stimulus sind langsamer und fehlerträchtiger als die auf neutrale Stimuli, die keine Gemeinsamkeiten mit vorangegangenen vermeintlich nur ablenkenden Stimuli (Distraktoren) zeigen (Kathmann et al., 2005). Die dem NP zu Grunde liegenden neuronalen Vorgänge sind noch nicht abschließend geklärt, man vermutet allerdings, dass verschiedene Mechanismen zur Entstehung des NP beitragen (Kathmann et al., 2005):

1. ein kognitiver Hemmmechanismus, der dazu führt, dass die Wahrnehmung des Distraktors aktiv unterdrückt wird
2. das wiederholte Abrufen gewonnener Information
3. die Veränderung des Zielstimulus (relevant/irrelevant) im Verlauf der Übungsdurchgänge

Obwohl die Verwendung von EKPs in den letzten Jahren wichtige Erkenntnisse über das Gedächtnis des Menschen brachte, gibt es derzeit noch wenige veröffentlichte Studien, die sich mit den EKP-Korrelaten des NP beschäftigen. Ceballos et al. veröffentlichten 2002 einen Artikel, der sich mit kognitiven Prozessen beschäftigt, die bei Alkoholpatienten eingeschränkt zu sein scheinen. Als Patientenkollektiv galt eine Gruppe aus entgifteten chronischen Alkoholikern und polytoxikomanen Patienten, die für mindestens 21 Tage vor Durchführung der Untersuchung abstinent waren. Ein besonderes Augenmerk legten die Autoren auf die so genannte „cognitive efficiency“ (Ceballos et al., 2002, Seite 157), welche folgende Fähigkeit beschreiben soll: angemessenes Reagieren sowohl auf aufgabenrelevante als auch auf irrelevante Stimuli in einem bestimmten zeitlichen Rahmen. Untersucht wurden insgesamt 59 entgiftete Alkoholpatienten (49 davon männlich, 10 weiblich), wobei nicht zwischen reinen und polytoxikomanen getrennt und auch ihr anteiliges Verhältnis am Gesamtwert nicht erläutert wurde. Vergleichend dazu nahmen an dem Test 34 gesunde Kontrollen teil, 16 Männer und 18 Frauen. Den Probanden wurden, angelehnt an das 1996 von DeSchepper und Treismann entwickelte Paradigma, Aufgaben zum NP gestellt. Als Probanden der Studie von DeSchepper und Treismann fungierten junge, gesunde Studenten der Universität von Kalifornien. Für das Paradigma wurden insgesamt 16 verschiedene Figuren als Stimuli verwendet, die sich alle durch folgende Merkmale auszeichneten: es handelte sich um geschlossene Figuren ohne jegliche Symmetrie, sie waren für den Probanden neu und hatten keinerlei Bedeutung. Sie wurden auf dem Computermonitor in den Farben rot, grün und weiß auf einem schwarzen Hintergrund präsentiert. Auf der linken Seite des schwarzen Bildschirms wurden jeweils zwei farblich unterschiedliche Figuren gezeigt, wobei eine grüne Figur eine rote überlagerte. Auf der rechten Bildschirmhälfte wurde dagegen stets nur eine weiße Figur gezeigt. Es gehörten immer zwei aufeinander folgende Bildschirme zusammen. Die Aufgabe der Probanden war es, die rote Figur zu ignorieren und so schnell wie möglich durch einen vorher definierten Tastendruck zu entscheiden, ob die präsentierte grüne Figur auf der linken Bildschirmseite exakt mit der rechts demonstrierten weißen Figur übereinstimmte. Negatives Priming hat dann

stattgefunden, wenn die grüne Figur des zweiten Bildschirms identisch war mit der beim ersten Bildschirm zunächst unbeachteten roten Figur, d.h. wenn der zunächst irrelevante Stimulus relevant wurde.

Gesunde Kontrollpersonen zeigten bei Ceballos et al.(2002) als Reaktion auf eine visuelle Aufgabe mit NP eine erhöhte P300 Amplitude und eine vergrößerte Latenz im Vergleich zu Durchläufen ohne NP. Alkoholpatienten dagegen reagierten weder mit einer erhöhten Amplitude noch mit einer verlängerten Latenz. Daraus folgerten Ceballos et al. (2002) eine eingeschränkte Fähigkeit bei Alkoholpatienten, relevante von irrelevanten Stimuli zu unterscheiden, da diese bei Aufgaben zum impliziten Gedächtnis weniger NP, gemessen an der P300 Latenz und Amplitude, als Kontrollen aufwiesen. Hier ist allerdings darauf hinzuweisen, dass sich bei Ceballos et al. (2002) Amplituden- und Latenzeffekte nur für die P3a zeigten. Kontrollen wiesen in dieser Studie nach NP eine erhöhte Amplitude sowie auch eine verlängerte Latenz der P3a auf. In einer Arbeit von Fein et al. (2006) erwies sich dagegen die Amplitude der späten P300, der P3b, bei Alkoholpatienten als verringert und deren Latenz als verlängert. Diese Konstellation wurde von verschiedenen Autoren als endophänotypischer Marker einer späteren Alkoholerkrankung angesehen (siehe z.B. Van der Stelt et al., 1998). Demnach gehen die Autoren davon aus, die genannten Veränderungen der P3b seien ein Vorbote einer später auftretenden Alkoholerkrankung und spiegelten so eine genetische Prädisposition für eine Alkoholerkrankung wieder. Fein et al. (2006) sprechen sich jedoch gegen diese Theorie aus, da ähnliche Veränderungen bei Individuen mit einem hohen Risiko für das Erkranken an einer Alkoholerkrankung nicht nachzuweisen sind, und sehen die genannten Veränderungen der P3b daher eher als Folge chronischen Alkoholkonsums.

Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit

2.1 Zielsetzung der Arbeit

Es ist bereits seit langem bekannt, dass chronischer Alkoholabusus Schäden an den verschiedenen Strukturen des Gehirns verursacht und die kognitiven Funktionen stark einschränkt. Milde kognitive Beeinträchtigungen können durch neuropsychologische Tests bei 50–80% der entgifteten Alkoholpatienten nachgewiesen werden. Im EEG weisen Alkoholpatienten Veränderungen auf, v. a. in der P300 der ereigniskorrelierten Potentiale (Ceballos et al., 2002). Jedoch finden sich in der aktuellen Literatur sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Veränderungen der P300 bei Alkoholpatienten. Die am häufigsten nachgewiesene Veränderung ist die verminderte Amplitude der P3b, v.a. als Reaktion auf visuelle Stimuli (Holguin 1999). Diese Amplitudenreduktion der P3b gilt als einer der robustesten Marker in der Alkoholforschung (Fein et al., 2006). Während andere EKP-Komponenten nach längerer Abstinenz wieder ihre kontrollpersonale Form annehmen, bleibt die P3b nach Monaten bis Jahren der Abstinenz verändert (Holguin et al., 1999). Als Paradigma zur Erfassung der kognitiven Effizienz eignen sich besonders gut Aufgaben zum impliziten Gedächtnis, welches am besten durch Veränderungen in der P3a untersucht werden kann. In diesen Aufgaben spielt das negative Priming eine wichtige Rolle, und gerade dieses scheint, wie bereits mit der erwähnten Studie von Ceballos et al. gezeigt, bei Alkoholpatienten weniger ausgeprägt zu sein als bei Kontrollen.

In folgender Arbeit wurden die Gruppen so gewählt, dass ein Geschlechtervergleich stattfinden kann, da sich in bisherigen Studien generell Unterschiede in der P300 zwischen gesunden weiblichen und männlichen Kontrollen fanden (vgl. Oliver-Rodriguez et al., 1999; Yamamoto et al., 2000). Darüber hinaus wäre es durchaus möglich, dass sich auf Grund der unterschiedlichen Vulnerabilität gegenüber der toxischen Wirkung von Alkohol Unterschiede in der P300 als Reaktion

auf eine Aufgabe zum impliziten Gedächtnis zwischen weiblichen und männlichen Alkoholpatienten zeigen (vgl. Mann et al., 2005).

Da in bisher veröffentlichten Studien zur P300 und eben auch in der von Ceballos et al. (2002) die Alkoholpatienten häufig nicht in verschiedene Subgruppen unterteilt wurden, soll in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen werden, in einem genügend großen Kollektiv von Alkoholpatienten streng zwischen reinen und polytoxikomanen Alkoholpatienten zu trennen, um evtl. vorliegende Unterschiede bezüglich der Amplitude und Latenz der P300 beleuchten zu können. In den wenigen zur Polytoxikomanie vorliegenden Studien fanden sich bisher nämlich ganz unterschiedliche Ergebnisse, so dass es sich lohnen könnte, möglicher Weise bestehende Unterschiede ein weiteres Mal zu beleuchten.

In der folgenden Untersuchung soll nun geprüft werden, ob sich bei negativem Priming in der P300 (sowohl Amplitude als auch Latenz) Unterschiede zwischen reinen Alkoholikern, polytoxikomanen Alkoholikern und gesunden Kontrollpersonen zeigen. Um weitere Klarheit über die Generatoren der P300 zu verschaffen, soll untersucht werden, ob die P3a, wie von Niewenhuis et al. (2005) vermutet, tatsächlich im Gegensatz zur parietocentralen Verteilung der P300 eine eher frontocentrale Verteilung aufweist.

2.2 Hypothesen

Die dargestellten Überlegungen lassen sich anhand folgender sechs Hypothesen zusammenfassen:

1. Gesunde zeigen bei Aufgaben zum impliziten Gedächtnis nach negativem Priming, gegenüber den Durchläufen ohne negativem Priming, eine erhöhte Amplitude und eine verlängerte Latenz des frühen Anteils der P300, der P3a.
2. Alkoholabhängige Patienten reagieren dagegen auf Grund des kognitiven Defizits nach negativem Priming weder mit einer Latenz- noch mit einer Amplitudenveränderung der P300 bei Durchgängen mit NP.
3. Alkoholpatienten zeigen generell sowohl Veränderungen der P3a als auch der P3b bezüglich Amplitude und Latenz im Vergleich zu gesunden

Kontrollpersonen. Bezüglich der P3a bleibt die erhöhte Amplitude sowie die verlängerte Latenz nach NP aus. Die P3b weist bei Alkoholpatienten nach NP im Vergleich zu Kontrollen dagegen eine verringerte Amplitude sowie eine verlängerte Latenz auf.

4. Durch unterschiedlich ausgeprägte kognitive Defizite je nach Art der konsumierten Droge wäre es möglich, dass bezüglich der P300 Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen und polytoxikomanen Patienten auftreten.
5. Auf Grund der unterschiedlichen Vulnerabilität gegenüber der toxischen Wirkung von Alkohol könnten sich Unterschiede in der P300 zwischen weiblichen und männlichen Alkoholpatienten zeigen, wobei in der bisherigen Literatur keine einheitlichen Ergebnisse über die Amplituden- und Latenzveränderungen vorliegen.
6. Aus Gründen der Neuroanatomie und -physiologie zeigt die P3b eine parietocentrale, die P3a dagegen eine frontocentrale Verteilung.

Material und Methoden

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Patientenkollektiv

An der Studie nahmen insgesamt 36 Patienten teil, die sich stationär in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg zum qualifizierten Alkoholentzug befanden. Insgesamt wurden 22 der Patienten mit Ditraneurin behandelt, die Einnahme war allerdings bis zum Untersuchungszeitpunkt abgeschlossen. 28 der Patienten (17 männliche und 11 weibliche) erfüllten zum Aufnahmezeitpunkt die Kriterien für ein Alkohol-Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10 (F10.2) und werden im Weiteren als reine Alkoholpatienten bezeichnet. Die restlichen 8 Patienten (5 Männer, 3 Frauen) konsumierten zusätzlich zu Alkohol noch weitere psychotrope Substanzen, so dass sie die Diagnosekriterien für eine Polytoxikomanie erfüllten (F19.2) und im Weiteren als polytoxikomane Alkoholpatienten bezeichnet werden.

Als Ausschlusskriterien galten weitere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, die die Untersuchung evtl. negativ beeinflusst hätten, sowie eine Rot-Grün-Farbschwäche, da in dem verwendeten Paradigma rote und grüne Figuren eine Rolle spielen.

Von den insgesamt 36 erhobenen EEGs kamen nur 27 zur Auswertung. Ursache waren meist Schwitz-, Beiß-, oder Muskelartefakte, die die EEGs so verunsicherten, dass keine sinnvolle Auswertung möglich war. Zudem musste eine gewisse Mindestanzahl der 240 Trials richtig beantwortet werden. Insgesamt fanden sich bei 5 Patienten überhaupt keine artefaktfreien Epochen, bei 4 dagegen nicht die geforderte Mindestanzahl an 20 verwertbaren Epochen pro Bedingung. Durch die genannten

Ausfälle ergeben sich folgende Zahlen an verbleibenden Patienten für die verschiedenen Gruppen:

Tabelle 2: analysiertes Patientenkollektiv

	reine Alkoholpatienten		polytoxikomane Alkoholpatienten	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<i>n</i>	10	11	3	3
Alter (Jahre)	43,9 ± 10,3	48,3 ± 13,8	35,7 ± 7,6	30,3 ± 9,1

Im Folgenden ist nur noch von diesen verbliebenen Patienten die Rede. Mit Ausnahme von 3 Linkshändern unter den männlichen Patienten (2 reine, 1 polytoxikomaner), handelt es sich bei allen anderen Patienten um Rechtshänder.

Nach Zustimmung des behandelnden Arztes wurden die Patienten über die Studie informiert und ihnen die Teilnahme daran freigestellt. Die Bereitschaft zur Teilnahme musste schriftlich bestätigt werden und die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit wieder von der Teilnahme zurücktreten könnten. Dazu wurde den Patienten mindestens 24 Stunden Bedenkzeit gegeben. Ein Großteil der Patienten nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva und/oder der Benzodiazepine ein (siehe Tab. 3), wobei auffällt, dass es sich dabei, abgesehen von den polytoxikomanen und einem männlichen Alkoholpatienten, nur um die weiblichen Patienten handelt (von diesen bekamen nur 2 keine Medikation).

Bei den meisten der Patienten lag zusätzlich zu der Alkoholproblematik ein Nikotinabusus vor: 14 der 21 reinen Alkoholpatienten konsumierten täglich zwischen 4 und 70 Zigaretten. Nichtraucher fanden sich dabei nur 3 unter den Frauen und 4 unter den Männern der reinen Alkoholiker. Unter den polytoxikomanen Alkoholpatienten fanden sich dagegen gar keine Nichtraucher. Dies deckt sich mit der Prävalenz des Tabakkonsums unter Alkohol- und Drogenabhängigen, die in der Literatur mit 75 bis 95 % angegeben wird (DiFranza et al., 1990).

Tabelle 3: Medikamenteneinnahme unter den reinen und polytoxikomanen Alkoholpatienten

	reine Alkoholpatienten		polytoxikomane Alkoholpatienten	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Keine Medikation	8	2	1	1
Antidepressiva	2	6	1	0
Benzodiazepine	0	1	0	0
2 Substanzgruppen	0	2	0	1
3 Substanzgruppen	0	0	1	1

3.1.2 Kontrollpersonkollektiv

Es wurden 18 Kontrollpersonen (9 männlich, 9 weiblich) ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankung rekrutiert, die alle freiwillig an der Studie teilnahmen. Zudem stand keiner der Probanden unter ZNS-wirksamen Medikamenten. Aber auch hier kam es v. a. durch Muskelartefakte zu verrauschten EEGs, so dass bei den Frauen zwei EEGs nicht genügend artefaktfreie Epochen aufwiesen und deshalb nicht in die Auswertung miteinbezogen werden konnten.

Das mittlere Alter der männlichen Kontrollpersonen betrug $37,6 \pm 17,3$ Jahre, das der weiblichen $39,2 \pm 14,7$ Jahre. Abgesehen von einer beidhändigen weiblichen Kontrollperson handelte es sich ausschließlich um Rechtshänder. Unter den männlichen und weiblichen Kontrollpersonen fanden sich jeweils zwei Raucher/-innen. Es galten dieselben Ausschlusskriterien wie für das Patientenkollektiv.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von Februar 2006 bis März 2008 im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführt.

Am sitzenden Probanden wurde zunächst der Kopf genau vermessen, um anschließend die 26 Elektroden gemäß dem internationalen 10-20 System anzulegen, welches von dem kanadischen Neurowissenschaftler Herbert Jasper (1906-1999) begründet wurde (siehe Anhang, Abb. A-1).

Um eine bessere Leitfähigkeit der Elektroden herzustellen, wurde die Kopfhaut an den entsprechend markierten Punkten mit einer Reinigungspaste (Abrasive Skin Cleaning) gereinigt, entfettet und aufgeraut, um die Elektroden mit einer selbstklebenden Creme an der Kopfhaut fixieren zu können. Referenzelektroden wurden am rechten und linken Mastoid platziert. Zum Erfassen von Augenartefakten dienten jeweils eine Elektrode neben dem rechten und dem linken Auge und eine zusätzliche Elektrode unter dem rechten Auge. Die Referenz- und Erdungselektroden wurden mittig zwischen Cz und Fz bzw. Fz und Fpz platziert. Die Impedanz aller Elektroden lag unter 5 kOhm. Die Daten wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einem 32-Kanalverstärker aufgenommen. Es wurde ein Tiefpass-Filter von 100 Hz gewählt, so dass nur Frequenzen zugelassen wurden, die kleiner als 100 Hz waren. Ebenso wurde ein Hochpassfilter von 0,1 Hz eingesetzt.

Nach Montage der Elektroden wurde der Proband mit dem Stuhl vorsichtig an den Tisch mit der Tastatur und dem ca. 1 m entfernten Bildschirm gerückt, auf dem schon während der Vorbereitungsphase die Aufgabenstellung für den Probanden zu lesen war (siehe Anhang, 8.2). Diese wurde nochmals kurz erläutert und zur Verdeutlichung ein entsprechender Papierausdruck vorgelegt (siehe Anhang, Abb. A-2) und die zu verwendenden Antworttasten gezeigt. Da die Aufgabenstellung leicht verständlich war, wurde auf Testdurchläufe verzichtet.

Die Probanden wurden auf folgende Punkte hingewiesen, um eine möglichst störungsfreie Ableitung zu erhalten: während der Untersuchung sollte versucht werden still zu sitzen, nicht zu sprechen, Kiefer, Nacken- und Stirnmuskulatur zu entspannen und möglichst nur in den Präsentationspausen zwischen zwei Trials zu blinzeln. Anschließend wurde der Proband noch einmal aufgefordert, die Augen für einen Moment zu schließen, um die korrekte Aufnahme des EEGs zu kontrollieren. Während der Untersuchung wurde der Raum bis auf eine Schreibtischlampe abgedunkelt.

3.2.2 Paradigma

Die Studie verwendet ein Paradigma, das sich an den Versuchsablauf von DeSchepper und Treisman (1996) anlehnt, bei dem erstmals negatives Priming untersucht wurde. Es wurden insgesamt 8 verschiedene Figuren als Stimuli verwendet (vgl. Anhang, Abb. A-3), die sich alle durch folgende Merkmale auszeichnen: es handelt sich um geschlossene Figuren ohne jegliche Symmetrie, sie sind für den Probanden neu und haben keinerlei Bedeutung. Sie werden in den Farben rot, grün und gelb auf einem schwarzen Hintergrund präsentiert.

Auf der linken Seite des schwarzen Bildschirms wurden jeweils zwei farblich unterschiedliche Figuren gezeigt, wobei eine grüne Figur eine rote überlagerte. Auf der rechten Bildschirmhälfte wurde dagegen stets nur eine gelbe Figur gezeigt. Es gehörten immer zwei aufeinander folgende Bildschirme zusammen und wurden als Trial bezeichnet, wobei der erste Bildschirm eines Durchgangs jeweils als „Prime“ und der zweite jeweils als „Probe“ bezeichnet wurde. Im Folgenden sollen zwei Möglichkeiten eines solchen Trials gezeigt werden:

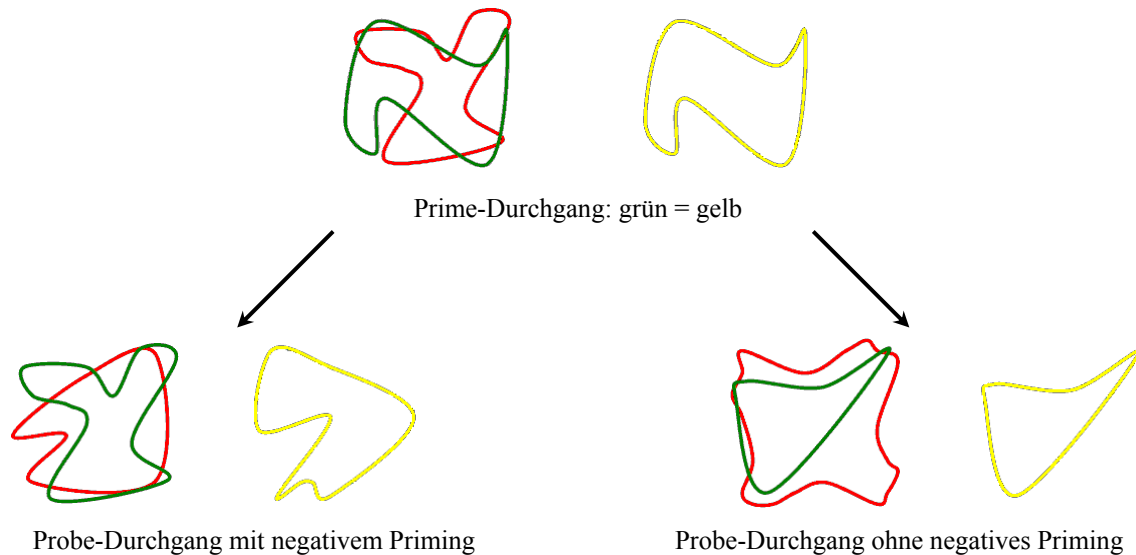


Abbildung 1: Beispiel für einen Trial mit bzw. ohne negatives Priming

Jeder Trial begann mit einem schwarzen Bildschirm (für 2 s), anschließend wurde ein Fixationskreuz gezeigt (für 300 ms), woran sich der erste Aufgabenbildschirm des Trials anschloss. Nach maximal 5 s bzw. nach Tastendruck durch den Probanden

verschwand der erste Bildschirm und es erschien wieder ein schwarzer Bildschirm (für 50 ms) gefolgt von einem Fixationskreuz (für 300 ms). Daraufhin wurde der zweite Aufgabenbildschirm des Trials gezeigt, der durch die gleichen Bedingungen wie der erste beendet wurde. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Bildschirmen eines Trials betrug 350 ms, während die Pause zwischen zwei Trials 2 s dauerte, so dass Priming überhaupt stattfinden konnte. Der Proband hatte folgendermaßen zu reagieren: entsprach die grüne Figur auf der linken Seite der gelben Figur auf der rechten Seite, so sollte die rechte Shift-Taste gedrückt werden, unterschied sie sich dagegen von der gelben Figur, so sollte die linke Shift-Taste gedrückt werden. Die rote Figur war während der gesamten Trials zu ignorieren (= Distraktor). Negatives Priming hat dann stattgefunden, wenn die grüne Figur des Probe-Bildschirms identisch war mit der im Prime-Bildschirm zunächst unbeachteten roten Figur, d.h. wenn der zunächst irrelevante Stimulus relevant wurde (vgl. Abb. 1). Durch das Präsentieren der verschiedenfarbigen Figuren soll untersucht werden, ob es dem Probanden möglich ist, zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli zu unterscheiden und ob der irrelevante Stimulus (rote Figur) überhaupt wahrgenommen wird. Wie bereits weiter oben erwähnt ist es nämlich eine Schlüsselfunktion des gesunden menschlichen Gehirns aus der riesigen täglichen Informationsflut die relevante Information herauszuselektieren. Darüber hinaus erfolgt jedoch eine unbewusste Wahrnehmung irrelevanter Stimuli. Die darüber gewonnene Information kann später abgerufen werden ohne bewusst nach Erinnerungen suchen zu müssen. Dieser Filter für die auf ein Individuum einwirkenden Stimuli scheint, wie bereits erläutert, bei dem durch Alkohol geschädigten Gehirn deutlich eingeschränkt bzw. nicht mehr vorhanden zu sein. Neu gewonnene Information kann demnach nicht ausreichend kategorisiert werden um im Bedarfsfall adäquat abgerufen zu werden. Bei Gesunden sind die Reaktionen auf vormals ignorierte Stimuli langsamer und auch fehlerträchtiger. Wenn jedoch keine Unterscheidung zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli erfolgt, kann das Phänomen des negativen Primings und die damit verbundenen Veränderungen der P300 nicht beobachtet werden, da dies voraussetzt, dass ein zunächst irrelevanter Stimulus zum relevanten wird.

Auf Grund der unterschiedlichen Möglichkeiten für die Prime- und Probe-Durchgänge ergeben sich folgende acht mögliche Bedingungen:

1. prime ungleich, kein negatives priming, probe ungleich
2. prime ungleich, kein negatives priming, probe gleich
3. prime ungleich, **NEGATIVES PRIMING**, probe ungleich
4. prime ungleich, **NEGATIVES PRIMING**, probe gleich
5. prime gleich, kein negatives Priming, probe ungleich
6. prime gleich, kein negatives Priming, probe gleich
7. prime gleich, **NEGATIVES PRIMING**, probe ungleich
8. prime gleich, **NEGATIVES PRIMING**, probe gleich

Die Antworttasten waren auf der Tastatur deutlich mit roten Papierstreifen markiert. Insgesamt wurden pro Untersuchungsablauf 240 Trials durchlaufen, jeweils 30 für jede Bedingung.

3.3 Datenanalyse

3.3.1 EEG-Daten

Die aufgenommenen EEG-Daten wurden mit dem Programm „Vision Analyzer“ weiterbearbeitet. Als erster Schritt erfolgte eine erneute Filterung der Daten mit einem Tiefpass-Filter von 70 Hz. Anschließend wurden die Daten auf eine Durchschnittsreferenz (average reference) re-referenziert und eine Augenartefaktkorrektur basierend auf dem Algorithmus nach Gratton und Coles (1983) durchgeführt. Anschließend wurden alle Amplituden über +50 μV als Artefakt definiert und entsprechende Epochen aus der Analyse ausgeschlossen. Der Vorteil der Augenartefaktkorrektur liegt darin, dass kein Proband auf Grund zu häufiger Augenartefakte von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden musste.

Anschließend wurde kontrolliert, ob genügend artefaktfreie, richtig beantwortete Epochen vorlagen, um eine sinnvolle Mittelung der Daten durchführen zu können. Als untere Grenze wurde ein Minimum von 20 artefaktfreien, richtig beantworteten Epochen festgelegt.

Anschließend wurden die EEG-Daten in Epochen von -200 ms vor bis 600 ms nach den unterschiedlichen Markern segmentiert und alle Zeitsegmente einer Bedingung zu einem EKP gemittelt, sofern genügend artefaktfreie, richtig beantwortete Epochen vorlagen (Kriterium: mindestens 20 Epochen pro Bedingung). Nach einer darauf folgenden Baseline-Korrektur (Baseline: mittlere Amplitude von -200 bis -50 ms vor Reizdarbietung) wurde schließlich eine halbautomatische Peakdetektion durchgeführt. Dabei wurden an den drei Mittellinienelektroden (Fz, Cz und Pz) für die folgenden Zeitintervalle die Peak-Amplituden bestimmt: 100-245 ms für die P2, 250-440 ms für die P3a und 440-680 ms für die P3b (vgl. Abb. 2). Die Werte für die Latenz und die Amplitude der drei gesuchten EKPs über Fz, Cz und Pz wurden exportiert und mit dem Programm SPSS weiterbearbeitet.

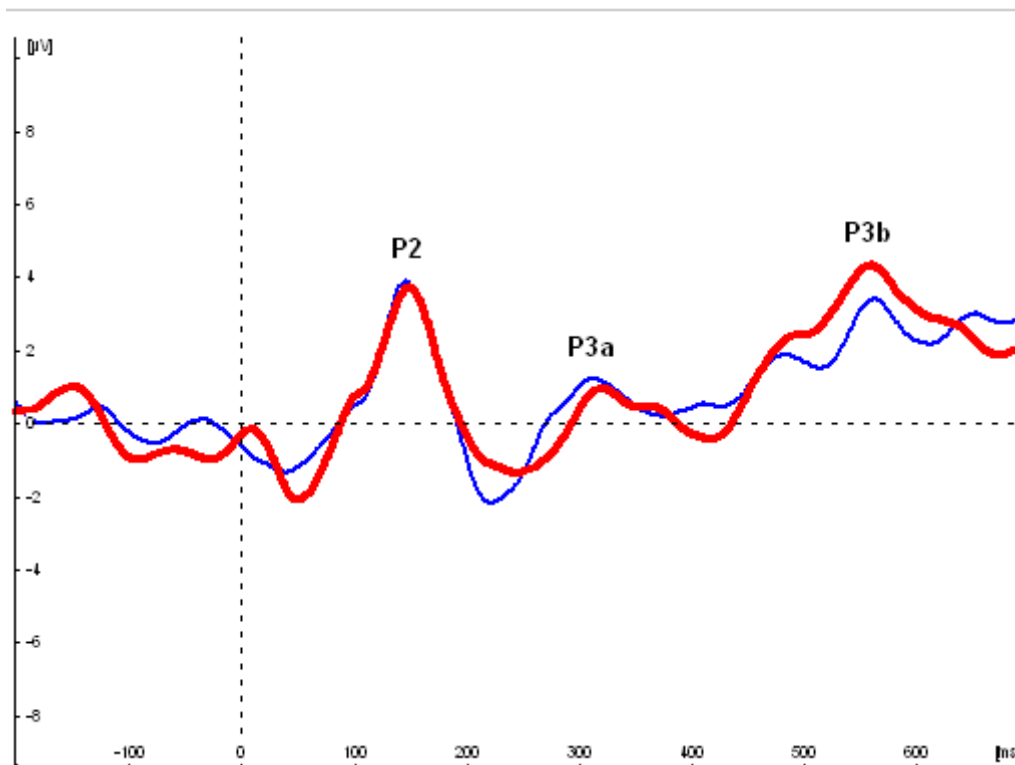


Abbildung 2: Peak-Detektion bei Kontrollpersonen an Fz für alle Trials mit negativem Priming (rote Kurve) bzw. ohne negativem Priming (blaue Kurve).

3.3.2 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS für Windows durchgeführt. Der Hauptteil der Auswertung erfolgte dabei über Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung. Es wurden die Zwischensubjektfaktoren

„Diagnose“ (Kontrollperson, reiner Alkoholpatient, polytoxikomaner Alkoholpatient) und „Geschlecht“ unterschieden. Der Innersubjektfaktor „Bedingung“ beinhaltet Priming bzw. no-Priming. Zeigte der Mauchly-Test durch einen signifikanten Chi-Quadrat-Wert ($p < .1$) eine Verletzung der Sphärizitätsannahme an, wurden die Freiheitsgrade der F-Statistik entsprechend korrigiert. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen von Quintana und Maxwell (1994) wurde bei einem Huynh-Feldt Epsilon ≥ 0.75 die Huynh-Feldt-Korrektur verwendet, bei einem Huynh-Feldt Epsilon < 0.75 die Greenhouse-Geisser Korrektur. Im Falle signifikanter Haupteffekte oder Interaktionen wurden zu post-hoc-Analysen t -Tests für gepaarte oder unabhängige Stichproben durchgeführt. Deutete der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest für einzelne Variablen eine Verletzung der Normalverteilungsannahme an ($p < .1$), so wurde im Rahmen der post-hoc Analysen zur Absicherung der t -Test Befunde zusätzlich als nicht parametrisches Verfahren der Mann-Whitney U-Test eingesetzt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden Mann-Whitney U-Tests auch eingesetzt, um Zwischengruppeneffekte abzusichern, die sich auf die Gruppe polytoxikomaner Alkoholpatienten ($n = 6$) bezogen. Die Ergebnisse blieben in fast allen Fällen unverändert, unabhängig davon, ob parametrische oder nicht-parametrische Testverfahren eingesetzt wurden; wann immer sich die statistischen Befunde qualitativ änderten, wird dies an der entsprechenden Stelle des Ergebnisteils explizit erwähnt.

4

Ergebnisse

4.1 P3a

Die 3-faktorielle ANOVA (Elektrodenposition \times Bedingung \times Diagnose) ergab für die Latenz der P3a einen signifikanten Haupteffekt für den Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ ($F_{2;42} = 8,25; p < 0,001$). Gesunde zeigten eine signifikant kürzere Latenz ($375,0 \pm 31,8$ ms) als reine Alkoholiker ($408,0 \pm 33,0$ ms; $t_{37} = 3,16, p < 0,01$) und als polytoxikomane Alkoholpatienten ($427,0 \pm 25,3$ ms; $t_{22} = 3,62; p < 0,01$). Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich bezüglich der Latenz der P3a nicht signifikant ($t_{25} = 1,30; p > 0,2$). Für die Latenz der P3a ergaben sich keine weiteren Haupt- oder Interaktionseffekte.

Für die Amplitude der P3a ergab eine 3-faktorielle Varianzanalyse (Elektrodenposition \times Bedingung \times Diagnose) einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Elektrodenposition“ ($F_{2;73} = 3,94; p < 0,05$). Die Amplitudenhöhe an Fz ($2,9 \pm 2,3$ μ V) war dabei insgesamt signifikant höher als an Cz ($1,7 \pm 2,5$ μ V; $t_{44} = 2,20; p < 0,05$) und Pz ($1,3 \pm 2,9$ μ V; $t_{44} = 2,38; p < 0,05$). Die Amplituden an Cz und Pz unterschieden sich nicht signifikant ($t_{44} = 1,03; p > 0,3$). Weitere signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte waren dabei nicht zu beobachten.

4.2 P3b

Für die Amplitude der P3b ergaben sich weder signifikante Haupt- noch Interaktionseffekte (alle F -Werte $< 1,80; p > 0,15$).

Für die Latenz der P3b ergab sich in einer 3-faktoriellen Varianzanalyse (Elektrodenposition \times Bedingung \times Diagnose) ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Diagnose“ ($F_{2;42} = 4,20; p < 0,05$). Die Polytoxikomanen zeigten dabei eine signifikant längere Latenz ($600,6 \pm 38,0$ ms) als die reinen Alkoholiker ($568,1 \pm 28,9$

ms; $t_{25} = 2,27$; $p < 0,05$)¹ und die Kontrollpersonen ($557,2 \pm 32,9$ ms; $t_{22} = 2,69$; $p < 0,05$). Zwischen Alkoholpatienten und Kontrollpersonen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($t_{37} = 1,10$; $p > 0,2$).

Darüber hinaus ergaben sich für die Latenz der P3b signifikante Interaktionen der Faktoren „Elektrodenposition“ und „Diagnose“ ($F_{4,78} = 4,71$; $p < 0,01$) sowie „Elektrodenposition“, „Bedingung“ und „Diagnose“ ($F_{4,84} = 5,76$, $p < 0,001$). Bei der weiteren Analyse der 3-faktoriellen Interaktion fiel auf, dass sich die Latenzen an den unterschiedlichen Elektrodenpositionen für die Diagnosegruppe der Kontrollpersonen abhängig von der jeweiligen Priming-Bedingung unterschieden: An Fz zeigte sich eine signifikant längere Latenz für die Bedingung „Priming“ ($567,0 \pm 51,7$ ms) gegenüber „no Priming“ ($547,7 \pm 61,6$ ms; $t_{17} = 2,28$; $p < 0,05$). An Pz zeigte sich dagegen für die Bedingung „no Priming“ eine signifikant längere Latenz ($571,3 \pm 76,7$ ms) als für „Priming“ ($515,6 \pm 75,6$ ms; $t_{17} = 3,35$; $p < 0,01$; vgl. Abb. 3). Für Cz zeigten sich keine signifikanten Effekte ($t_{17} = 1,59$; $p > 0,1$). Reine Alkoholpatienten und polytoxikomane Patienten zeigten an keiner der drei Elektrodenpositionen einen signifikanten Latenzunterschied zwischen beiden Priming-Bedingungen (alle t -Werte $\leq 1,6$; $p > 0,1$; vgl. Abb. 3 für die P3b-Latenzen an Pz).

Dieser unterschiedliche Effekt des negativen Primings in den verschiedenen Gruppen (in Abhängigkeit von der Elektrodenposition) führte zu signifikanten Gruppenunterschieden für die Latenz der P3b an Position Pz in der Bedingung „Priming“ (vgl. Abb. 3): Kontrollpersonen unterschieden sich hier in ihrer Latenz ($515,6 \pm 75,6$ ms) signifikant von der der Alkoholabhängigen ($617,0 \pm 47,7$ ms; $t_{28} = 4,91$; $p < 0,001$) und auch von der der Polytoxikomanen ($591,8 \pm 31,0$ ms; $t_{21} = 3,49$; $p < 0,01$). Alkoholpatienten und Polytoxikomane unterschieden sich dagegen untereinander nicht signifikant ($t_{13} = 1,54$; $p > 0,1$). Für die Bedingung „no Priming“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

¹ Bei Überprüfung dieses post-hoc Befundes mit Hilfe des Mann-Whitney U -Tests, ergab sich für den Vergleich von reinen und polytoxikomanen Alkoholpatienten lediglich ein statistischer Trend in die oben beschriebene Richtung ($U = 30,0$; $Z = 1,93$; $p = 0,054$).

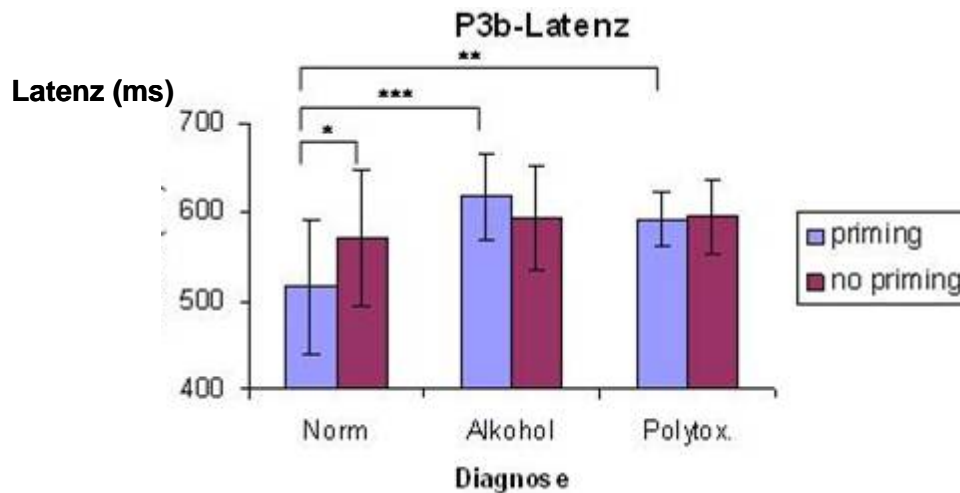


Abbildung 3: Ergebnisse der P3b-Latenz an Pz abhängig von Diagnose und Bedingung (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

In einem weiteren Schritt wurden nun Differenzmaße gebildet (Latenz Priming – Latenz no Priming), um den „Primingeffekt“ zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen direkt zu vergleichen. t -Tests zeigten hier, dass sich diese Differenz an Pz in der Kontrollpersonengruppe ($-55,7 \pm 70,7$) signifikant von der der Alkoholpatienten ($23,7 \pm 67,8$; $t_{37} = 3,58$; $p < 0,001$) und der Polytoxikomanen ($-3,0 \pm 43,3$; $t_{14} = 2,17$; $p < 0,05$) unterschied. Für die anderen beiden Elektrodenpositionen ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auch zwischen Polytoxikomanen und Alkoholikern unterschieden sich die Differenzen an keiner der Elektrodenpositionen signifikant ($t < 0,95$; $p > 0,35$).

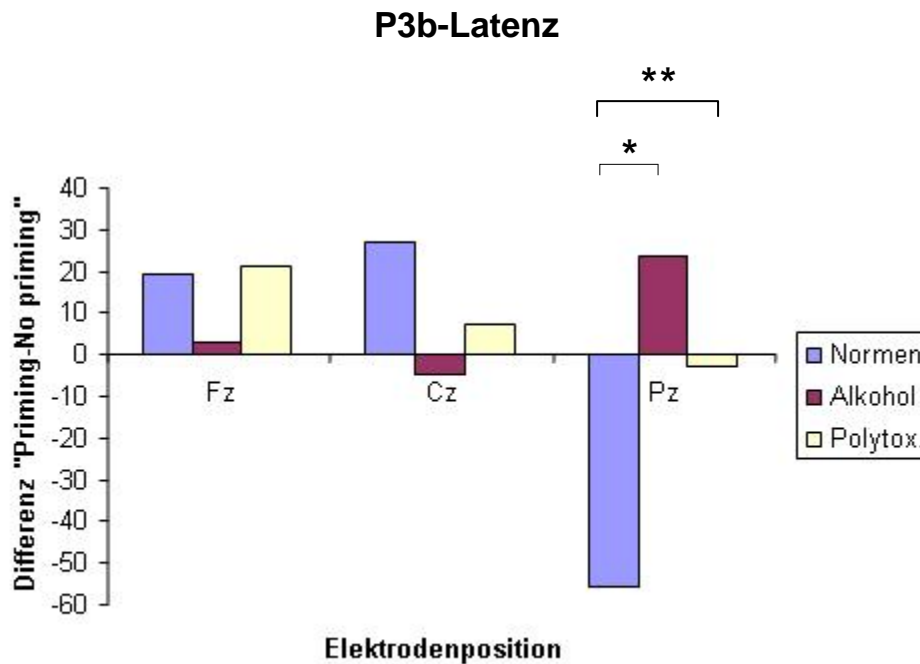


Abbildung 4: Ergebnisse der Differenzwerte Latenz Priming- Latenz No Priming der P3b
 (* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$)

Wurde nun zusätzlich das Alter zum Untersuchungszeitpunkt als Kovariate berücksichtigt, blieben die bisher genannten Effekte bestehen und wurden teilweise sogar noch verstärkt. Für den anschließenden Geschlechtervergleich wurde daher das Alter als Kovariate belassen.

4.3 Geschlecht als Kovariate

Für die Betrachtung eventueller Geschlechtseffekte wurde der Faktor „Geschlecht“ zusätzlich in die o.g. Varianzanalysen aufgenommen. Aufgrund der ohnehin schon sehr geringen Stichprobengröße in der Gruppe polytoxikomaner Patienten, wurde diese Diagnosegruppe aus diesem letzten Teil der Analysen ausgeschlossen.

Für die Latenz der P3a ergaben sich keinerlei signifikante Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 2,6$; $p > 0,1$). Lediglich der bereits aus den einfachen Analysen (siehe Kapitel 4.1) bekannte Haupteffekt des Faktors „Diagnose“ blieb nach wie vor erhalten ($F_{1;34} = 6,08$; $p < 0,05$). Auch für die Latenz der P3b erbrachte die Aufnahme

des Faktors „Geschlecht“ in die ANOVA keine über die o. g. Ergebnisse hinausgehenden signifikanten Befunde.

Für die Amplitude der P3a zeigte sich im Unterschied dazu ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Geschlecht“ ($F_{1,34} = 8,40; p < 0,01$), wobei Frauen generell höhere P3a-Amplituden aufwiesen (mittlere P3a-Amplitude: $2,61 \pm 1,52 \mu\text{V}$) als Männer (mittlere Amplitude: $1,54 \pm 1,14 \mu\text{V}$).

Bezüglich der P3b-Amplitude zeigte die erweiterte Kovarianzanalyse² signifikante Interaktionen „Bedingung \times Diagnose \times Geschlecht“ ($F_{1,34} = 5,37; p < 0,05$) sowie „Bedingung \times Position \times Diagnose \times Geschlecht“ ($F_{2,67} = 3,29; p < 0,05$). Post-hoc Analysen der 4-faktoriellen Interaktion zeigten weiter, dass sich bei gesunden Frauen signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Elektrodenposition und der Bedingung ergaben: Sowohl an Cz als auch an Pz zeigten sich für die Bedingung „Priming“ signifikant kleinere Amplituden (Cz = $2,06 \pm 2,23 \mu\text{V}$; Pz = $1,67 \pm 3,82 \mu\text{V}$) als für die Bedingung „no Priming“ (Cz = $2,79 \pm 2,42 \mu\text{V}$; Pz = $2,98 \pm 4,01 \mu\text{V}$; $t_8 = 2,78$ bzw. $3,22; p < 0,05$; vgl. Abb. 4). Für die männlichen Kontrollpersonen und für die beiden Patientenkollektive (männlich vs. weiblich) ergaben sich keine entsprechenden Unterschiede (alle t -Werte $< 1,2; p > 0,25$; vgl. Abb. 4). Beim direkten Vergleich der Differenzwerte (Priming – no Priming) zwischen den Diagnosegruppen (Kontrollpersonen vs. Alkoholpatienten) zeigte sich nur innerhalb der weiblichen Versuchsteilnehmer ein signifikanter bzw. tendenzieller Gruppenunterschied an Pz ($t_{25} = 2,66; p < 0,05$) bzw. Cz ($t_{17} = 1,95; p < 0,1$; vgl. Tab. 4). Männliche Kontrollpersonen unterschieden sich dagegen an keiner der drei Elektrodenpositionen signifikant von männlichen Alkoholpatienten ($t < 1,3; p > 0,2$; vgl. Tab. 4).

² wie auch die entsprechende ANOVA ohne die Kovariate „Alter“

Tabelle 4: Differenzwerte (Priming – no Priming) der P3b-Amplitude abhängig von Geschlecht, Elektrodenposition und Diagnose

	Frauen		Männer	
	Kontrollperson	Alkohol	Kontrollperson	Alkohol
<i>n</i>	9	10	9	11
Fz	0,12 ± 0,87	0,22 ± 0,67	-0,02 ± 0,94	0,17 ± 0,84
Cz	-0,72 ± 0,78	0,08 ± 0,99	0,40 ± 1,07	-0,24 ± 1,14
Pz	-1,31 ± 1,22	0,003 ± 0,89	0,28 ± 1,25	-0,14 ± 0,62

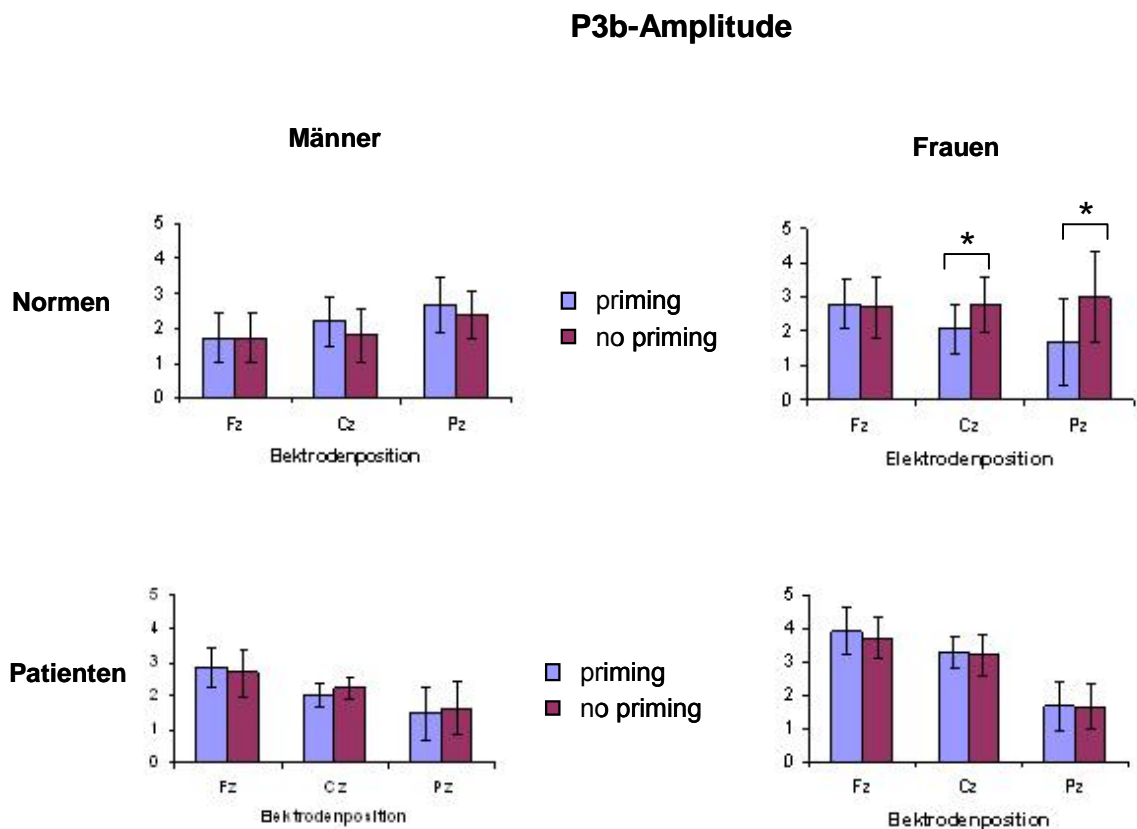


Abbildung 5: Ergebnisse der P3b-Amplitude abhängig von Geschlecht, Elektrodenposition und Bedingung (* $p < 0,05$)

Diskussion

Die P300, erstmals beschrieben vor über 40 Jahren von Sutton et al., ist das meist untersuchte EKP. Besonders in Bezug auf akuten und chronischen Alkoholkonsum liegen schon zahlreiche Forschungsergebnisse vor, dennoch hält die Diskussion über ihre Bedeutung und Einflussfaktoren weiterhin an. Diese Arbeit soll zu weiterer Klarheit beitragen, indem Hauptbefunde, die sich im Rahmen dieser Analysen ergeben haben, im Folgenden in Hinblick auf theoretische Überlegungen und die bestehende Literaturlage diskutiert werden.

5.1 Diskussion über die Ergebnisse der P3a

Die Latenz der P3a war in dieser Studie bei den Kontrollpersonen generell signifikant kürzer als bei beiden Patientenkollektiven. Der genannte Effekt deckt sich mit Ergebnissen der Studie von Fein et al. aus dem Jahr 2006. Wie bereits in der Einleitung ausführlich erläutert, gilt die Latenz der P300 allgemein als Maß für kognitive Effizienz und steht in negativer Korrelation zu guten Ergebnissen bei neuropsychologischen Tests. So lässt sich aus vorliegendem Ergebnis ableiten, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit der im Rahmen der hier verwendeten Aufgabe präsentierten Reize in beiden Patientengruppen offenbar reduziert war. Es stellt sich hier nun die Frage, ob dies nur für die funktionellen Prozesse gilt, die in dieser Studie getestet wurden. Dann ließe sich sagen, dass Alkoholpatienten generell eine verlangsamte Verarbeitung visueller Stimuli zeigen, die für sie neu und irrelevant sind, da dies die Voraussetzungen für das Auftreten der P3a sind (vgl. 1.2.3).

Oder aber Alkoholpatienten zeigen eine allgemein reduzierte Hirnleistung, die sich unabhängig von der gestellten Aufgabe durch eine verlängerte Latenz der P3a manifestiert. Dabei bleibt offen, ob die langsamere Verarbeitung präsentierter Stimuli tatsächlich allein auf neurotoxische Effekte des Alkohols zurückzuführen ist oder ob

bei Alkoholpatienten beispielsweise auch ein Motivationsproblem vorliegen könnte, so dass die gestellte Aufgabe gar nicht mit der nötigen Aufmerksamkeit bearbeitet wurde. Gegen letztere Vermutung spricht, dass Nixon et al. (1996) zeigen konnten, dass sich Alkoholpatienten bei einer Aufgabe, bei der es darum ging, unter Zeitdruck die richtige Reaktion zu zeigen, mehr Zeit ließen, um dafür eine höhere Anzahl von richtigen Reaktionen zu erzielen. Bei mangelnder Motivation wäre dagegen damit zu rechnen, dass die Aufgabe möglichst schnell bearbeitet wird, ohne das Bestreben, eine möglichst hohe Trefferquote zu erreichen. Auch in vorliegender Studie standen die Probanden unter einem gewissen Zeitdruck: ein Aufgabenbildschirm wurde für 5 Sekunden präsentiert. In dieser Zeit mussten sich die Versuchspersonen entscheiden, ob die grüne Figur der linken Seite der gelben auf der rechten Seite in ihrer Form entsprach und die entsprechende Antworttaste drücken. Konnte in diesem Zeitintervall keine Entscheidung getroffen werden und erfolgte kein Tastendruck, verschwand der Bildschirm und galt als unbearbeitet. Die Versuchspersonen wurden darauf hingewiesen, dass es wichtig sei, möglichst viele Aufgabenbildschirme in der vorgegebenen Zeit richtig zu beantworten.

Für eine genauere Interpretation der genannten Ergebnisse fehlen in vorliegender Studie leider entsprechende Verhaltensdaten, insbesondere die Reaktionszeiten für die verschiedenen Bedingungen. In zukünftigen Untersuchungen sollten diese mit erfasst werden, um negative Primingeffekte auch auf der Verhaltensebene bewerten zu können und genauere Aussagen zum allgemeinen Funktions- und Motivationsniveau der Versuchsteilnehmer zu ermöglichen (siehe auch Abschnitt 5.5 der Diskussion).

Für die Amplitude der P3a ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Elektrodenposition“. So war die Amplitudenhöhe an Fz insgesamt signifikant größer als an Cz und Pz. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Nieuwenhuis et al. (2005), die zeigen konnten, dass die P3a nicht die typische parietocentrale Verteilung der P3, sondern eine prominente frontocentrale Verteilung zeigt. Dieses Verteilungsmuster wird von den Autoren darauf zurückgeführt, dass die Generatoren der P3b sowohl in der temporal-parietalen Verbindung (TPJ) als auch im lateralen präfrontalen Kortex liegen, während der lateral präfrontale Kortex allein zur Entstehung der P3a nach Präsentation neuer Stimuli beiträgt, was den größeren frontalen Ausschlag an Fz

bedingt. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass sich Nieuwenhuis et al. nur auf Oddball-Paradigmen beziehen und keine Studien zu negativem Priming mit in ihre Überlegungen einbeziehen.

5.2 Diskussion über die Ergebnisse der P3b

In der vorliegenden Arbeit fanden sich für die Amplitude der P3b weder signifikante Haupt- noch Interaktionseffekte. Auch die dieser Studie zugrunde liegende Arbeit von Ceballos et al. (2002) beschreibt für diese Komponente keine signifikanten Effekte. Ebenso fanden Biggins et al. (1995) sowohl mittels eines auditorischen als auch eines visuellen Paradigmas keinen Diagnosegruppenunterschied bezüglich der P3b-Amplitude. In der genannten Studie mussten Alkoholpatienten und Kontrollen auf diejenigen Stimuli aus einer Reihe visueller bzw. auditorischer Reize mit einem entsprechenden Tastendruck reagieren, die vorher als Zielreize definiert wurden. Es muss aber erwähnt werden, dass beispielsweise Fein et al. (2006) sehr wohl für Alkoholpatienten eine deutlich reduzierte Amplitude der P3b im Vergleich zu einem entsprechenden Kontrollpersonenkollektiv fanden. Durch die Untersuchung langzeitabstinenter Patienten konnten sie sogar zeigen, dass diese Veränderung auch nach einer langen Phase der Alkoholabstinenz bestehen bleibt, so dass die P3b-Amplitudenreduktion von Fein et al. als robustester Marker der Alkoholforschung bezeichnet wird.

Bezüglich der Latenz der P3b konnten dagegen mehrere Ergebnisse herausgearbeitet werden: Generell zeigten polytoxikomane Patienten eine längere Latenzphase bis zum Auftreten der P3b als Kontrollpersonen und auch reine Alkoholpatienten. Dies ist insofern interessant, als in der Studie von Ceballos et al. die Polytoxikomanen nicht getrennt betrachtet wurden, die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung aber darauf hinweisen, dass eine getrennte Beurteilung des Patientenkollektivs durchaus von Bedeutung sein kann. Da die Gruppe der Polytoxikomanen auf Grund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung nur kleine Fallzahlen aufweist, wäre es interessant, diesen Effekt an einem größeren Kollektiv zu untersuchen, zumal generell wenig Forschungsergebnisse zu polytoxikomanen

Alkoholpatienten vorliegen. Bisher veröffentlichte EEG-Studien zur Polytoxikomanie zeigen wie bereits erwähnt sehr unterschiedliche Ergebnisse. Das vorliegende Ergebnis kann die Theorie von Bondi et al. (1998) unterstützen, die mit ihren Ergebnissen ein schlechteres Abschneiden der polytoxikomanen Patienten im Vergleich zu reinen Alkoholpatienten nachweisen konnten. Durch unterschiedliche Aufgabenstellungen kamen sie zu dem Ergebnis, dass bei den polytoxikomanen Patienten weniger das schnelle Vergessen von neu gewonnener Information das Problem darstellte, sondern vielmehr das Abrufen neuen Wissens fehlerhaft ablief. Dies deckt sich mit der Vermutung, dass bei chronischen Alkoholpatienten Planungs- und Organisationsstrategien insofern gestört sind, als neu gewonnene Information nicht ausreichend kategorisiert werden kann, so dass es nicht möglich ist, diese im Bedarfsfall adäquat abzurufen (Biggins, 1995). Als ursächlich werden sowohl kortikale als auch subkortikale Dysfunktionen gesehen, die sich bei Polytoxikomanen als mikrovaskuläre Störungen und Veränderungen der weißen Substanz in bildgebenden Verfahren darstellen lassen. Von den vaskulären Veränderungen bei kombiniertem Alkohol- und Drogenkonsum scheinen laut Bondie et al. (1998) v.a. die weiße Substanz und die Basalganglien Schaden zu nehmen. So wird vermutet, dass eben diese Schäden für die beobachteten Defizite bei Polytoxikomanen verantwortlich sind. Neben den vaskulären Ursachen könnten allerdings laut Bondi et al. auch eine Störung der N-Methyl-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren oder mit dem intravenösen Gebrauch von Drogen verbundene Risiken, wie etwa infektiöse Ursachen, eine Rolle spielen. Als besonders problematisch wird darauf hingewiesen, dass die bei Polytoxikomanen gefundene subkortikale Störung, da sie auf eine Infarzierung kleiner Hirngefäße zurückzugehen scheint, im Unterschied zu der bei reinen Alkoholpatienten gefundenen Dysfunktion nicht reversibel sein wird. Um diese Vermutung untermauern zu können, müssen allerdings Ergebnisse zukünftiger Längsschnittstudien an Patienten mit kombiniertem Drogen- und Alkoholkonsum nach einer gesicherten Abstinenzphase in die Interpretation mit einbezogen werden.

Eine Abhängigkeit der P3b-Latenz von der Elektrodenposition und der Bedingung fand sich nur bei der Gruppe der Kontrollpersonen. An Fz fand sich für die Bedingung „Priming“ eine längere Latenz als für die Bedingung „no Priming“, während es sich an

Pz genau gegenläufig verhielt (Latenz P3b no Priming > Priming). Berücksichtigt man dabei, dass die P3b generell eher ein centroparietales Verteilungsmuster aufweist und gibt demnach dem Befund an Pz eine größere Gewichtung, so können vorliegende Ergebnisse nicht mit der aktuellen Literatur in Einklang gebracht werden, da nach NP eine verlängerte Latenz erwartet wird, weil das gesunde Gehirn bei der Verarbeitung eines Stimulus, den es vorher ignorieren sollte, mehr Zeit benötigt. Allerdings konnte dieser Effekt auch von Ceballos et al. (2002) nur für Kontrollpersonen an Pz nachgewiesen werden, während sich in der Gruppe der Alkoholpatienten kein einheitliches Muster der Veränderungen der Latenz der P3a an Pz abzeichnete, während an Fz repräsentativere Effekte gezeigt werden konnten.

Auffallend ist auch, dass keine der beiden Patientengruppen Latenzunterschiede an den drei Elektrodenpositionen für die verschiedenen Bedingungen zeigte. Da sich also nach relevant werden eines vormals irrelevanten Stimulus keine Latenzveränderung zeigt, lässt sich vermuten, dass bei den Patienten kein negatives Priming stattgefunden hat. Ceballos et al. (2002) begründen dies mit einer sogenannten „cognitive inefficiency“ (Ceballos et al., 2002, Seite 163), was bedeutet, dass bei alkoholgeschädigten Gehirnen keine angemessene Reaktion auf aufgabenrelevante bzw. auf irrelevante Stimuli möglich ist. Problematisch ist das Ergebnis insofern, als sich im direkten Diagnosegruppenvergleich signifikante Unterschiede bezüglich der Bedingung nur an Pz zeigen. Nach NP zeigen Kontrollpersonen hier aber nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, eine verlängerte, sondern eine verkürzte Latenz, was eher ein Hinweis auf direktes als auf negatives Priming wäre. Ein ähnliches Problem zeigt sich bei der weiter unten ausgeführten Diskussion der Kovariate Geschlecht. Hier ist allerdings die Amplitude der P3b betroffen, die bei gesunden Frauen nach NP deutlich kleiner ausfällt als nach Durchlaufen ohne NP.

5.3 Diskussion der Kovariate Geschlecht

Wie bereits im Ergebnisteil kurz angesprochen, wurden die polytoxikomanen Alkoholpatienten auf Grund der zu geringen Stichprobengröße in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Im Verlauf der Datenerhebung stellte sich nämlich heraus, dass es

schwer möglich war, in dem für die Erhebung vorgesehenen Zeitraum eine ausreichende Zahl an Polytoxikomanen zu rekrutieren, die sich an der Universitätsnervenklinik Würzburg behandeln ließen. Es konnten nur 8 für die Studie geeignete polytoxikomane Patienten für eine Studienteilnahme gewonnen werden, von denen auf Grund der schon genannten Schwierigkeiten zwei EEGs nicht ausgewertet werden konnten, so dass es zu der geringen Anzahl von drei weiblichen und drei männlichen Patienten in dieser Diagnosegruppe kam. Aber auch ohne dieses Kollektiv zeigte die Geschlechteranalyse erwähnenswerte Ergebnisse.

So konnte für die P3a gezeigt werden, dass Frauen generell höhere P3a-Amplituden aufwiesen als Männer. Eine Abhängigkeit der Amplitude der P300 vom Geschlecht des Probanden wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Abhängig von der Art der Stimuli konnten unterschiedliche Ergebnisse gefunden werden. Oliver-Rodriguez et al. (1999) ließen Probanden die Attraktivität und die Emotion eines präsentierten Gesichts beurteilen und fanden dabei bei Männern eine höhere P300 Amplitude, während beispielsweise Yamamoto et al. (2000) und auch Morita et al. (2001) in einem Paradigma zur Beurteilung von Gefühlslagen präsentierter Gesichter bei Frauen eine größere P300 Amplitude nachweisen konnten. Auf der Basis dieser kontroversen Ergebnisse machten sich diverse Forscher Gedanken zu Hypothesen, die einen Geschlechterunterschied erklären würden. Guthkelch et al. (1987) argumentierten mit einer unterschiedlichen Größe und Geometrie der Köpfe von Männern und Frauen. Deldin et al. (1994) führten den teilweise beobachteten Unterschied auf saisonale Einflussfaktoren und unterschiedliche Emotionen bei Frauen und Männern zurück. 2006 veröffentlichten schließlich Roalf et al. eine Studie, die den Unterschied mit einer bei Frauen vorliegenden Asymmetrie der Hemisphären zu erklären versucht. Bereits 2008 widerlegten aber Steffensen et al. die vermutete Hypothese und plädierten vielmehr dafür, dass Frauen den irrelevanten Stimuli einer Aufgabe mehr Aufmerksamkeit entgegen bringen würden, was zu einer größeren Amplitude der P300 führen soll. Sie widersprechen damit den zuerst genannten Hypothesen und suchen die Ursachen in späteren Schritten der Verarbeitung visueller Reize und nicht in biologisch gegebenen Unterschieden zwischen dem männlichen und weiblichen Gehirn.

Bezüglich der P3b-Amplitude zeigte die erweiterte Kovarianzanalyse¹ signifikante Interaktionen „Bedingung × Diagnose × Geschlecht“ sowie „Bedingung × Position × Diagnose × Geschlecht“. In den anschließend durchgeführten post-hoc Analysen der 4-faktoriellen Interaktion konnte gezeigt werden, dass sich bei den gesunden Frauen signifikante Unterschiede abhängig von der Elektrodenposition und der Bedingung ergaben: Für die Bedingung „Priming“ zeigten sich sowohl an Cz, als auch an Pz, signifikant kleinere Amplituden, als für die Bedingung „no Priming“. Daraus lassen sich die zwei folgenden Schlüsse ziehen: entweder führt bei den hier untersuchten Frauen NP nicht zu einer Amplitudenerhöhung, sondern zu einer verkleinerten Amplitude, was der bisher vorliegenden Literatur widersprechen würde, oder in vorliegender Studie hat aus nicht nachvollziehbaren Gründen nicht wie gewünscht negatives, sondern direktes Priming stattgefunden, welches durch eine verringerte Amplitude gekennzeichnet ist. Dies erscheint allerdings insofern unwahrscheinlich, als sich die Konzeption des Paradigmas sehr exakt an den Vorgaben der replizierten Studie von Ceballos et al. (2002) orientiert hatte, in der die verwendeten Stimuli zu NP führten. Es wurden bedeutungslose, asymmetrische Figuren verwendet, die die Versuchsperson vor der Studie noch nie gesehen hatte. Die Farbwahl entsprach auf der linken Seite genau der des ursprünglichen Paradigmas von DeSchepper und Treismann, nur die singuläre Figur auf der rechten Seite war entgegen der zu Grunde liegenden Studie gelb statt weiß. Allerdings weisen DeSchepper und Treismann selbst drauf hin, dass sich bezüglich NP bei Variation der Farbe der relevanten Figuren keine bedeutenden Unterschiede ergeben. Anzumerken ist, dass im Gegensatz zur Studie von Ceballos et al. nicht 16 sondern nur 8 verschiedene Figuren als Stimuli verwendet wurden. Möglicherweise ergaben sich durch eine zu geringe Anzahl neuer Stimuli Lerneffekte, die negatives Priming verhinderten, was allerdings nicht mit den zuvor dargestellten Ergebnissen und deren Bedeutung bezüglich der P3a und P3b in Einklang gebracht werden könnte.

¹ wie auch die entsprechende ANCOVA ohne die Kovariate „Alter“

5.4 Diskussion der Begleitmedikation des Patientenkollektivs

Wie bei der Beschreibung des Patientenkollektivs kurz erwähnt, erhielt ein erheblicher Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine psychiatrische Medikation (siehe Tab. 3). Dass es sich hierbei bis auf wenige Ausnahmen hauptsächlich um weibliche Patienten handelt, deckt sich mit dem Erkenntnis einer Studie von Burns et al. (2002): hier konnte gezeigt werden, dass v.a. weibliche Alkoholpatienten weitere Störungen aus dem psychiatrischen Formenkreis aufweisen. Die Subgruppen der Medikamente spiegeln die Komorbidität zwischen Alkoholerkrankungen und weiteren psychiatrischen Störungen wider. In der vorliegenden Studie handelt es sich bei der Begleitmedikation der Alkoholpatienten um Substanzen aus der Gruppe der Antidepressiva bzw. Benzodiazepine (siehe Tab.3), was die aus der Literatur bekannte Komorbidität zwischen Alkoholerkrankungen und Angststörungen bzw. Depressionserkrankungen widerspiegelt (vgl. Burns et al., 2002). In der amerikanischen Bevölkerung scheinen bis zu einem Drittel derer, die an einer Alkoholerkrankung leiden, zusätzlich eine andere psychische Störung aufzuweisen. Betrachtet man ebenfalls in den USA Kollektive, die sich bereits in eine Behandlung begeben haben, liegt die Zahl noch wesentlich höher: 66% der Alkoholkranken weisen dabei laut Schuckit et al. (1997) eine Angststörung und 53% eine depressive Erkrankung auf. Ein gewisser Anteil dieser Störungen erwies sich dabei als sekundär zu der Alkoholerkrankung, so dass anzunehmen ist, dass die Störung nach einer gewissen Zeit der Abstinenz ohne Behandlung verschwindet. Grant et al. (2004) konnten allerdings zeigen, dass ein Großteil unabhängig von der Alkoholerkrankung auftritt und somit einer gezielten Behandlung bedarf.

5.5 Kritik und Ausblick

Obwohl damit zu rechnen war, dass sich die Arbeit mit Alkoholpatienten schwierig gestalten könnte, überraschte doch die hohe Anzahl an EEGs, die aus verschiedenen Gründen nicht zur Auswertung kommen konnte. Besonders häufig fanden sich dabei durch Muskelartefakte verunsicherte EEGs, obwohl die Patienten - ebenso wie die Kontrollpersonen - mehrmals darauf hingewiesen wurden, wie wichtig es sei,

sämtliche Muskelpartien zu entspannen. Konnten Kontrollpersonen diesen Hinweis auch noch bei laufender Untersuchung befolgen, so dass nur die ersten Minuten der Aufzeichnung verrauscht waren, war dies bei den meisten Patienten nicht der Fall. Darüber hinaus waren einige der Patienten deutlich motorisch unruhig, was eine ungestörte EEG-Aufnahme unmöglich machte. Als weiteres Ausschlusskriterium stellte sich heraus, dass manche Patienten nicht in der Lage waren, die nötige Anzahl an fehlerfrei bearbeiteten Trials zu erreichen. Es ist zu überlegen, in zukünftigen Studien vorab die Konzentrationsfähigkeit der Patienten zu prüfen, um abschätzen zu können, ob ihnen eine ca. 30-minütige EEG-Aufzeichnung zuzumuten ist.

Da bereits anhand des kleinen Kollektivs von nur sechs polytoxikomanen Patienten signifikante Ergebnisse gefunden werden konnten, wäre es von großem Interesse, eine ähnliche Studie an einer bedeutend größeren Gruppe Polytoxikomaner durchzuführen, um statistisch belastbarere Ergebnisse zu erhalten. Dabei wäre im Vorfeld zu klären, ob die Klinik, an der die Studie durchgeführt werden soll, eine ausreichende Fallzahl polytoxikomaner Patienten behandelt, so dass eine Datenerhebung im für die Studie vorgesehen Zeitrahmen möglich ist.

In der vorliegenden Studie sollten ursprünglich jeweils 16 Probanden (8 Frauen, 8 Männer) der verschiedenen Diagnosegruppen untersucht werden. Da sich aber bei der Rekrutierung der Polytoxikomanen die bereits schon mehrmals erwähnten Schwierigkeiten ergaben, wurden die Fallzahlen folgendermaßen korrigiert: 18 Kontrollpersonen (9 Männer, 9 Frauen), 21 reine Alkoholpatienten (10 Männer, 11 Frauen), 6 Polytoxikomane (3 Männer, 3 Frauen). In zukünftigen Studien sollten die verschiedenen Kollektive untereinander gleiche Fallzahlen aufweisen und jeweils mehr als 20 Versuchsteilnehmer beinhalten.

Die Überlegung dieser Studie war es, möglichst Alkoholpatienten ohne psychiatrische Begleiterkrankung zu untersuchen, um mögliche Auswirkungen komorbider Störungen auf das Testergebnis zu verhindern. Bereits sehr früh zeigte sich aber, dass es v.a. unter den weiblichen Patienten schwer möglich ist, Personen mit einer alleinigen Alkoholproblematik zu finden. Daher muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass die gefundenen Ergebnisse nicht allein in die Alkoholforschung mit einbezogen werden sollten. Es muss bedacht werden, dass die

herausgearbeiteten Ergebnisse möglicherweise auch in Zusammenhang mit den vorliegenden Begleiterkrankungen, wie etwa Depressionserkrankungen oder Angststörungen, stehen könnten. Ebenso könnte die dadurch nötig gewordene Medikation relevante Folgen für das Testergebnis gehabt haben. In zukünftigen Alkoholstudien sollte deshalb darauf geachtet werden, möglichst Patienten zu gewinnen, die neben ihrer Alkoholerkrankung keine weitere Störung aus dem psychiatrischen Formenkreis aufweisen und somit zum Untersuchungszeitpunkt keine psychiatrisch wirksame Medikation erhalten. Allerdings soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, wie schwer es tatsächlich ist, Patienten mit einer alleinigen Alkoholproblematik für eine entsprechende Studie zu gewinnen. So muss man ganz klar sagen, dass die geschilderten Begleiterkrankungen der klinischen Alltagssituation entsprechen und möglicherweise nur unter Berücksichtigung dieser komorbiden Erkrankungen eine repräsentative Gruppe von Alkoholpatienten untersucht werden kann.

Vorliegende Studie war am genannten Institut eine der ersten, die sich mit Veränderungen der P300 nach negativem Priming beschäftigte. Dabei ist kritisch anzumerken, dass bei der Programmierung des Paradigmas die Erfassung der Verhaltensdaten, insbesondere der Reaktionszeiten, nicht berücksichtigt wurde, was somit eine genauere Interpretation mancher Ergebnisse bzw. eine gewisse Absicherung gewonnener Daten unmöglich macht. In zukünftigen Studien sollte daher bei der Programmierung des verwendeten Paradigmas beispielsweise die Erfassung der Reaktionszeiten als wichtiger Punkt berücksichtigt werden.

Wie weiter oben bereits erwähnt, könnte sich in vorliegender Studie die Anzahl der verwendeten Stimuli im Nachhinein als problematisch erweisen, so dass in weiteren Studien wieder auf die ursprüngliche Anzahl von 16 visuellen Stimuli zurückgegriffen werden sollte, um möglicherweise mit negativem Priming interferierende Effekte zu verhindern.

Basierend auf vorliegender Studie könnte es sich zudem als interessant erweisen, den Zusammenhang von chronischem Nikotinkonsum und Veränderungen der P300 zu untersuchen, da Anokhin et al. im Jahr 2000 eine Studie veröffentlichten, in der

gezeigt werden konnte, dass aktuelle Raucher eine signifikant kleinere Amplitude der P300 aufweisen als Nichtraucher und auch ehemalige Raucher.

6

Zusammenfassung

Hintergrund: Von Zhang et al. (1997) konnte bereits gezeigt werden, dass sich beim visuellen Objekt-Priming Unterschiede in der Elektrophysiologie des Gehirns zwischen Alkoholpatienten und Kontrollpersonen finden. Mit ihrem Priming-Paradigma wurde das implizite Gedächtnis untersucht, welches die kognitive Leistungsfähigkeit reflektiert. Bereits 1996 entwickelten DeSchepper und Treisman ein Paradigma zu negativem Priming (NP), mit dem implizites Gedächtnis für neue, bedeutungslose Figuren untersucht werden kann. NP ist dadurch gekennzeichnet, dass ein Stimulus, der in einem Trial irrelevant war, im folgenden Trial zum relevanten Stimulus wird und dadurch die Verarbeitung erschwert wird. Basierend auf diesem Paradigma führten Ceballos et al. (2002) eine Studie zum NP mit Alkoholkranken und Kontrollpersonen durch. Während Kontrollpersonen nach NP eine erhöhte Amplitude und verlängerte Latenz der P3a zeigten, war dieses Muster bei Alkoholikern nicht zu finden, was von Ceballos et al. als Hinweis auf kognitive Ineffizienz bei Alkoholpatienten gesehen wurde. Insgesamt existieren bisher aber nur wenige Studien, die sich mit den elektrophysiologischen Unterschieden des Gehirns zwischen Alkoholpatienten und Kontrollen beschäftigen. Außerdem sind die bisher veröffentlichten Ergebnisse wenig kongruent.

Ziel: Mit der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich nach NP Unterschiede bezüglich der Amplitude und der Latenz der P300 zwischen reinen Alkoholikern, polytoxikomanen Alkoholikern und gesunden Kontrollpersonen zeigen. Dies wäre ein Hinweis auf die schädigende Auswirkung chronischen Alkoholkonsums auf gewisse Hirnfunktionen.

Methoden: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 21 reine Alkoholpatienten, 6 polytoxikomane Alkoholpatienten und 18 gesunde Kontrollen neurophysiologisch untersucht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung musste unter den Patienten eine

eventuell durchgeführte Behandlung mit Distraneurin abgeschlossen sein. Mit der Stimulationssoftware ERTS wurde ein Programm erstellt, mit dem ein NP Paradigma nach DeSchepper und Treisman präsentiert werden konnte. Es wurden paarweise zusammengehörende Bildschirme (= Trials) gezeigt, wobei der erste jeweils als Prime-Bildschirm und der zweite als Probe-Bildschirm bezeichnet wurde. Auf der linken Hälfte waren jeweils zwei überlagerte Figuren dargestellt (grüne Figur überlagert rote) und auf der rechten Hälfte eine gelbe. Der Proband hatte folgendermaßen zu reagieren: entsprach die grüne Figur der linken Seite der gelben auf der rechten Seite, sollte die rechte Shift-Taste gedrückt werden, unterschied sie sich dagegen von der gelben Figur auf der rechten Seite, sollte die linke Shift-Taste gedrückt werden. Die rote Figur war während der gesamten Untersuchung zu ignorieren und fungierte somit als Distraktor. Innerhalb von 5 Sekunden musste der Proband eine Entscheidung treffen und mit dem entsprechenden Tastendruck reagieren, ansonsten verschwand der Aufgabenbildschirm und galt als unbearbeitet. Negatives Priming hat dann stattgefunden, wenn die grüne Figur des Probe-Bildschirms identisch war mit der im Prime-Bildschirm zunächst unbeachteten roten Figur, d.h. wenn der zunächst irrelevante Stimulus relevant wurde. Insgesamt wurden von jeder Versuchsperson 240 Trials durchlaufen. Während dieser Zeit erfolgte die Ableitung eines 21-Kanal-EEGs. Die drei Diagnosegruppen wurden hinsichtlich der Latenz und Amplitude der P300 miteinander verglichen.

Ergebnisse: Kontrollpersonen zeigten in dieser Studie hypothesengemäß generell eine signifikant kürzere Latenz der P3a als beide Patientenkollektive. Für die Amplitude der P3a ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Elektrodenposition“. So war die Amplitudenhöhe an Fz insgesamt signifikant größer als an Cz und Pz. Für die P3a konnte weiterhin gezeigt werden, dass Frauen generell höhere P3a-Amplituden aufwiesen als Männer. Die bei Gesunden vermutete erhöhte Amplitude und verlängerte Latenz der P3a bei Aufgaben zum NP konnte nicht bestätigt werden.

Bezüglich der Amplitude der P3b ergaben sich weder signifikante Haupt- noch Interaktionseffekte, obwohl eine P3b-Amplitudenreduktion bei Alkoholpatienten in der Literatur teilweise als robustester Marker der Alkoholforschung bezeichnet wird. Polytoxikomane Patienten zeigten generell eine längere Latenzphase bis zum

Auftreten der P3b als Kontrollpersonen und auch reine Alkoholpatienten. Eine Abhängigkeit der P3b-Latenz von der Elektrodenposition und der Bedingung zeigte sich nur für die Gruppe der Kontrollpersonen. An Fz fand sich dabei für die Bedingung „Priming“ hypothesengemäß eine längere Latenz als für die Bedingung „no Priming“, während es sich an Pz genau gegenläufig verhielt (Latenz P3b no Priming > Priming). Im direkten Diagnosegruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Bedingung nur an Pz. Nur bei gesunden Frauen fanden sich bezüglich der P3b-Amplitude signifikante Unterschiede abhängig von der Elektrodenposition und der Bedingung: Für die Bedingung „Priming“ zeigten sich sowohl an Cz als auch an Pz signifikant kleinere Amplituden als für die Bedingung „no Priming“, was mit der aufgestellten Hypothese nicht übereinstimmt.

Schlussfolgerung: Die auf der Basis früherer Untersuchungen vermutete Auswirkung von chronischem Alkoholabusus auf die Elektrophysiologie des Gehirns kann mit vorliegenden Ergebnissen teilweise unterstützt werden, da die Latenz der P3a in beiden Patientenkollektiven generell verlängert war. Dies wird von einigen Autoren als Hinweis auf eine kognitive Ineffizienz bei Alkoholpatienten gesehen. Darüber hinaus konnte in vorliegender Arbeit gezeigt werden, dass reine Alkoholpatienten und Polytoxikomane bezüglich Veränderungen der P300 getrennt beurteilt werden müssen, da sich, wie bereits schon mehrmals in der aktuellen Literatur beschrieben, signifikante Unterschiede bezüglich Latenz und Amplitude zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigten. Ebenso scheinen bei Studien zur P300 Geschlechterunterschiede berücksichtigt werden zu müssen, da sich in vorliegender Studie bei den weiblichen Kontrollpersonen generell höhere P3a-Amplituden zeigten als bei Männern. Die Vermutung einer unterschiedlichen Vulnerabilität gegenüber der toxischen Wirkung von Alkohol zwischen weiblichen und männlichen Alkoholpatienten konnte dagegen durch ausbleibende signifikante Ergebnisse bezüglich der P300 nach negativem Priming nicht bestätigt werden. Durch die signifikant höhere Amplitude der P3a an Fz gegenüber Cz und Pz kann die Theorie einer prominenten frontocentralen Verteilung der P3a von Nieuwenhuis et al. (2005) unterstützt werden.

Literaturverzeichnis

Anokhin, A.P., Vedeniapin, A.B., Sirevaag, E.J., Bauer, L.O., O'Conner, S.J., Kupermann, S., Porjesz, R., Reich, T., Begleiter, H., Polich, J., Rohrbaugh, J.W. (2000). The P300 brain potential is reduced in smokers. *Psychopharmacology*, 149, 409-413.

Biggins, Ch.A., Mackay, S., Poole, N., Fein, G. (1995). Delayed P3a in abstinent elderly male chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 1032-1042.

Birbaumer N. (2005). In Birbaumer, N., Schmidt R.F., *Biologische Psychologie* (6. Auflage). Kapitel 20 und 21. Berlin: Springer Verlag.

Bondi, M.W., Drake, A.I., Grant, I. (1998). Verbal learning and memory in alcohol abusers and polysubstance abusers with concurrent alcohol abuse. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 319-328.

Bronisch, T., Wittchen, H.U. (1992). Lifetime and 6-month prevalence of abuse and dependence of alcohol in the Munich Follow-up Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241, 273-82.

Burns, L., Teeson, M. (2002). Alcohol use disorders comorbid with anxiety, depression and drug use disorders. Findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well Being. *Drug and Alcohol Dependence*, 68, 299-307.

Bühringer, G., Augustin, R., Bergmann, E., Bloomfield, K., Funk, W., Jung, B., Kraus, L., Merfert-Diete, C., Rumpf, H.-J., Simon, R., Töppich, J.. Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Bd. 128. Baden-Baden: Nomos 2000

Bühringer, G. (2006). Germany, alcohol and alcohol policy. Oscillating between contemplation, action and relapse. *Addiction* 101, 477-480.

Ceballos, N.A., Nixon, S.J., Tivis, R. (2002). Substance-abuse related P300 differences in response to an implicit memory task. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 157-164.

Cohen, H.L., Chorlian, D.B., Begleiter, H., Porjesz, B. (2002). Alcohol-related ERP changes recorded from different modalities: a topographic analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 303-317.

Collet, W. (1986). Ereignis-korrelierte Potentiale – Probleme ihrer Erfassung und der Analyse ihrer Komponenten. Frankfurt am Main-Bern-New York: Peter Lang.

Coull, J.T., Nobre, A.C., Frith, C.D. (2001). The noradrenergic alpha 2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cerebral Cortex*, 11, 73-84.

Dawson, D.A. (1996). Gender difference in the probability of alcohol treatment. *Journal of Substance Abuse*, 8, 211-225.

Deldin, P.J., Duncan, C.C., Miller G.A. (1994). Season, gender and P300. *Biological Psychology*, 39, 15-28.

DeSchrepper, B., Treisman, A. (1996). Visual memory for novel shapes: implicit coding without attention. *Journal of Experimental Psychology*, 22, 27-47.

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) e.V.. Jahrbuch Sucht 2005, Neuland Verlagsgesellschaft mbH, Geesthacht

DiFranza, J.K., Guerrera, M.P. (1990). Alcoholism and smoking. *Journal of Studies on Alcohol*, 51: 130-135.

Donchin, E. (1981). Surprise !...surprise ! *Psychophysiology* 18, 493-513.

Fallgatter, A.J., Mueller, T.J., Strik, W.K. (1999). Age-related changes in the brain electrical correlates of response control. *Clinical Neurophysiology*, 110(5): 833-8.

Fein, G., Chang, M. (2006). Visual P300s in long-term abstinent chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 2000-2007.

Fichter, M.M., Narrow, W.E., Roper, M.T., Rehm, J., Elton, M., Rae, D.S., Locke, B.Z., Regier, D.A. (1996). Prevalence of mental illness in Germany and the United States. Comparison of the Upper Bavarian Study and the Epidemiologic Catchment Area Program. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1996 Oct; 184:598-606.

Frezza, M., Di Padova, C., Pozzato, G., (1990). High blood alcohol levels in women, the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New England Journal of Medicine* 322, 95-99.

Grant, B.F., Stinson, F.S., Dawson, D.A., Chou, S.P., Dufour, M.C., Compton, W., et al. (2004). Prevalence and co-occurrence of the substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, 61, 807-816.

Guthkelch, A.N., Bursick, D., Sclabassi, R.J. (1987). The relationship of the latency of the visual P100 wave to gender and head size. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology* 15, 883-899.

Harper, C.G., Kril, J.J., 1990: Neuropathology of alcoholism. *Alcohol* 25, 207-216.

Holguin, S.R., Porjesz, B., Chorlian, D.B., Polich, J., Begleiter, H. (1999). Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 582-589.

Jacoby, L.L., Witherspoon, D. (1982). Remembering without awareness. *Canadian Journal of Psychology*, 36, 300-324.

Johnson, M.K., Hasher, L. (1987). Human Learning and Memory. *Annual Review of Psychology* 38, 631-668.

Kandel, E.R. (2000). Learning and Memory. In Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M, *Principles of Neural Science* (4. Auflage). New York: Elsevier.

Kathmann, N., Bogdahn, B., Endrass, T. (2005). Event-related brain potential variations during location and identity negative priming. *Neuroscience Letters*, 394, 53-56.

Kraus L, Augustin R (2001): Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. *Sucht* 2001; 47 (Sonderheft 1).

Küfner, H., Kraus, L.. Serie: Alkoholismus-Epidemiologische und ökonomische Aspekte des Alkoholismus, *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99(14): A-936 / B-782 / C-729.

Lawton-Craddock, A.L., Nixon, S.J., Tivis, R. (2003). Cognitive efficiency in stimulant abusers with and without alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 457-464.

Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B. (1987). A brief tutorial on the implications of volume conduction for the interpretation of the EEG. *Journal of Psychophysiology*, 1, 81-89.

Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundle, G., Nacovics, H., Diehl, A. (2005). Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: Are women more vulnerable? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 896-901.

Medina, K.L., Shear, P.K., Schafer, J. (2006). Memory functioning in polysubstance dependent women. *Drug and Alcohol Dependence*, 84, 248-255.

Morita, Y., Morita, K., Yamamoto, M., Waseda, Y., Maeda, H. (2001). Effects of facial affect recognition on the auditory P300 in healthy subjects. *Neuroscience Research*, 41, 89-95.

Nieuwenhuis, S., Cohen, D.J., Aston-Jones, G. (2005). Decision making, the P3, and the locus-coeruleus-norepinephrin system. *Psychological Bulletin*, 131, 510-532.

Nixon, S.J., Bowlby, D.C. (1996). Evidence of alcohol-related efficiency deficits in an episodic learning task. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20, 21-24.

Oliver-Rodriguez, J., Guan, Z., Johnston, V.S. (1999). Gender differences in late positive components evoked by human faces. *Psychophysiology*, 36, 176-185.

Petry, N.M. (2001). A behavioural economic analysis of polydrug abuse in alcoholics: asymmetrical substitution of alcohol and cocaine. *Drug and Alcohol*, 62, 31-39.

Piazza, N.J., Vrbka, J.L., Yeager, R.D. (1989). Telescoping of alcoholism in women alcoholics. *International Journal of the Addiction*, 24, 19-28.

Poeck, K., Hacke, W. (2001). *Neurologie* (11. Auflage). Berlin: Springer Verlag.

Polich, J., Criado, J.R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172-185.

Prescott, C.A., Aggen, S.H., Kendler, K.S. (1999). Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23, 1136-1144.

Regier, D.A., Farmer, M., Rae, D., Locke, B., Keith, S., Judd, L., Goodwin, F. (1990). Comorbidity of mental disorder with alcohol and other drug abuse. *Journal of the American Medical Association*. 264, 2511-2518.

Roalf, D., Lowery N., Turetsky, D.I. (2006). Behavioral and physiological findings of gender differences in global-local visual processing. *Brain and Cognition* 60(1):32-42.

Schacter, D.L., Chiu, P.C.-Y., Ochsner, K.N. (1993). Implicit memory: A selective review. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 159-182.

Schuckit, M.A., Tipp, J.E., Bucholz, K.K., Nurnberger, J. I., Hesselbrock, V.M. (1997). The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction* 92, 1289-1304.

Seifert, J. (2005). *Ereigniskorrelierte EEG-Aktivität* (1. Auflage). Dustri-Verlag.

Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.

Steffensen, S.C., Ohran, A.J., Shipp D.N., Hales, K., Stobbs, S.H., Fleming, D.E. (2008). Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Research* 48, 917-925.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E.R. (1965). Evoked potential correlates on stimulus uncertainty. *Science*, 26; 150 (700): 1187-8.

Taylor, J.L., Dolhert, N., Friedmann, L. (1996). Alcohol elimination and simulator performance of male and female aviators. *Aviation Space and Environmental Medicine* 67, 407-413.

Tölle, R., Batra, A., Buchkremer, G. (2001). Beziehung von Alkoholismus, Drogen- und Tabakkonsum. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98 (40): A-2590 / B-2211 / C-2075.

Van der Stelt, O., Geesken, R., Gunning, W.B., Snel, J., Kok, A. (1998). P3 scalp topography to target and novel stimuli in children of alcoholics. *Alcohol* 15, 119-136.

Yamamoto, M., Morita, K., Tomita, Y., Tsuji, K., Kawamura, K., Maeda, H. (2000). Effect of facial affect stimuli on auditory and visual P300 in healthy subjects. *The Kurume Medical Journal*, 47, 285-290.

Zhang, X.L., Begleiter, H., Porijesz, B. (1997). Do chronic alcoholics have intact implicit memory? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103, 475-473.

Anhang

8.1 Elektrodenplatzierung nach dem internationalen 10-20 System

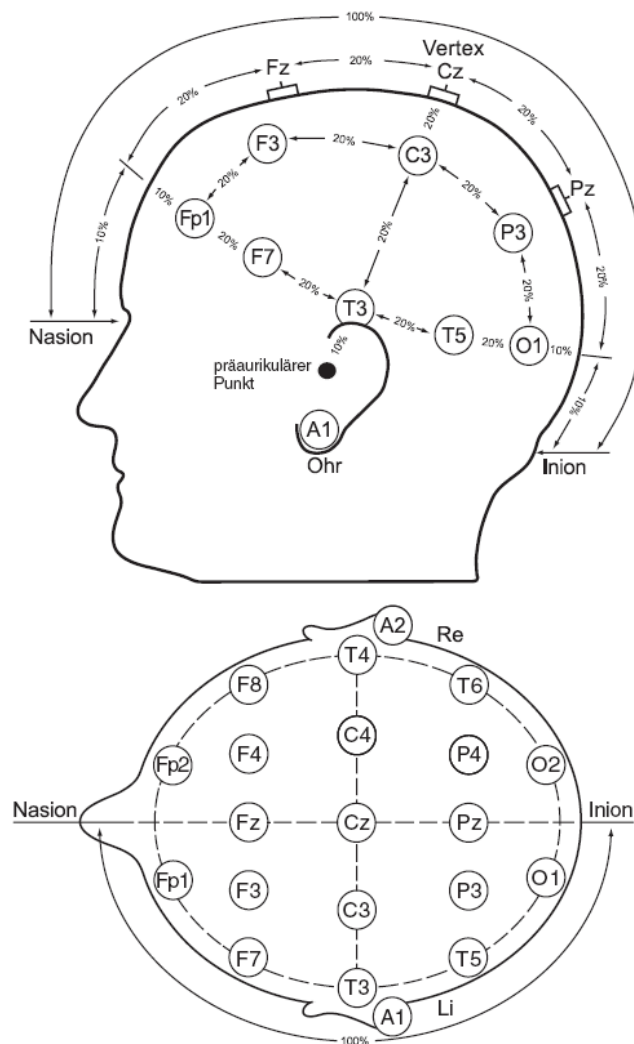


Abbildung A-1: Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System (www.schreiber-tholen.de)

Fp = frontopolar c = central o = occipital

F = frontal t = temporal a = auricular

8.2 Aufgabentext auf dem Bildschirm vor dem Versuchsbeginn

Sie werden gleich eine Reihe von verschiedenen Figuren auf dem Bildschirm sehen.

Auf der linken Bildschirmhälfte sehen sie eine rote Figur, die von einer grünen Figur überlagert wird. Auf der rechten Bildschirmhälfte erscheint dagegen nur eine gelbe Figur.

Sie sollen nun immer dann die RECHTE Stift-Taste drücken, wenn die grüne Figur der linken Seite der gelben Figur auf der rechten Seite entspricht.

Entspricht dagegen die grüne Figur NICHT der gelben, sollen sie die LINKE Stift-Taste drücken

Zum Starten beliebige Taste drücken!

8.3 Beispiel-Trial zur Erläuterung vor dem Versuchsablauf

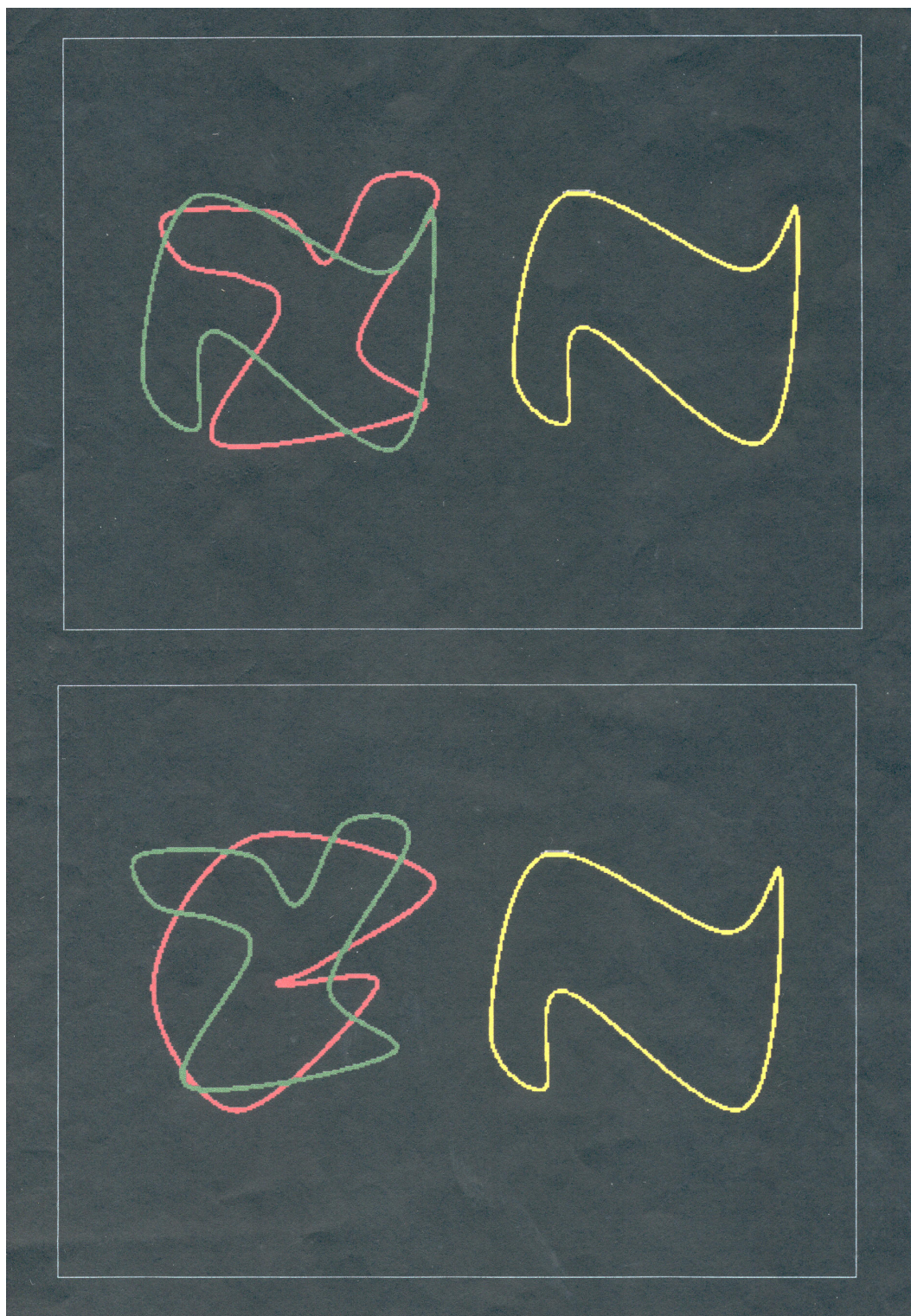


Abbildung A-2: Beispieltrial

8.4 Abbildung der visuellen Stimuli

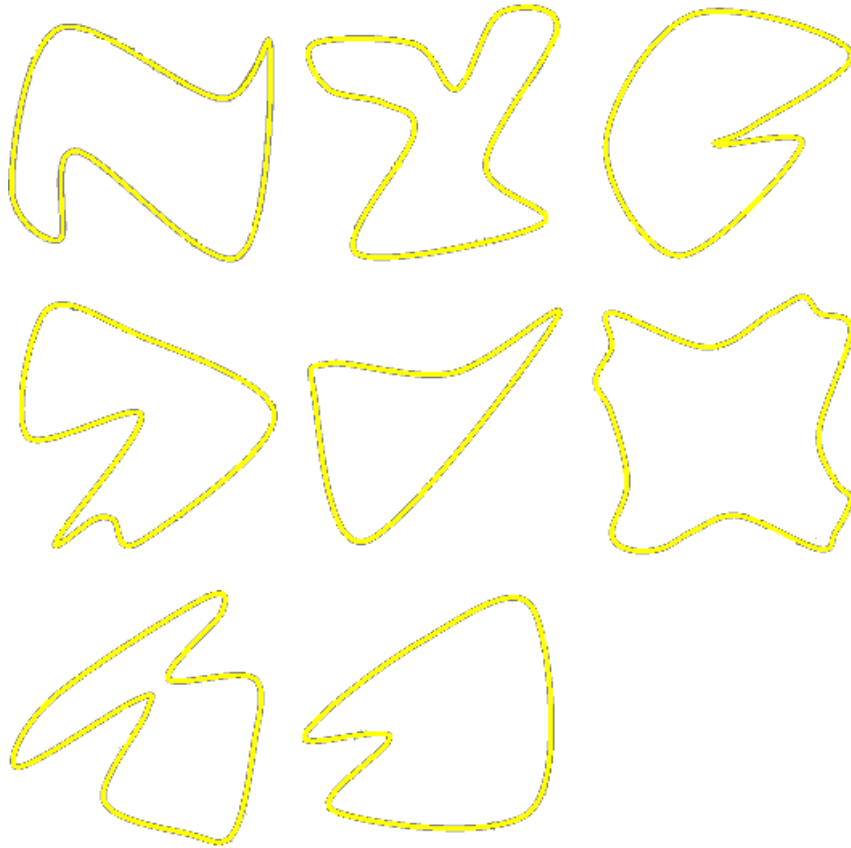


Abbildung A-3: Die in der Studie verwendeten acht visuellen Stimuli

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Deckert, Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit an seiner Klinik.

Großer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Fallgatter für die freundliche Überlassung des Themas sowie die kontinuierliche, engagierte Betreuung.

Besonderer Dank geht an Frau M. Richter und Frau Dr. Dipl.-Psych. Ehlis für die Hilfestellung beim Erlernen der notwendigen praktischen Fähigkeiten, für ihre Betreuung und die wissenschaftliche Diskussion.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. B. Warrings für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten bedanken.

Meinen Freunden und meiner Familie danke ich für die stetige Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Andrea Wätzig
Adresse	Brühlstr. 13 70563 Stuttgart Deutschland
Geburtsort	Eichstätt
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1989-1993	Grundschule Eckersdorf
1993-2002	Markgräfin-Wilhelmine-Gymnasium Bayreuth

Schulabschluss

2002	Abitur
------	--------

Studium

10/2002	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians- Universität in Würzburg
09/2004	Physikum (1,6)
08/2007-07/2008	Praktisches Jahr
11/2008	Staatsexamen nach neuer Weiterbildungsordnung (2,0)

Ärztliche Tätigkeit

seit 03/2009	Assistenzärztin in der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin der Robert Bosch GmbH Stuttgart
--------------	--

Stuttgart, September 2010

Andrea Wätzig