

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. H. Beckmann

**Elektrophysiologische Hinweise auf Zusammenhänge zwischen zentraler  
serotonerger Signalübertragung und Persönlichkeitsmerkmalen bei  
Alkoholikern unter besonderer Berücksichtigung topographischer  
Analysemethoden**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

Vorgelegt von

Georg Maximilian Sonnek  
aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Fallgatter

Koreferent: Prof. Dr. med. J. Böning

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2004

Der Promovend ist Arzt

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	1
2 Theorie und Methodik .....	3
2.1 Theoretische Grundlagen von Messung und Auswertung .....	3
2.1.1 Elektrische Aktivität des Gehirns, EEG und ereigniskorrelierte Potentiale .....	3
2.1.2 Topographische Analyse des EEG .....	6
2.1.2.1 Deskriptoren in hirnelektrischen Karten .....	6
2.1.2.1.1 Global Field Power (GFP) und Amplitude .....	7
2.1.2.1.2 Extrema und Centroide .....	8
2.1.3 Hirnelektrische Mikrozustände und Segmentation .....	8
2.2 Evozierte Potentiale werden neurochemisch beeinflusst .....	10
2.2.1 Verwendung evozierter Potentiale für Diagnose und Prognose .....	10
2.2.1.1 Zusammenhänge zwischen evozierten Potentialen und Neurochemie .....	10
2.2.1.2 Anatomische Strukturen als Generatoren von ERPs .....	11
2.2.1.3 Neurochemische Einflüsse auf die Entstehung von ERPs .....	13
2.2.1.3.1 Cholinerges System .....	14
2.2.1.3.2 Noradrenerges System .....	15
2.2.1.3.3 Dopaminerges System .....	16
2.2.1.3.4 Serotonerges System .....	16
2.2.2 Neurochemische Korrelate des Alkoholismus .....	17
2.2.3 Evozierte Potentiale und Alkoholismus .....	19
2.2.3.1 Die P300 – ein kurzer Diskurs .....	19
2.2.3.2 Die N1P2 - Komponente .....	21
2.3 Persönlichkeitsmerkmale .....	22
2.4 Versuchsteilnehmer .....	23
2.5 Versuchsaufbau und zeitlicher Ablauf .....	24
2.6 Versuchsverlauf .....	24
2.7 Datenaufzeichnung .....	25
2.7.1 Datenaufzeichnung und Datenstruktur .....	25
2.8 Prinzipien der Datenanalyse .....	30
2.8.1 Verarbeitung der erhobenen Daten .....	30
2.8.2 Ergebnisse der Datenanalyse .....	26
2.8.3 Statistik .....	31
3 Darstellung der Ergebnisse .....	28

3.1 Versuchspersonen und Datenanalyse.....	28
3.1.1 Versuchspersonen .....	28
3.1.2 Datenanalyse .....	28
3.2 Die Daten der elektrophysiologischen Untersuchung.....	30
3.2.1 Cz–Amplitude und GFP–Wert.....	30
3.2.2 Beziehung zwischen Cz–Amplitude und GFP.....	30
3.2.3 Cz–Amplitude .....	32
3.2.4 GFP–Werte.....	32
3.2.5 Einfluss der Zeit auf Cz–Amplitude und GFP.....	36
3.2.6 Latenzen .....	38
3.2.6.1 Latenz von N1 und P2 an der Elektrode Cz.....	38
3.2.6.2 Latenz der GFP .....	38
3.2.7 Centroide .....	40
3.3 Persönlichkeitsmerkmale .....	43
3.4 Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und elektro- physiologischen Daten .....	44
4 Diskussion .....	48
4.1 Methodenkritik.....	48
4.1.1 Versuchsdurchführung und Studiendesign .....	48
4.1.2 Datenauswertung und Statistik.....	49
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	49
4.2.1 Intensitätsabhängigkeit ist ein Hinweis auf die zentrale serotonerge Aktivität.....	49
4.2.1.1 Cz–Amplitude .....	53
4.2.1.2 GFP.....	53
4.2.1.3 Latenzen .....	55
4.2.1.4 Centroide .....	57
4.3 Verschiedene Einwände .....	58
4.4 Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte.....	59
5 Verzeichnis der verwendeten Literatur: .....	60

## 1 Einleitung

Eine Reihe von Fakten deuten darauf hin, dass das serotonerge Neurotransmitter-System in der Neuropsychobiologie der Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielt. Eine Untergruppe alkoholkranker Patienten scheint an einer zentralen serotonergen Unterfunktion zu leiden (Banki, 1981; Tollefson 1989). Dem entsprechen zahlreiche tierexperimentelle Studien, die gezeigt haben, dass alkoholabhängige Ratten im Vergleich zu normalen Tieren durch verminderte Serotonin-Konzentrationen in bestimmten Hirnarealen gekennzeichnet sind (McBride et al., 1995).

Darüber hinaus scheint auch das Persönlichkeitsmerkmal „Harm Avoidance“ (HA), das mit der serotonergen Informationsübertragung in enger Beziehung steht (Peirson et al., 1999), in der neurobiologischen Basis des Alkoholismus eine Rolle zu spielen. Niedrige Werte von HA scheinen mit dem Risiko des Alkoholmissbrauchs und der Rückfälligkeit (Schmidt et al., 1994) verknüpft zu sein.

Da eine direkte und aussagekräftige Messung der zentralen serotonergen Signalübermittlung am lebenden Menschen sehr schwierig zu bewerkstelligen ist, sind indirekte Methoden wie z.B. die elektrophysiologische Bestimmung evozierter hirnelektrischer Aktivität in den Mittelpunkt des Interesses geraten. Basierend auf dem Konzept vom Augmenting/Reducing, (also Verstärkung/Abschwächung) (Buchsbaum and Silverman 1968; von Knorring et al., 1978) wurde die Intensitätsabhängigkeit vor allem akustisch evozierter Potentiale als ein Ausdruck der zentralen serotonergen Neurotransmission als auch von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen postuliert (Hegerl and Juckel, 1993).

Bei diesem elektrophysiologischen Paradigma werden Versuchspersonen einer Serie von akustischen Stimuli ausgesetzt, die in ihrer Intensität variieren. Im allgemeinen lösen Stimuli höherer Intensität dabei stärkere elektrophysiologische Antworten im Bereich von 80-250 ms nach dem Stimulus aus, also ein „Augmenting“. Das Ausmaß dieser Antwort-Verstärkung konnte in Beziehung gesetzt werden zur Stärke der zentralen serotonergen Aktivität (besonders im primären und sekundären akustischen Kortex), wobei eine hohe Intensitätsabhängigkeit für eine niedrige serotonerge Signalübertragung spricht (Hegerl und Juckel, 1993; von Knorring und Perris, 1981).

In allen vorgenannten Arbeiten wurde stets auf elektrophysiologische Messungen an nur einer oder sehr wenigen Elektroden zurückgegriffen. Die vorliegende Arbeit möchte nun auch einige neuere elektrophysiologische Parameter auf ihre Bedeutung im oben beschriebenen Beziehungsgebäude hin überprüfen. Aufbauend auf Arbeiten von Lehmann und Skrandies (1980) bzw. Lehmann (1987) kommt hier die topographische Analyse des EEG zur Anwendung.

Parameter wie die Global Field Power (GFP; Lehmann und Skrandies, 1980) und die Centroidlokalisation (Lehmann, 1988) konnten in den letzten Jahren etabliert werden und gewinnen – auch dank zunehmender technischer Verfeinerung - neben den bildgebenden Verfahren immer mehr Bedeutung für das Verständnis zentralnervöser physiologisch-pathologischer Vorgänge (z.B. Strik et al., 1997; Heidrich und Strik, 1997) und den daraus folgenden Auswirkungen auf Krankheitsbilder, Persönlichkeit und Therapieoptionen (z.B. Hegerl und Juckel, 1993; Juckel et al., 1994; Fallgatter et al., 1998).

Ziel dieser Untersuchung war es also, herauszufinden, ob die serotonerge Signalübertragung alkoholkranker Patienten, die sich im Persönlichkeitsmerkmal HA widerspiegelt, auch im Parameter der Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale reflektiert wird. Besonderes Augenmerk soll darauf gelegt werden, ob ein solcher Zusammenhang auch mit den Mitteln der topographischen Analyse festgestellt werden kann. Auf der Literatur (z.B. Peierson et al., 1999) basierend wurde die Hypothese aufgestellt, dass HA bei alkoholkranken Patienten mit der Intensitätsabhängigkeit einer N1P2 – Komponente in akustisch evozierten Potentialen korreliert.

Im Folgenden sollen zunächst die Entwicklung vom EEG hin zur topographischen Analyse sowie die grundsätzlichen Zusammenhänge zwischen EEG und Neurotransmittern bzw. Persönlichkeitsmerkmalen umfänglich theoretisch erläutert werden.

## 2 Theorie und Methodik

### 2.1 Theoretische Grundlagen der EEG-Ableitung und -Auswertung

Selbstverständlich kann eine Arbeit, die das nicht eigentlich zum Thema hat, keinen umfassenden Einblick geben in die Methoden und Möglichkeiten der EEG-Ableitung und - Interpretation. Dennoch soll das folgende Kapitel eine hoffentlich einfache und übersichtliche Darstellung bieten über die hier verwendeten Parameter, ihre Berechnung und ihre Bedeutung sowie den Einfluss neurochemischer Vorgänge auf diese Messgrößen. Ein Anspruch auf Vollständigkeit dieser Darstellung besteht allerdings in keiner Weise, zur Beantwortung weitergehender Fragen sei schon jetzt auf die angegebene Literatur verwiesen.

Die Möglichkeit, elektrische Hirnaktivitäten des Menschen zu registrieren, wurde von Hans Berger entdeckt, der zwischen 1929 und 1938 die Grundlagen für die Anwendungen des Elektroenzephalogramms (EEG) schuf. Neben zahlreichen Verfeinerungen der ursprünglichen EEG-Ableitung entstanden gerade in den letzten fünfzehn Jahren neue, technisch wesentlich komplexere Möglichkeiten, um die Aktivität des Gehirns darzustellen und nach Möglichkeit auch zu quantifizieren. Als Beispiele genannt seien die Computertomographie auf der Basis von Röntgenstrahlen als auch die Magnetresonanz- und die Positronen - Emissions - Tomographie, die sich magnetische bzw. radioaktive Eigenschaften von Atomen zu Nutze machen und damit *potentiell* in der Lage sind, eine sehr hohe Bildauflösung zu erreichen. (Schmidt, 1993). Allerdings sind diese Verfahren mit hohem technischen und finanziellen Aufwand verbunden, daher bei weitem nicht überall durchführbar und auch wegen ihrer langen Vorlauf- und Aufnahmezeiten bisher nicht im Stande, eine präzise *zeitliche* Auflösung der beobachteten Hirnprozesse zu liefern; diese Möglichkeit bleibt allein dem EEG vorbehalten, das zudem als einzige Methode direkt elektrische neuronale Aktivität und nicht sekundäre metabolische Veränderungen misst.

#### 2.1.1 Elektrische Aktivität des Gehirns, EEG und ereigniskorrelierte Potentiale

Basis aller Funktionen des menschlichen Gehirns ist eine äußerst komplexe Vernetzung einer enormen Anzahl von Zellen, die durch biochemische und vor allem durch elektrische Signal-

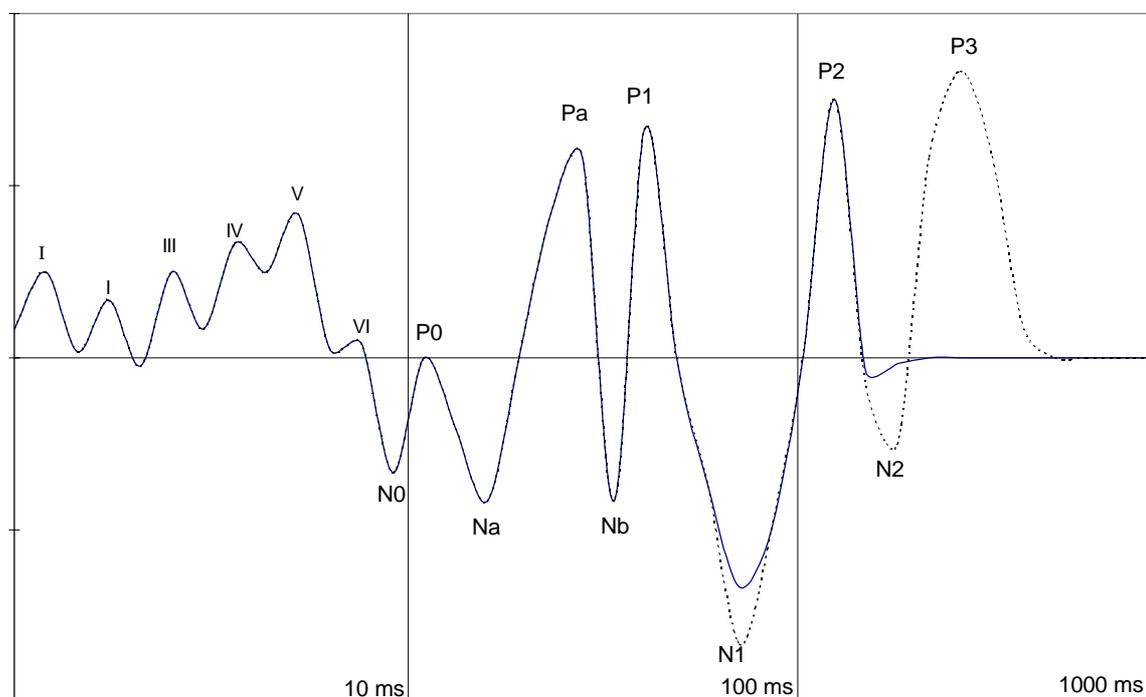
übertragung aufeinander Einfluss nehmen können. Man unterscheidet dabei vier verschiedene elektrische Potentiale: Ruhepotential, Aktionspotential, außerdem exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale (Strik, 1993). Diese Potentiale an sich sind zu klein, um mit nicht-invasiven Techniken an der Schädeloberfläche gemessen werden zu können. Jede im EEG abbildbare elektrische Aktivität muss also als Summe der Aktivität einer größeren, gleichzeitig aktiven Neuronenpopulation betrachtet werden, die ein bestimmtes elektrisches Feld erzeugt (Lehmann and Skrandies, 1980). Man kann annehmen, dass alle dabei messbaren Vorgänge, auch die später noch besprochenen „Ereignis-korrelierten Potentiale“ (EKPs), Resultat der Summe der relativ langsamen postsynaptischen Potentiale von Dendriten und Zellkörpern sind (Strik, 1993; Mitzdorf, 1994). Da die somatischen, motorischen und kognitiven Prozesse im Gehirn (im Vergleich zu moderner Elektronik, die im Nanosekundenbereich arbeiten kann) verhältnismäßig langsam ablaufen, ist es für das Verständnis dieser Prozesse wichtig, die räumliche Konfiguration synchron aktiver Neuronen und die Veränderung dieser Konfiguration in der Zeit beobachten zu können. Diese Echtzeitbeobachtung bei gleichzeitig zumindest zufriedenstellender räumlicher Auflösung kann ein EEG leisten.

Ein EEG stellt im wesentlichen eine Ableitung kontinuierlicher Potentialschwankungen an definierten Punkten der Schädeloberfläche dar und liefert damit ein sehr präzises Abbild dieser Schwankungen im Neokortex. Allerdings bedingt der elektrische Widerstand des Gewebes zwischen Hirnoberfläche und Elektroden eine beträchtliche Abschwächung der Amplitude und eine geringfügige Verringerung der Frequenz (Schmidt, 1993). Neben der Auswertung des abgeleiteten EEGs an sich ist es mit Rechnerunterstützung auch möglich, aus den gewonnenen Daten eine Aussage über das hirnelektrische Feld und seine wichtigsten Charakteristika zu extrahieren (Lehmann and Skrandies, 1980). Allerdings gilt es dabei, mehrere Probleme zu beachten: die Messung an der Schädeloberfläche kann der vielfältigen, in die Tiefe reichenden Faltung des Gehirns nur unzureichend gerecht werden (Mitzdorf, 1994); ebenso können sich nebeneinander gelegene neuronale Generatoren durch gegenläufig polarisierte Felder für die Beobachtung neutralisieren. Außerdem erfordert die Datenaufzeichnung, die kontinuierlich und an möglichst vielen Messpunkten erfolgen muss, eine enorme Speicherkapazität der Messapparatur und effektive Verfahren zur anschließenden Datenreduktion (Lehmann and Skrandies, 1980).

Ebendort wird auch auf den Umstand hingewiesen, dass es für das Verständnis der Hirnfunktion elementar ist, nicht nur ein Ruhe-EEG, sondern auch die räumliche und zeitliche Struktur der neuronalen Aktivität bei Bearbeitung eines bestimmten, vordefinierten Stimulus zu beobachten und daraus Rückschlüsse auf die Informationsverarbeitung des Gehirns und die dar-

in involvierten Strukturen ziehen zu können. Für solche Untersuchungen besonders geeignet sind die sog. ereignis-korrelierten Potentiale (EKP; engl.: event-related potentials, ERP). Sie treten als Potentialveränderungen nach psychologischen, motorischen und sensorischen Ereignissen auf, haben in der Regel nur eine kleine Amplitude und müssen deshalb mit Summationsmethoden sichtbar gemacht werden (Schmidt, 1993). Antworten auf die Reizung sensorischer Strukturen werden als evozierte Potentiale (EP) bezeichnet, besondere Formen davon sind die akustisch (AEP) und visuell (VEP) evozierten Potentiale, die in dieser Arbeit betrachtet werden sollen.

Abbildung 1.1 zeigt schematisch den Verlauf eines akustisch evozierten Potentials. Dabei können mehrere Subkomponenten unterschieden werden: Die Gipfel (engl. Peaks) I - VI entstehen im Zuge des Informationsflusses vom Nervus auricularis zum Corpus geniculatum laterale. Die Generatoren dieser Gipfel liegen weit von den Ableitungsorten entfernt und werden daher „far field potentials“ genannt. Die mit N (negativ) und P (positiv) bezeichneten Gipfel bis P2 repräsentieren wahrscheinlich Aktivität aus den Thalamuskernen und dem akustischen Kortex (Schmidt, 1993). Diese Komponenten werden auch als *exogene* oder *stimulus-korrelierte* Potentiale bezeichnet, die nach der Präsentation eines Stimulus unbedingt auftreten.



**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung eines akustisch evozierten Potentials; die durchgehende Linie stellt die Reaktion auf einen einfachen Stimulus dar, die gepunktete Linie zeigt die kognitive Verarbeitung bei Diskriminations-Aufgaben mit verschiedenen Stimuli (nach Olbrich, 1987)

Bei den Wellen N2 und P3 (auch: P300) hingegen handelt es sich um die sogenannten *endogenen* Komponenten, für deren Auftreten psychologisch fassbare Faktoren ausschlaggebend sind, sie spiegeln einen kognitiven Verarbeitungsprozess im Neokortex wider. Vermutlich kommt Hippocampus und Amygdaleum bei der Generierung der P3 eine zentrale Rolle zu (Olbrich, 1987). Die Konfiguration all dieser Potentiale ist verschieden, abhängig davon, welches sensorische System stimuliert wurde. Allerdings reflektiert ihr raum-zeitliches Generatormuster nur den Prozess der Informationsverarbeitung, nicht aber die spezifische Information, die verarbeitet wird. Der Ablauf dieses Generatormusters scheint intraindividuell relativ stabil und stark beeinflusst von unspezifischen, generellen Zuständen des ZNS (z.B. Erkrankung, pharmakologisch-toxische Beeinflussung). Auch die Leitfähigkeit des Zellverbandes an sich sowie modulatorische Effekte von Neurotransmittern scheinen ERPs zu beeinflussen (Mitzdorf, 1994).

## 2.1.2 Topographische Analyse des EEG

Bisher konnte gezeigt werden, dass höhere Hirnfunktionen verstanden werden müssen als das Zusammenspiel räumlich unter Umständen weit verteilter neuronaler Strukturen; die elektrischen Aktivationsmuster dieser Strukturen und die dadurch erzeugten hirnelektrischen Felder, die ein Abbild des informationsverarbeitenden Prozesses sind, verändern sich in Sekundenbruchteilen. Diese kurzen Epochen sind untersuchbar mit evozierten Potentialen; es bedarf dabei allerdings der Mittelung aus vielen EEG-Epochen (Strik, 1993).

Seit Ende der 70er Jahre haben vor allem Lehmann und Mitarbeiter Verfahren entwickelt, um die Daten aufgezeichneter EEG-Ableitungen sinnvoll zu reduzieren und Parameter zu extrahieren, die eine Darstellung hirnelektrischer Kartenlandschaften erlauben. In diesen Karten kann die räumliche Verteilung des elektrischen Feldes durch Farbcodes oder durch interpolierte Isopotentiallinien dargestellt werden, eine Reihe von definierten berechenbaren Deskriptoren gibt quantitativ Auskunft über das Feld und seine Veränderungen im Verlauf der Zeit (Lehmann and Skrandies, 1980; Lehmann, 1987).

### 2.1.2.1 Deskriptoren in hirnelektrischen Karten

Grundlage aller Auswertungen ist, wie bereits erwähnt, die sinnvolle Reduktion der enormen Datenmengen auf einige wenige aussagekräftige Parameter, um später mit diesen statistische

Analysen durchführen zu können. Diese Reduktionsmethode wird später noch am konkreten Beispiel demonstriert werden (s. u.). Weiterhin bleibt bei jeder Art von EEG, gleichgültig, wie viele Kanäle verwendet werden, die Messung immer auf einzelne Punkte an der Schädeloberfläche beschränkt. Durch Interpolation der Messwerte und Erzeugung von Isopotentiallinien kann eine komplette Kartenlandschaft erzeugt werden (Strik, 1993).

Ein weiteres Problem stellt die Referenz der Messung dar. Je nach dem, welche Elektrode zum Messzeitpunkt als Referenzelektrode gewählt wird, ändert sich die Gestalt der gemessenen Potentiale an den anderen Elektroden. Dabei verändert sich natürlich nicht der abgebildete elektrische Prozess an sich, aber mit jeder Änderung der Referenz verändert sich auch der „Blickwinkel“ der Untersuchung (Lehmann und Skrandies, 1980). Um diese Irritation zu eliminieren schuf Lehmann 1987 den Begriff der „Referenz-Unabhängigkeit“ mit Hilfe der Average Reference. Dabei wird für jeden Zeitpunkt  $t$  zunächst das absolute Potential jeder Elektrode bestimmt, diese Potentiale werden summiert und die Summe schließlich durch die Anzahl der Elektroden dividiert. Dieser Wert wird dann von der Voltage jeder einzelnen Elektrode zum Messzeitpunkt  $t$  subtrahiert. Die so gewonnenen, nunmehr referenz-unabhängigen Daten können zur Bestimmung der Deskriptoren des Feldes verwendet werden.

#### 2.1.2.1.1 Global Field Power und Amplitude

Die im Anschluss an einen Stimulus auftretenden elektrischen Felder können als Kenngröße der auftretenden Hirnaktivität interpretiert werden; starke Felder lassen auch auf eine starke Verarbeitungs-Aktivität in bestimmten Hirnarealen schließen. Die Messung und Aufzeichnung erfolgt im EEG ohne relevante Zeitverzögerung (Lehmann und Skrandies, 1980). Felder hoher Feldstärke wechseln sich dabei ab mit schwachen Feldern. Als Parameter für die Stärke eines solchen Feldes eignet sich die Global Field Power (GFP), eine Voltage, die sich aus allen möglichen Potentialdifferenzen zwischen allen möglichen Kombinationen zweier Elektroden berechnet (Formel in Lehmann, 1980; Strik, 1993). Analog zur GFP berechnet sich die Amplitude als die Differenz zwischen Minimum und Maximum aller zum Zeitpunkt  $t$  registrierten referenz-unabhängigen Potentiale an allen Elektroden; Amplitude und GFP nehmen somit zwar stets unterschiedliche Zahlenwerte an, zeigen aber letzten Endes nur zwei verschiedene Aspekte des beobachteten Prozesses.

Weitere wichtige Größe ist die Latenz der GFP. Lehmann und Skrandies definieren Latenz als die seit dem Stimulus verstrichene Zeit bis zum Auftreten eines Feldes mit maximaler GFP.

Dieser Zeitpunkt maximaler Feldstärke eignet sich am besten zur Berechnung der topographischen Deskriptoren, die im Augenblick maximaler GFP ihre maximale Ausprägung erreichen.

#### 2.1.2.1.2 Extrema und Centroide

Jede typische Kartenlandschaft besteht aus Gradienten um zwei relativ weit voneinander entfernt liegende maximale und minimale Messwerte. Diese Extrema sind für die meisten Karten repräsentative Deskriptoren der Feldkonfiguration. Die Bestimmung der Extrema-Deskriptoren besteht in der referenz-unabhängigen Identifizierung des höchsten und des niedrigsten Wertes im gesamten Elektrodengitter. Die Positionen dieser Elektroden werden dabei mit ganzzahligen x- und y-Koordinaten beschrieben. Diese Deskriptoren sind allerdings an bestimmte vordefinierte Punkte (die Elektrodenpositionen) gebunden und enthalten keine Information über ihre Ausdehnung. Deshalb werden als weitere Deskriptoren die sog. Centroide bestimmt. Dabei handelt es sich um die mittlere Lokalisation aller positiven bzw. aller negativen Messwerte einer Karte zu einem Zeitpunkt  $t$  gegen die Average Reference – Centroide können, vereinfacht gesagt, als Schwerpunkte der positiven bzw. negativen Anteile der hirnelektrischen Karte zum Zeitpunkt  $t$  angesehen werden. Centroide können jede Position auf dem Elektrodenarray einnehmen, sie sind nicht an die Elektrodenpositionen gebunden (Strik, 1993).

#### 2.1.3 Hirnelektrische Mikrozustände und Segmentation

Die räumliche Konfiguration des hirnelektrischen Feldes beinhaltet die wesentlichen Informationen über den Prozess der Informationsverarbeitung. Beobachtungen haben gezeigt, dass diese Feld-Konfiguration sich nicht etwa permanent verändert, sondern immer wieder relativ stabile Abschnitte mit sehr geringen Veränderungen aufweist. Diese Epochen gleichartiger elektrischer „Landschaften“ werden als hirnelektrische Mikrozustände bezeichnet und gelten als Untereinheiten der Informationsverarbeitung in verschiedenen Hirnarealen (Strik und Lehmann, 1993). Solche Perioden stabiler Feldtopographie bestehen meist über längere Zeiträume und gehen Hand in Hand mit Perioden hoher GFP, wesentliche Veränderungen der Topographie dagegen geschehen sehr schnell und in Perioden sehr niedriger GFP (Lehmann und Skrandies, 1980). Um solche Segmente stabiler Feldtopographie effektiv erkennen zu

können, entwickelten Lehmann et al. die Strategie der Segmentierung. Diese Methode erlaubt es, aufeinanderfolgende Kartenlandschaften auf ihre Unterschiede und/oder Ähnlichkeiten hin zu untersuchen und festzustellen, ob die Karten zu gleichen oder verschiedenen Segmenten der Informationsverarbeitung gehören. Auf diese Methode soll aber wegen ihrer großen Komplexität hier nicht näher eingegangen werden, die Arbeit von Strik und Lehmann (1993) bietet dazu alle relevanten Informationen.

Auch werden im Folgenden keine neuen Segmentierungen vorgenommen, diese Arbeit verwendet zum Zweck der Vergleichbarkeit stets aus der Literatur bereits bekannte Zeitsegmente.

## **2.2 Evozierte Potentiale werden neurochemisch beeinflusst**

### **2.2.1 Verwendung evozierter Potentiale für Diagnose und Prognose**

Evozierte Potentiale werden heute in vielen Bereichen der Medizin angewandt, so beispielsweise in der Neurologie, wo Nerven mit ERPs auf ihre Leitfähigkeit bzw. Funktionstüchtigkeit hin geprüft werden. Auch lassen ERPs dank immer geschickterer Auswertungsverfahren Rückschlüsse zu auf strukturelle und/oder pathologische Vorgänge im Gehirn (z.B. Strik et al., 1997; Heidrich and Strik, 1997), auf Persönlichkeitsstrukturen und deren Auswirkungen auf Krankheitsbilder (z.B. Fallgatter et al., 1998; Juckel et al., 1994) oder über die Möglichkeiten und Erfolgsaussichten einer medikamentösen Therapie (Hegerl and Juckel, 1993). Selbst über die Möglichkeit, anhand von ERPs genetische Prädispositionen erkennen zu können, wurde bereits spekuliert (Schuckitt, 1986; Wall und Ehlers, 1995).

ERPs reflektieren unmittelbar postsynaptische Effekte kortikaler Neurotransmitter wie GABA und Glutamat (Hegerl et al., 1996). Zunehmend in den Mittelpunkt gerät nun die Fragestellung, ob und wie auch andere Neurotransmitter oder Neuromodulatoren die kortikale Verarbeitung beeinflussen bzw. ob dieser Einfluss sich in erkennbaren Zusammenhängen zwischen ERP und Neurotransmitter manifestiert. Im Folgenden soll zunächst der aktuelle Stand der Forschung dargelegt, dann auch auf eigene Erkenntnisse zu diesem Thema eingegangen werden.

#### **2.2.1.1 Zusammenhänge zwischen evozierten Potentialen und Neurochemie**

Wie bereits erwähnt weisen u.a. die Arbeiten von Mitzdorf (1994) darauf hin, dass als ERP ableitbare Skalppotentiale vor allem ein Abbild der Summenaktivität exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) sind. Diese EPSP werden hervorgerufen durch die Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt; als hauptsächliche exzitatorische Neurotransmitter gelten Glutamat und Aspartat, GABA und Glyzin spielen eine zentrale Rolle bei der Auslösung inhibitorischer postsynaptischer Potentiale (IPSP), die auf ERPs aber wohl in wesentlich geringerem Umfang Einfluss nehmen (Hegerl et al., 1996). ERPs stellen also unmittelbar die Funktion dieser Transmitter im Gehirn dar. Doch auch andere, indirekter wirkende und global die Hirnfunktion regulierende Einflüsse von Serotonin, Noradrenalin, Do-

pamin und anderen Transmitter- oder Modulatorsubstanzen können sich in den abgeleiteten Potentialen widerspiegeln. Obwohl sie aus einer insgesamt geringen Zahl von Nervenzellen bestehen, innervieren diese Systeme fast das gesamte ZNS. Schätzungen besagen, dass z.B. ein einziges serotonerges Neuron ca. eine halbe Million anderer Neurone sowohl hemmend als auch erregend beeinflussen kann. Allerdings bewirken vor allem die Neuromodulatoren nicht so sehr eine schnelle und präzise Signalübermittlung zur Ausführung einer bestimmten Aufgabe, sie stellen vielmehr eine längerfristig wirkende, regulatorische Instanz für die globale Funktion des ZNS dar, indem sie die neuronale Massenaktivität und damit auch die hirnelektrische Reizantwort in bestimmten Kortexarealen zu beeinflussen vermögen (Hegerl et al., 1996). Somit erscheint es auch plausibel, dass Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Parkinsonismus, Depression oder auch Alkoholismus, die Störungen in diesen langfristig wirksamen Systemen hervorrufen, Veränderungen in ERPs bedingen, die - wie im Falle des Alkoholismus - lange über das Ende der akuten Störung hinaus andauern (Tsai et al., 1998). Damit scheint es unter Umständen möglich, in der Zukunft ein Indikatorsystem definieren zu können, das auf einfache Weise und ohne für den Patienten unangenehme Eingriffe Auskunft über pathogenetische Modelle und daraus folgernd Ansatzpunkte für Psychopharmakatherapien geben kann.

### **2.2.1.2 Anatomische Strukturen als Generatoren von ERPs**

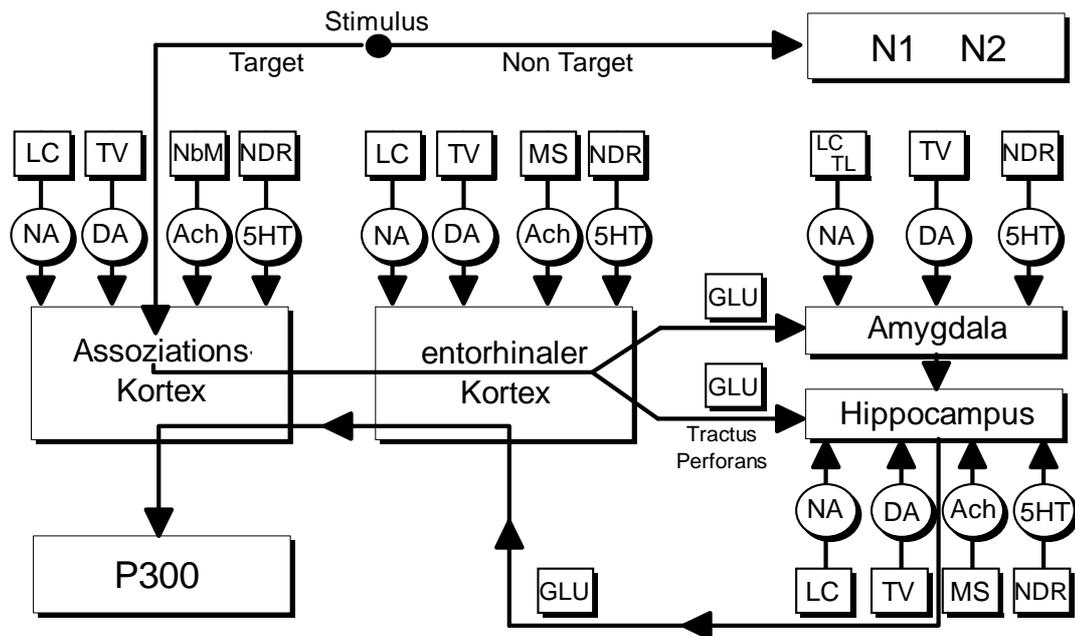
Bis zum heutigen Tag noch nicht endgültig erforscht ist, welche Hirnstrukturen an der Entstehung exo- und endogener evozierter Potentiale beteiligt sind. Als sicher gilt allerdings, dass frühe Potentiale bis hin zu Nb (Auftreten nach ca. 40 ms; siehe Abb.1) Abbild der Reizleitung in Nerven und subkortikalen Strukturen sind. Einigkeit besteht auch in der Annahme, dass Potentiale mit einer Latenz von 100 ms und mehr stets der Aktivität kortikaler Strukturen zuzuschreiben sind. Bei ihrer Messung bestand bisher allerdings folgendes Problem: ein abgeleitetes Potential macht keine Aussage darüber, ob es Abbild eines oder mehrerer gleichzeitig aktiver Areale ist, deren Subkomponenten sich am Messzeitpunkt überlagern (Hegerl et al., 1996; Mitzdorf, 1994). Selbst bei der Umwandlung in topographische Karten lassen solche Daten also nur eingeschränkt Rückschlüsse auf zugrunde liegende anatomische Strukturen zu. Für die Wellen N1 und P2 formulierten Hegerl und Juckel in ihrer Arbeit (1993) mit Hilfe der Dipolquellenanalyse allerdings eine konsistente Erklärung; sie fanden heraus, dass fast 98% der zu den Zeitpunkten N1 und P2 auftretenden Potential - Varianz zurückzuführen war auf zwei Dipole im primären und sekundären akustischen Kortex. Diese beiden Dipole, ein tan-

gentialer oberer im primären und ein radialer unterer Dipol im sekundären Hörfeld sind ein Abbild der Informationsverarbeitung, die nach akustischem Stimulus im lateralen Temporalbereich des Kortex stattfindet.

Schwieriger, weil wesentlich differenzierter zu betrachten, ist die topographische Zuordnung der P300-Welle. Sie gilt als Repräsentation einer kognitiven Leistung. Dierks et al. (1994) interpretieren sie als das Korrelat der Integration von Informationen in das Kurzzeitgedächtnis durch das limbische System und damit als einen Vorgang, an dem mehrere, auch in tiefen Hirnregionen gelegene Strukturen beteiligt sind. Versuche, diese Strukturen durch Amplituden-Latenz-Korrelationen an einzelnen EEG-Elektroden zu lokalisieren und zu identifizieren, lieferten bisher zwar vielversprechende, aber noch nicht sehr aussagekräftige Ergebnisse (Polich et al., 1997).

Bei Beobachtung der kortikalen Vorgänge während der Durchführung eines Continuous Performance Test (Go/NoGo-Task) mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und elektromagnetischer Tomographie (Fallgatter and Strik, 1997; Strik et al., 1998) fanden sich für die P300 Hinweise auf verstärkte metabolische und elektrische Aktivität im Frontalhirn-Bereich.

Studien an Katzen belegten, dass die P300 moduliert werden kann durch die Aktivität cholinergischer Neurone, die aus dem medialen Septalgebiet in den Hippocampus projizieren (Ito et al., 1989). Miyazato und Ogura (1993) zeigten ebenfalls, dass die Erzeugung der P300 ausgeht von Fasern, die von den Thalamuskernen, dem Locus coeruleus und vom basalen Frontalhirn aus in den Neokortex ziehen, und dass Hippocampus und Frontallappen in die Entstehung der P300 involviert sind. Auch Dirks et al. (1994) identifizierten den Hippocampus als wesentliche Schaltstelle im Generator-Schaltkreis der P300. Allerdings spielen auch viele andere Kerne und Hirnareale direkt oder durch neurochemische Einflussnahme eine gewichtige Rolle in der Entstehung der P300. Das folgende Schaubild (Abbildung 2.2) versucht, diese Zusammenhänge so übersichtlich wie möglich darzustellen.



**Abb. 2.2:** P300-Generator-Modell und Lokalisationen der beeinflussenden Neurotransmitter; LC=Locus coeruleus, TV=Tegmentum ventralis, NbM=Nucleus basalis Meynert, NDR=Nucleus dorsalis raphe, GLU=glutamaterges System, MS=mediales Septum, TL=Tegmentum lateralis; NA=Noradrenalin, 5HT=Serotonin, DA=Dopamin, Ach=Acetylcholin (nach Dierks et al., 1994)

### 2.2.1.3 Neurochemische Einflüsse auf die Entstehung von ERPs

Wie in Abbildung 2.2 dargestellt wirken neben Glutamat (und Aspartat), den eigentlichen „Trägern“ der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale, mehrere andere Neurotransmitter in verschiedenen Stadien der Entstehung auf ein evoziertes Potential ein. Wohl weit über einhundert Substanzen sind im menschlichen Gehirn als Überträger- oder Modulatorstoffe aktiv, eine der wesentlichsten Substanzen darunter ist das Acetylcholin, ein in Nerven und Organismen ubiquitär vorkommender Transmitter. Für das ZNS spielen jedoch auch die Katecholamine Adrenalin, Dopamin und vor allem Noradrenalin eine bedeutende Rolle. Sie alle sind Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin und werden daher, ebenso wie das aus 5-Hydroxytryptophan entstehende Serotonin, als biogene Amine oder Monoamine bezeichnet (Kreutzig, 1993). Für jeden dieser Stoffe konnte im menschlichen Gehirn bereits eine eigene funktionelle Einheit beschrieben werden. Der Nachweis dieser Substanzen geschieht entweder indirekt über Probenentnahmen in der Körperperipherie (z.B. Blutplättchen, Urin) und/oder den Nachweis von Abbauprodukten und einem daraus gefolgerten Rückschluss auf die Stoffkonzentration am Ort des Interesses, oder durch direkten Nachweis der Substanzen oder ihrer Metaboliten in einer Liquorprobe, die durch Lumbalpunktion gewonnen wurde.

Allen Meßmethoden ist gemein, dass sie wegen der sehr geringen Konzentrationen der jeweiligen Zielsubstanzen äußerst empfindlich sein müssen, was enormen technischen Aufwand erfordert. Auch ist der Einfluss exogener und endogener Faktoren (z.B. Tages- oder Jahreszeit, Ernährung, psychiatrische oder neurologische Erkrankung, Stoffwechselstörung) auf die fraglichen Stoffkonzentrationen noch nicht hinreichend erforscht, um Aussagen über absolute Zahlenwerte und deren Bedeutung treffen zu können. Zunächst soll aber ein kurzer Überblick über Aufbau und Funktion der einzelnen Transmittersysteme gegeben werden.

#### 2.2.1.3.1 Cholinerges System

Hegerl et al. (1996) beschreiben mehrere cholinerge Funktionseinheiten im ZNS: zum einen kann ein aufsteigendes retikuläres Hirnstammsystem durch subkortikale Effekte aktivierend auf kortikale Funktionen einwirken; zum anderen finden sich cholinerge Neurone im basalen Vorderhirn, die den Nucleus basalis im Thalamus innervieren und so die thalamokortikale Aktivität beeinflussen können. Hauptausgangspunkt der kortikalen cholinergen Innervation ist der Nucleus basalis Meynert. Ito et al. (1990) stellten außerdem ein septal gelegenes cholinerges System fest, das die P300 moduliert; allerdings zeigte sich im Tierexperiment nach Entfernung der entsprechenden Strukturen erst mit deutlicher Zeitverzögerung ein Effekt auf die P300, so dass hier wohl ein eher indirekter Einfluss angenommen werden muss.

Wesentliche Erkenntnisse über die Bedeutung des Acetylcholin konnten an Patienten gewonnen werden, die an einer Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), also einer schweren Störung des Acetylcholin-Stoffwechsels leiden. Hier konnte in verschiedenen Experimenten (Dierks et al., 1994; Frölich et al., 1990) nachgewiesen werden, dass nach Stimulation des cholinergen Systems mit dem Agonisten Physostigmin eine höhere Gedächtnisleistung und eine Amplitudenerhöhung bei akustisch evozierter P300 auftritt. Ein gegenteiliger Effekt, nämlich Amplitudenverminderung bei gleichzeitiger Latenzzunahme trat bei Applikation der Acetylcholin-Antagonisten Scopolamin bzw. Biperiden auf (Brandeis et al., 1992). In post-mortem-Studien bei DAT-Patienten zeigte sich, dass im Hippocampus, einer wesentlichen Generatorstruktur der P300, nicht nur Acetylcholin, sondern auch Serotonin deutlich vermindert war. Liquormessungen ergaben für DAT-Patienten auch eine signifikante Korrelation zwischen P300-Amplitude und Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), dem messbaren Metaboliten von Serotonin (Ito et al., 1990).

Auch auf frühere Wellen scheint das cholinerge System im ZNS Einfluss nehmen zu können: Daniels et al. (1994) fanden bei DAT-Patienten verzögerte P2-Komponenten nach VEPs, im

Tierexperiment zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen Acetylcholin-Konzentration und Auftreten der P1-Welle. Auf Komponenten zwischen 70 und 250 Millisekunden scheint Acetylcholin jedoch keinen Einfluss zu haben (Hegerl et al., 1996). Insgesamt darf man annehmen, dass Amplitude und Latenz der P300 von der Aktivität des cholinergen Systems - eventuell auch in Wechselwirkung mit einer serotonergen Komponente - wesentlich moduliert werden.

#### 2.2.1.3.2 Noradrenerges System

Studien an Patienten mit vaskulärer Demenz bzw. DAT ergaben einen Zusammenhang zwischen der P300-Amplitude und der Konzentration von MHPG (3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol), dem wichtigsten Metaboliten von Noradrenalin im Liquor (Mochizuki et al., 1998). Das noradrenerge System innerviert den gesamten Neokortex durch monosynaptische Projektion aus dem Locus coeruleus. Diese Nervenfasern ziehen allerdings nicht gleichmäßig in das ZNS, vielmehr verhält sich die Dichte der noradrenergen Innervation oft komplementär zur Zahl der serotonergen Fasern (s.u.). Unerwartete sensorische Ereignisse führen sowohl zu einer P300 als auch zu einer Zunahme der phasischen Feuerrate im Locus coeruleus.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass nach Durchtrennung der noradrenergen Bahnen aus dem Locus coeruleus zwar die P300-Amplitude (AEP) deutlich vermindert, frühere Komponenten aber praktisch gar nicht beeinträchtigt waren (Hegerl und Juckel, 1993). Diese Ergebnisse konnten von Ehlers und Chaplin (1992) durch Messungen mit Tiefenelektroden an Rattenhirnen bestätigt werden: Nach Durchtrennung der noradrenergen Bündel traten im dorsalen Hippocampus deutlich geringere Spannungs-Amplituden auf als zuvor. Ein Effekt der Läsion auf visuell evozierte Potentiale war nicht zu erkennen, was möglicherweise auf Unterschiede im neurochemischen Innervationsmuster zwischen akustischem und visuellem Kortex zurückzuführen ist (Hegerl et al., 1996). Damit deutet sich an, dass die P300 neben vielen anderen Systemen auch wesentlich von Noradrenalin beeinflusst wird.

### 2.2.1.3.3 Dopaminerges System

Bereits zu Beginn der 80er Jahre untersuchte eine Gruppe um L. von Knorring den Einfluss der Neurotransmitter im Liquor auf die Verstärkung oder Abschwächung von Potentialen, die von visuellen Stimuli unterschiedlicher Stärke hervorgerufen wurden (von Knorring et al., 1979; von Knorring und Perris, 1981). Ein um so deutlicherer Verstärkungs-Effekt wurde beobachtet, je geringer die Spiegel von 5-HIAA und HVA (Homovanillinmandelsäure; Hauptmetabolit von Dopamin) im Liquor waren. Allerdings war nicht klar, ob dieser Umstand HVA *und* 5-HIAA zuzuschreiben war oder ob nur einer der beiden Stoffe dies verursachte.

Aber im Gegensatz zu Noradrenalin ergaben sich in Rattenhirnen nach der Läsion dopaminergere Strukturen keinerlei Veränderungen an der P300 oder anderen Wellen (Ehlers et al., 1991), und auch Studien an Patienten, die an DAT oder Parkinsonscher Krankheit (zentraler Dopamin-Mangel) litten, zeigten nur beim DAT-bedingten Ach-Defizit veränderte Komponenten in VEPs (Ito et al., 1989; Daniels et al., 1994).

Grund dafür ist vermutlich, dass dopaminerge Fasern im ZNS vor allem zu motorischen, nicht aber zu sensorischen Arealen projizieren. Daher existiert für Dopamin bisher kein belegbarer Einfluss auf die P300 oder andere Komponenten evozierter Potentiale (Hegerl et al., 1996).

### 2.2.1.3.4 Serotonerges System

Mit der Entdeckung der schwachen Intensitätsabhängigkeit von VEPs bei gleichzeitig hohem 5-HIAA-Spiegel lieferten von Knorring und Perris einen ersten Anhaltspunkt für den Einfluss von Serotonin auf evozierte Potentiale. In zahlreichen Arbeiten haben Hegerl, Juckel und andere diesen Umstand weiter präzisiert:

Das gesamte ZNS wird serotonerg innerviert durch monosynaptische Projektion aus den Raphekernen. Diese Innervation ist regional stark unterschiedlich ausgeprägt; am dichtesten strahlen serotonerge Neurone in den primären akustischen Kortex. Generell gilt, dass jede Art von sekundärem sensorischen Areal deutlich schwächer innerviert wird als das jeweilige Primärgebiet.

Die Intensität des serotonergen Systems ist hauptsächlich abhängig vom Wach-Schlaf-Rhythmus, hat aber innerhalb dieser beiden Zustände eine sehr stabile Feuerrate, die kaum von sensorischen Einflüssen beeinträchtigt ist. Daher ist das serotonerge System - im Gegensatz zu den phasisch reagierenden noradrenergen Neuronen - sehr gut für eine tonische Mo-

dulation der kortikalen sensorischen Verarbeitung geeignet. Eben diese tonische serotonerge Beeinflussung zeigt sich in der Intensitätsabhängigkeit der akustischen N1P2-Welle mit einer negativen Korrelation des Spannungsauschlages mit der Stimulusintensität und 5-HIAA. Serotoninagonisten wie Alkohol oder Lithium schwächen diesen Effekt ab (Hegerl und Juckel, 1993). Andererseits beschreiben Ito et al. (1990) in ihrer Untersuchung an DAT-Patienten bei niedrigen Liquor-Spiegeln von 5-HIAA auch abgeschwächte Amplituden und verlängerte Latenzen bei akustisch evozierter P300. Dies ist erklärbar dadurch, dass eingehende Information vom Thalamus aus zunächst in die Zellschicht IV der primären sensorischen Areale gelangt und von dort weiter in die Pyramidenzell-Schichten III und V geleitet wird (Mitzdorf, 1994). Eben diese Schicht IV ist gleichzeitig auch Zielgebiet für den größten Teil der serotonergen Projektionen in die sensorischen Areale (Hegerl und Juckel, 1993).

Somit darf man annehmen, dass alle Stadien der Verarbeitung von evozierten Potentialen der Beeinflussung durch das serotonerge System zugänglich sind, wobei aber einige Sinnesmodalitäten mehr als andere moduliert werden können.

### 2.2.2 Neurochemische Korrelate des Alkoholismus

Der sporadische wie auch der regelmäßige Konsum von Alkohol bedingen Veränderungen der Persönlichkeit auf vielen Ebenen, möglicherweise haben aber auch die Struktur der Persönlichkeit oder gewisse genetische Veranlagungen Einfluss auf den Alkoholkonsum. Diese Fragen sind zur Zeit Gegenstand intensiver Forschungsarbeit; auf dem Bereich der Neurochemie haben sich bereits einige interessante Aspekte zu Veränderungen im Neurotransmitter-Haushalt unter Alkoholfuhr ergeben, die hier zusammenfassend dargelegt werden sollen.

Als wichtige Erkenntnis darf gelten, dass wohl alle Monoamine im Liquor von alkoholabhängigen Patienten, mit Sicherheit zumindest aber 5-HIAA und HVA, keinerlei jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen sind (Roy et al., 1991; Virkkunen et al., 1994). Damit sind auch über einen längeren Zeitraum entnommene Proben - wie etwa im Rahmen dieser Arbeit - unvoreingenommen miteinander vergleichbar.

Die Untersuchung von Alkoholikern nach einem dreimonatigen Entzug zeigte keinerlei Unterschiede in den Liquor-Konzentrationen von Dopamin, Noradrenalin, HVA und MHPG im Vergleich zu einer seit jeher abstinenten Kontrollgruppe, lediglich eine deutliche Korrelation von Dopaminkonzentration und Alter der untersuchten Personen, die ausschließlich in der Alkoholikergruppe auftrat (Sjoquist und Borg, 1984). Während der unmittelbaren Entzugs-

phase allerdings treten eine Reihe von Veränderungen in der Neurochemie des Liquors auf, vor allem im Metabolismus des Serotonins. Alkoholiker leiden vermutlich unter einem zentralen Serotonindefizit, das in letzter Konsequenz zu Angst und Depression führen kann (Tollefson, 1989; Virkkunen et al., 1994). Ob dieses Defizit Ursache oder Konsequenz des Alkoholmissbrauches ist, soll an dieser Stelle dahingestellt sein. Alkohol wirkt gut und schnell serotonin-agonistisch, d.h., mit Alkohol lässt sich ein Serotonindefizit substituieren.

Dies konnte in einigen tierexperimentellen Modellen eindrucksvoll bestätigt werden: So postulieren McBride et al., 1993 bzw. 1995, dass bei der Prüfung verschiedenster Neurotransmitter - Konzentrationen in den Gehirnen alkoholpräferierender Ratten im Unterschied zu normalen Tieren im Nucleus Accumbens eine auffällig geringere Konzentration von Serotonin und Dopamin festzustellen war. Im einzelnen konnten bei den alkoholpräferierenden Ratten abnormale Serotonin- und Dopamin- Systeme außer im Nucleus Accumbens auch in anderen limbischen Systemen und im medialen präfrontalen Kortex nachgewiesen werden.

Kennzeichen dieser abnormen Systeme war ein grundsätzlich geringerer Gehalt der Zellstrukturen an Serotonin und Dopamin, eine deutlich verminderte Anzahl serotonerger Fasern sowie eine geringere Rezeptordichte für die beiden Transmitter in den jeweiligen Projektionsgebieten. Alle Tiere mit diesen veränderten Transmittersystemen neigten im Tiermodell zu einer deutlich gesteigerten Alkoholaufnahme, um damit möglicherweise den Mangel auszugleichen. Yoshimoto et al. (1992) konnten eine unmittelbare Konzentrationssteigerung von Serotonin und Dopamin durch Alkoholaufnahme im Nucleus Accumbens von Ratten nachweisen, vermittelt wird die Alkoholwirkung dabei wohl durch den 5-HT-3-Rezeptor.

Umgekehrt sinkt in einem akuten Entzug der zentrale Serotoninspiegel für eine Weile deutlich ab. Banki (1981) sieht im Alkoholentzug gar den entscheidenden Faktor für die Verringerung des zentralnervösen Serotoningehaltes, was sich im Anstieg der Intensitätsabhängigkeit der N1P2-Amplitude widerspiegelt. Im umgekehrten Fall wird die Intensitätsabhängigkeit verringert, wenn gesunde Testpersonen mit Ethanol belastet werden, was wiederum für eine serotonin-agonistische Alkoholwirkung spricht (Hegerl und Juckel, 1993).

In allen Phasen des Alkoholentzuges besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Metaboliten HVA und 5-HIAA, im akuten Entzug kann also auch das HVA deutlich erniedrigt sein; dies wird auf eine verminderte Freisetzung von Dopamin aus den entsprechenden Neuronen zurückgeführt und als ein Mitverursacher der entzugsbedingten Depressionen angesehen (Hawley et al., 1994)

Als Hauptgrund für Entzugserscheinungen gilt allerdings ein gesteigerter Noradrenalin–Spiegel, dessen Metaboliten–Konzentration im Liquor positiv korreliert mit der Schwere der auftretenden Symptome (Fujimoto et al., 1983). Dies gründet vermutlich in einer gesteigerten NA–Freisetzung bei gleichzeitiger Zunahme der NA–empfindlichen Rezeptoren (Hawley et al., 1994).

Allerdings führt Entzug auch zu einer deutlichen Veränderung im Haushalt der exzitatorischen und inhibitorischen Transmitter: das Verhältnis von Glutamat und Aspartat (exzitatorisch) zu GABA (inhibitorisch) beträgt beim Gesunden etwa 1,3. In einer Gruppe von Alkoholikern betrug diese Rate am Tag 9 des Entzuges 3,08, am Tag 33 sogar 3,2. Dies ist hauptsächlich auf einen deutlichen Anstieg von Glutamat bei gleichzeitig vermindertem GABA zurückzuführen (Tsai et al., 1998).

Unter dem Einfluss von Alkohol ändern sich auch die Spiegel anderer neurotroper und neurogener Substanzen: Genazzi et al. (1982) fanden im Liquor von Alkoholikern in Vergleich zu einer Kontrollgruppe dreifach erniedrigte  $\beta$ –Endorphin–Spiegel bei gleichzeitig vierfach erhöhter ACTH–Konzentration. Die Ursache hierfür sieht Topel (1988) in einer genetisch bedingten Verarbeitungsstörung für die gemeinsame Vorstufe Proopio–Melanocortin, die u.U. ein Suchtverhalten fördert.

## 2.2.3 Evozierte Potentiale und Alkoholismus

### 2.2.3.1 Die P300 – ein kurzer Diskurs

Besonderes Interesse galt in der Vergangenheit in vielen Arbeiten der Frage, ob denn die P300, die ja repräsentativ für kognitive Vorgänge ist, vom Alkoholkonsum beeinträchtigt wird und wenn ja, in welcher Form?

Im Vergleich von akustisch evozierten Potentialen bei alkoholabhängigen Patienten und gesunder Kontrollgruppe fand sich bei ersteren eine deutliche Amplitudenverringerng an den Komponenten N1, N2 und P300, die Latenz der P300 war verlängert. Dieser Verzögerungs-/Verminderungseffekt trat sowohl im Tierversuch als auch an gesunden Freiwilligen schon bei einmaliger Gabe geringer Ethanolmengen auf (Miyazato und Ogura, 1993). Die gleichen Effekte auf die P300 fanden Frank et al. (1994) während der ersten Wochen des Alkoholentzuges; nach acht Monaten waren die Veränderungen in der untersuchten Gruppe vollständig

verschwunden, traten aber nach einem Rückfall sofort wieder auf. Dies bestätigt die bereits geäußerte Vermutung, dass nach langer Alkoholabhängigkeit deren Einflüsse auch nach einem erfolgreichen Entzug bestehen bleiben (Miyazato und Ogura, 1993). Cohen et al. (1997) begründeten diesen Umstand mit einem irreparablen, alkoholinduzierten Zelluntergang im ZNS, der sich auch in einer sichtbaren Volumenverminderung des ZNS äußert.

Die P300 wurde ebenfalls häufig in Untersuchungen verwendet, die sich mit der Möglichkeit einer Risikovorhersage für Kinder oder andere Angehörige von alkoholabhängigen Patienten beschäftigten. Bereits Schukitt berichtete 1986 über verminderte P300–Amplituden bei Kindern von alkoholabhängigen Patienten, gleiche Effekte zeigten AEPs bei jungen Männern mit erhöhtem Alkoholismusrisiko aufgrund von familiärer Belastung (Ramachandran et al., 1996). Cohen et al. (1995) konnten in einer Studie an alkoholkranken Patienten, die nach hoher bzw. geringer familiärer Alkoholismusbelastung in Gruppen eingeordnet worden waren, für die hochbelastete Gruppe eine wesentlich geringere P300–Amplitude als für die Vergleichsgruppe nachweisen. Insgesamt korreliert die Höhe der P300–Amplitude bei Kindern und Jugendlichen negativ mit deren Risiko, eine frühzeitige Alkoholabhängigkeit zu entwickeln (Benegal et al., 1995). Für erwachsene Nicht–Alkoholiker mit erhöhtem familiärem Risiko konnten diese Ergebnisse bisher allerdings nicht repliziert werden (Hill et al., 1995).

Einen interessanten Beitrag zur Erklärung dieser Effekte leisteten Wall und Ehlers (1995), indem sie den Einfluss von Alkohol auf gesunde Personen mit unterschiedlichen Genotypen für das Enzym Aldehyd–Dehydrogenase (ALDH2) untersuchten. Diese Enzym kann, je nach Kombination der Allele, in funktionsfähiger, beeinträchtigter oder praktisch funktionsunfähiger Form vorliegen und ist damit eine Vorhersagemöglichkeit dafür, ob der Genträger ein Risiko hat, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln. Nach Gabe von Alkohol traten die Effekte auf Latenz und Amplitude der P300 um so stärker auf, je geringer die Aktivität der ALDH2 war. Hier bietet die P300 möglicherweise eine Messgröße dafür, wie Individuen mit verschiedenem genetischem Risiko für Alkoholismus auf akute Alkoholfuhr reagieren.

Neue Perspektiven eröffneten sich auch mit der Verwendung von topographischen Analyse-möglichkeiten an evozierten Potentialen. So zeigt z.B. eine einfache Go/NoGo–Aufgabe einen inversen Zusammenhang zwischen Anteriorisierung des positiven Centroids und der Persönlichkeitsdimension „Novelty Seeking“, was auf eine verringerte Frontallappenaktivierung bei Alkoholikern mit impulsiver Persönlichkeit hindeutet und u.U. Hinweise auf das Rückfallrisiko eines Patienten geben könnte (Fallgatter et al., 1998).

### 2.2.3.2 Die N1P2 - Komponente

Ausgehend von solchen topographischen Analysemöglichkeiten der P300 – Komponente will diese Arbeit mit ähnlichen Mitteln die früher ablaufende N1P2 – Komponente von AEPs untersuchen und von dort auch einen Brückenschlag hin zur zentralen serotonergen Aktivität und zu bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen versuchen.

Basierend auf dem Konzept vom Augmenting/Reducing, also Verstärkung/Abschwächung, welches Buchsbaum und Silverman 1968 bzw. von Knorrning et al. 1978 beschrieben, wurde die Intensitätsabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Bezugsgröße zum zentralen serotonergen System als auch zu bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen postuliert (Hegerl and Juckel, 1993).

Bei diesem elektrophysiologischen Paradigma werden Versuchspersonen einer Serie von akustischen Stimuli ausgesetzt, die in ihrer Intensität zwischen 60 und 100 dB (in anderen Arbeiten bis 110 dB) variieren. Im allgemeinen lösen Stimuli höherer Intensität dabei stärkere elektrophysiologische Antworten im Bereich von 80-250 ms nach dem Stimulus aus, also ein „Augmenting“. Das Ausmaß dieser Antwort-Verstärkung konnte in Beziehung gesetzt werden zur Stärke der zentralen serotonergen Aktivität besonders im primären und sekundären akustischen Kortex, wobei eine hohe Intensitätsabhängigkeit für eine niedrige serotonerge Signalübertragung spricht (Hegerl and Juckel, 1993; von Knorrning and Perris, 1981).

Weitere Hinweise auf diesen Zusammenhang zwischen serotonerger Signalübermittlung und Intensitätsabhängigkeit stammen aus Studien über die Auswirkung von Alkohol auf die Intensitätsabhängigkeit: Wie bereits voranstehend ausführlich beschrieben, steigt unter Zufuhr von Alkohol die zentrale serotonerge Aktivität (McBride et al., 1990; Yoshimoto et al., 1992; Tollefson, 1991), die Intensitätsabhängigkeit sinkt gleichzeitig (Hegerl et al., 1996).

Ebenso ist der Alkoholentzug verbunden mit einem Rückgang der serotonergen Neurotransmission (Ballenger et al., 1979; Banki 1981) und mit einem Anstieg der Intensitätsabhängigkeit (Hegerl et al., 1996). Auch ein positiver Zusammenhang zwischen Intensitätsabhängigkeit und Persönlichkeitsmerkmalen wie z.B. dem „Sensation Seeking“ – die ihrerseits wieder mit dem serotonergen System in Verbindung stehen – wurde von verschiedenen Autoren beschrieben (Carillo-de-la-Pena, 1992).

## 2.3 Persönlichkeitsmerkmale

Wenn in dieser Arbeit von „Persönlichkeitsmerkmalen“ die Rede ist, so fußt dies stets auf der vereinheitlichten biosozialen Theorie der Persönlichkeit nach Cloninger und dem zugehörigen, auf der Theorie aufbauenden Messinstrument, dem „Tridimensional Personality Questionnaire“ (Cloninger et al., 1991) bzw. dessen Weiterentwicklung, dem „Temperament and Character Inventory“ (TCI-Test). Im wesentlichen wird in dieser Theorie von sieben Dimensionen einer Persönlichkeit ausgegangen. Dabei unterscheidet Cloninger zwischen ererbtem, neurobiologisch fest angelegtem „Temperament“ mit den vier Dimensionen „Novelty Seeking“, „Harm Avoidance“, „Reward Dependence“ und „Persistence“. Dem gegenüber stellt er den „Charakter“, zusammengesetzt aus drei Dimensionen, welche mit dem Erwachsenwerden eines Menschen langsam heranreifen und das persönliche und soziale Handeln durch Aufbau und stetige Anpassung eines Selbst-Konzeptes prägen. Dieses Selbstbild entsteht einerseits aus der Erkenntnis, sowohl Bestandteil der Menschheit und der universellen Existenz an sich zu sein, andererseits aber auch, sich der eigenen Existenz als Individuum bewusst zu sein. Folglich besteht der „Charakter“ nach Cloninger aus den drei Dimensionen „Directedness“, „Cooperativeness“ und „Self-Transcendence“. (Cloninger et al., 1993)

Der TPQ/TCI-Test misst dabei im wesentlichen die drei „Temperaments – Dimensionen“ „Novelty Seeking“, „Harm Avoidance“ und „Reward Dependence“ (Cloninger et al., 1991), im Folgenden bezeichnet als NS, HA und RD bzw. als „Neugierigkeit“, „Vorsichtigkeit“ und „Belohnungsabhängigkeit“.

Gerade diese drei Parameter scheinen in der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit eine große Rolle zu spielen bzw. sich als Mess- und Vorhersagegrößen zu eignen (Cloninger, 1987). Schon Cloninger et al. (1988) sahen in den Persönlichkeitsmerkmalen HA, NS und RD sehr starke Vorhersageparameter für die Neigung zur Alkoholkrankheit und konnten schon damals formulieren, dass ein hoher Wert für NS bei gleichzeitig sehr niedriger HA offensichtlich zu einer sehr frühen Abhängigkeitsentwicklung prädisponiert.

Außer mit der Alkoholabhängigkeit scheint ein niedriger HA-Wert ebenso mit einem erhöhten Risiko der Rückfälligkeit einher zu gehen (Schmidt et al., 1994).

Andere Arbeiten wiederum sehen auch in dem Merkmal NS einen Hinweis auf das Ausmaß der Trinkmenge und auf die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles (Galen et al., 1997; Meszaros et al., 1999).

Besonders von den Merkmalen HA und NS scheint nun auch ein Rückschluss auf die Aktivität verschiedener Transmittersysteme im ZNS möglich. Bereits 1993 beschrieben Hegerl und Juckel bzw. 1995 Juckel et al. eine „Dreiecksbeziehung“ zwischen bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen, der elektrischen Aktivität im primären akustischen Kortex und der zentralen serotonergen Aktivität. Wiesbeck et al. (1995) konnten nachweisen, dass zwischen dem Merkmal „Novelty Seeking“ und der dopaminergen Signalübertragung im ZNS eine eindeutige positive Korrelation besteht. Nur ein Jahr später konnten Netter et al. (1996) Belege dafür finden, dass Dopamin und Serotonin wichtige Mediatoren der Persönlichkeitseigenschaft „Sensation Seeking“ (die als ein Korrelat von NS in einem etwas geänderten Bezugssystem angesehen werden kann) darstellen.

Für diese Arbeit besonders bedeutsam ist schließlich eine Veröffentlichung von Peirson et al. (1999), in der eindrucksvoll nachgewiesen werden konnte, dass ein hochsignifikanter inverser Zusammenhang zwischen dem Persönlichkeitsitem „Harm Avoidance“ und der zentralen Aktivität des serotonergen Systems besteht.

Auf der Basis all dieser Beobachtungen erscheint die Beziehung zwischen Persönlichkeitsmerkmalen, Alkoholismus, Transmitteraktivität und elektrophysiologischen Kenngrößen bereits sehr gefestigt.

Ziel dieser Untersuchung war es nun, herauszufinden, ob die serotonerge Signalübertragung alkoholkranker Patienten, die sich im Persönlichkeitsmerkmal HA widerspiegelt, auch mit dem Parameter der Intensitätsabhängigkeit bestimmt werden kann. Besonderes Augenmerk soll darauf gelegt werden, ob ein solcher Zusammenhang auch mit den Mitteln der topographischen Analyse festgestellt werden kann. Auf der Literatur basierend wurde also angenommen, dass HA bei alkoholkranken Patienten mit der Intensitätsabhängigkeit einer N1P2 – Komponente in akustisch evozierten Potentialen korreliert.

Nach diese Erörterung der theoretischen Grundlagen sollen nun die durchgeführten Versuche beschrieben und die Ergebnisse dargestellt werden.

## **2.4 Versuchsteilnehmer**

Im Rahmen der Studie wurden über einen Zeitraum von 28 Monaten 80 stationär aufgenommene Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $39,71 \pm 8,78$  Jahren untersucht, die alle unter schwerer Alkoholabhängigkeit (303.90, DSM-IV) litten. 17 Versuchspersonen waren Frauen, 63 Männer, die jüngste Testperson war 21, die älteste 59 Jahre alt. Diese Patienten

waren zum Testzeitpunkt klinisch vollständig entgiftet, keiner von ihnen erhielt eine Medikation oder wurde wegen einer Begleiterkrankung behandelt. Alle Patienten waren über die Studie aufgeklärt worden und hatten ihr Einverständnis erklärt.

## **2.5 Versuchsaufbau und zeitlicher Ablauf**

Die Untersuchung fand statt in einem akustisch und elektrisch abgeschirmten, schwach beleuchteten Raum. Die Versuchspersonen lagen mit geschlossenen Augen auf einer Liege und wurden aufgefordert, einen 15 großen schwarzen Punkt an der Zimmerdecke zu fixieren. Akustische Stimuli wurden über gut gegen Außengeräusche abgeschirmte Ohrhörer eingespielt, die direkt in den Gehörgang eingeführt wurden. Mess- und Aufzeichnungsgeräte sowie Bedienpersonal waren hinter einer halbhohe Wand verborgen und für die Versuchspersonen unsichtbar. Die EEG-Aufzeichnung wurde unmittelbar am Monitor mitverfolgt, um eventuell auftretende Fehler korrigieren zu können.

Die Untersuchung fand für jede Versuchsperson am Tag 10 sowie am Tag 40 nach Beginn der Entgiftungsphase, zwischen 8 und 11 Uhr vormittags, statt; die Versuchspersonen hatten seit 20 Uhr des Vorabends ausschließlich Wasser erhalten. Nach Befestigung der EEG-Elektroden und ausführlicher Instruktion der Patienten wurde zunächst ein N1P2 - Test (Dauer ca. 14 min), dann eine P300 - Untersuchung mit akustischen Stimuli (ca. 10 min), ein ca. 5-minütiges Ruhe-EEG, sowie ein weiterer N1P2 - Testdurchgang durchgeführt. Vor jedem Untertest wurden die Versuchspersonen nochmals über die spezifischen Testanforderungen und den Testablauf informiert. Versuchsaufbau, -ablauf und -umgebung waren an beiden Versuchstagen identisch.

## **2.6 Versuchsverlauf**

Entsprechend der von Hegerl et al. 1993/1996 publizierten Methode wurden den Versuchspersonen, die entspannt auf einer Liege lagen und einen Punkt an der Decke fixierten, über einen Zeitraum von 14 Minuten über Ohrhörer 420 Sinustöne (1000 Hz, 30 ms Dauer, 10 ms An- und Abschwelzeit) dargeboten. Der Zeitabstand zwischen den Tönen betrug durch-

schnittlich 2033 ms, wurde aber vom Computer rein zufällig zwischen 1830 und 2230 ms variiert. Jeweils 84 Töne gehörten zu einer von fünf Lautstärkestufen (60, 70, 80, 90 und 100 Dezibel). Die Abfolge der Lautstärkestufen war ebenfalls computergesteuert randomisiert. Im Abstand von ca. 30 min, nach Durchführung anderer Tests, fand ein zweiter Versuchsdurchgang statt.

## **2.7 Datenaufzeichnung**

### **2.7.1 Datenaufzeichnung und Datenstruktur**

Die Messdaten wurden aufgezeichnet durch ein 21-Kanal-EEG, dessen Elektroden nach dem internationalen 10/20 - System angeordnet waren. Drei weitere Elektroden befanden sich zur Aufzeichnung von Augenbewegungen an den äußeren Lidwinkeln beider Augen sowie unter dem rechten Auge. Als Referenz dienten die zusammengeschalteten Mastoid - Elektroden mit Kompensations-Widerständen von jeweils 10 k $\Omega$ . Die Reihenfolge und Art der Stimuli (z.B. die Lautstärkestufe) und der Zeitverlauf wurden in einem separaten Trigger-Kanal aufgezeichnet. Die Aufzeichnung selbst geschah mit einem 32-Kanal DC-Verstärker (Brain-Star System) mit entsprechender Software (Neuroscan), der mit einem externen 100 $\mu$ V/10Hz - Signal kalibriert worden war. Der Bandpass war auf eine Breite von 0,1-70 Hz eingestellt, die analog/digital - Frequenz betrug 256 Hz.

In jeder Versuchsanordnung wurden nach jedem Stimulus automatisch eine Sekunde lang die Daten aller EEG - Kanäle aufgezeichnet. Dies geschah nicht kontinuierlich; wegen der A/D - Frequenz von 256 Hz wurde nur alle 3,906 Millisekunden ein Spannungswert für jeden der 24 Kanäle registriert. Somit beschreiben 256 \* 24 Zahlen eine Sekunde EEG-Aufzeichnung. Im Falle der N1P2-Untersuchung beispielsweise enthält ein Datenfile für eine Versuchsperson somit  $420 * 256 * 24 = 2\,580\,480$  Zahlen, die in immer gleicher, für den Computer erkennbarer Art und Weise angeordnet sind.

## 2.8 Prinzipien der Datenanalyse

### 2.8.1 Verarbeitung der erhobenen Daten

Mit speziell für diesen Zweck entwickelten Auswertungs - Programmen wurden die enorm großen Rohdaten - Files auf sinnvolle Weise untersucht und reduziert: Alle aufgezeichneten 1 - Sekunden - EEG - Episoden einer Versuchsperson wurden vom Rechner überprüft und als Artefakt verworfen, wenn in einem der Kanäle - auch in den Augenkanälen - innerhalb der ersten 500 ms nach dem jeweiligen Stimulus Spannungsausschläge von über  $98 \mu\text{V}$  auftraten. Alle übrigen Episoden einer Versuchsperson wurden anhand der Trigger - Kanal - Aufzeichnungen vom Rechner nach dem Untersuchungskriterium (Lautstärke) sortiert und innerhalb dieser einzelnen Gruppen wurde der Mittelwert gebildet, so dass für jede Versuchsperson und für jedes untersuchte Kriterium eine 1 - Sekunden - Mittelwert - Episode mit jeweils  $256 \cdot 24 = 6144$  Zahlen entstand.

Im letzten Verarbeitungsschritt wurden innerhalb eines definierbaren Zeitfensters die Kenngrößen (s.u.) für alle Mittelwert - Episoden bestimmt und für alle Versuchspersonen in einem Ausgabefile zusammengefasst. Die Grenzen dieses Zeitfensters sind wegen der A/D - Rate von 256 Hz nicht vollkommen frei wählbar, sie liegen stets bei einem Vielfachen von 3,906 ms. Wenn im Verlauf dieser Arbeit trotzdem Zeitangaben wie „63 - 207 ms“ erscheinen, so ist damit immer die größtmögliche Annäherung an diese Werte im Rahmen der technischen Möglichkeiten gemeint.

### 2.8.2 Ergebnisse der Datenanalyse

Die Möglichkeiten zur Datenauswertung, die sich aus der hier verwendeten Analysemethode ergeben, wurden bereits diskutiert. Nicht alle diese Möglichkeiten erschienen plausibel oder relevant und wurden auch genutzt. So wurde z.B. die Größe der Zeitsegmente für keine Untersuchung neu definiert, stets wurden die Werte älterer Untersuchungen übernommen, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Es wurden immer die folgenden Parameter bestimmt: die Latenzzeit bis zum Auftreten des niedrigsten und/oder höchsten Wertes der Globalen Feldstärke im untersuchten Zeitsegment, diese Werte an sich, Latenzen und Amplitude für die Elektroden Cz und Pz sowie Lage und Größe der Centroide, also der positivsten und negativsten Areale im hirnelektrischen Feld in der untersuchten Zeitspanne.

### 2.8.3 Statistik

Fast alle Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte (MW) mit den zugehörigen Standardabweichungen (SD). Für die statistische Überprüfung von Werten sich unterscheidender Gruppen wurden gepaarte und ungepaarte zweiseitige t-Tests (Unterschied des Mittelwertes) gerechnet.

Im Fall der NIP2 - Untersuchung entsprechen die verwendeten Varianzanalysen dem ANOVA-Modell von SPSS 7.5 bzw. dem allgemeinen linearen Modell für MANOVAS von SPSS 6.0.1. Alle Korrelationen wurden unter Annahme intervallskalierter Daten mit dem Modul für bivariate Korrelationen (Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson) unter SPSS berechnet. Für alle Tests gilt, dass eventuell dafür notwendige Voraussetzungen wie Normalverteilung, Art der Skalierung, Abhängigkeit der Stichprobe o.ä. immer überprüft wurden, auch wenn dies nicht überall explizit angeführt ist. Das Signifikanzniveau wurde - wenn nicht anders angegeben - auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3 Darstellung der Ergebnisse

### 3.1 Versuchspersonen und Datenanalyse

#### 3.1.1 Versuchspersonen

Nach Durchführung der Untersuchung wurden die gewonnenen Daten rechnergestützt weiterverarbeitet: Alle aufgezeichneten EEG-Episoden mit Amplituden-Werten über  $98 \mu\text{V}$  in einem der Kanäle (auch Augenkanäle) innerhalb der ersten 500 ms nach dem Stimulus wurden als Artefakte verworfen. Alle übrigen Episoden einer Versuchsperson wurden anhand der Trigger - Kanal - Aufzeichnungen vom Rechner nach Lautstärkestufen sortiert, innerhalb dieser einzelnen Gruppen wurde der Mittelwert gebildet. 25 Patienten (20 männlich, 5 weiblich, mittleres Alter  $40,25 \pm 8,89$  Jahre bei einer Bandbreite von 25 - 56 Jahren) lieferten in jedem Versuchsdurchlauf für jede geprüfte Faktoren-Abstufung mehr als 18 artefaktfreie EEG-Episoden und wurden damit in die Versuchsauswertung aufgenommen.

#### 3.1.2 Datenanalyse

In einem weiteren Verarbeitungsschritt wurde der Datensatz aller Versuchspersonen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, innerhalb des von Hegerl und Juckel 1993 definierten Zeitfensters von 63,5 - 207 ms für die N1P2-Komponente auf seine Kenndaten hin überprüft.

(Das dabei tatsächlich verwendete Zeitfenster ist wegen der A/D - Rate von 256 Hz geringfügig größer, es reicht von 58 - 210 ms; da jedoch keine Werte im absoluten Randbereich auftreten, ist diese Abweichung bedeutungslos.)

Ergebnisse der ersten Messungen zeigten, dass auch die GFP im Bereich bis 300 ms zwei Maxima aufweist. Da die Auswertungs-Software nur ein Maximum pro Zeitfenster bestimmen kann, wurden für die Analyse der GFP-Kurve zwei Zeitfenster eingeführt. Das erste Fenster reicht von 58 - 152 ms, das zweite von 152 - 281 ms.

Als Kenngrößen wurden bestimmt: die Latenzzeit bis zum Auftreten des niedrigsten (N1) bzw. höchsten (P2) Wertes von globaler Feldstärke (GFP), dieser Wert an sich, Latenzen und Amplitude (also den Unterschied zwischen negativstem und positivstem Spannungswert in-

nerhalb des betrachteten Fensters) für die Elektroden Cz sowie die Centroiden, also die Amplituden – gewichtete Lage der positivsten und negativsten Areale des hirnelektrischen Feldes.

Zusätzlich wurde für die Werte von Cz-Amplitude und GFP-Amplitude analog zu den Arbeiten von Hegerl und Juckel (1993) der sogenannte „Slope“-Wert berechnet, der eine Maßzahl für die Lautstärkeabhängigkeit des gemessenen Parameters darstellen soll.

Hierbei werden für jede Versuchsperson alle möglichen Unterschiede zwischen den Messergebnissen der fünf Lautstärkestufen berechnet (also z.B. zwischen Cz60dB und Cz70dB, Cz60dB und Cz80dB usw....) und die zugehörige Änderung des Parameters pro Änderung der Lautstärke in  $\mu\text{V}/10\text{dB}$  bestimmt. Man erhält somit zehn Zahlen, der Median dieser Zahlenreihe wird als Maßzahl für die Lautstärkeabhängigkeit des entsprechenden Parameters betrachtet (und im Folgenden als „Slope“ bezeichnet).

Die so gewonnenen Daten wurden sowohl insgesamt (im Folgenden „Total“) als auch aufgetrennt in die fünf Lautstärkekategorien auf ihre statistischen Kennwerte hin überprüft und anschließend mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse verglichen. Als Faktor diente dabei die Lautstärke mit ihren fünf Abstufungen, für alle Berechnungen gilt  $n=25$  und  $df=4$ . (Im Folgenden wird das sich in einer ANOVA ergebende  $p$  für einen möglichen Unterschied zwischen den Lautstärken als „Unterschied“ bezeichnet.) Auf Normalverteilung wurde nicht geprüft, da laut Huber/Walter (1996) bei  $n>15$  das Kriterium „Normalverteilung“ das Ergebnis einer Varianzanalyse nicht mehr beeinflusst.

Da in die Slope-Werte der Faktor „Lautstärke“ bereits integriert wurde, wurden hier t-Tests zur Unterschiedsbestimmung bzw. Pearsons Produkt-Moment-Korrelationen zur Bestimmung von Zusammenhängen herangezogen.  $P$ -Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant betrachtet.

An beiden Versuchstagen hatten zwei Versuchsdurchgänge stattgefunden; eine Überprüfung der Korrelation zwischen den Rohdaten von erstem und zweitem Versuchsdurchgang zeigt in allen Fällen eine höchstsignifikante Übereinstimmung zwischen den beiden Messungen eines Tages (Tab. 3.1). Daher wurden aus den beiden Datensätzen eines Versuchstages die jeweiligen Mittelwerte gebildet und als Grundlage der Berechnungen verwendet.

Pearsons K.-K.	Tag 10		Tag 40	
	r	p	r	p
<b>Cz-Amp</b>	0,931	<b>&lt; 0,001</b>	0,884	<b>&lt; 0,001</b>
<b>GFP-Amp</b>	0,769	<b>&lt; 0,001</b>	0,803	<b>&lt; 0,001</b>
<b>GFP-Wert</b>	0,745	<b>&lt; 0,001</b>	0,783	<b>&lt; 0,001</b>
<b>N1P2-Latenz</b>	0,597	<b>&lt; 0,001</b>	0,338	<b>&lt; 0,001</b>
<b>GFP-Latenz</b>	0,455	<b>&lt; 0,001</b>	0,381	<b>&lt; 0,001</b>

**Tab. 3.1:**

Korrelations-Koeffizienten nach Pearson zur Überprüfung der Übereinstimmung der beiden Versuchsdurchläufe an den Tagen 10 und 40 für die angegebenen Parameter. Es bestehen keine Unterschiede.

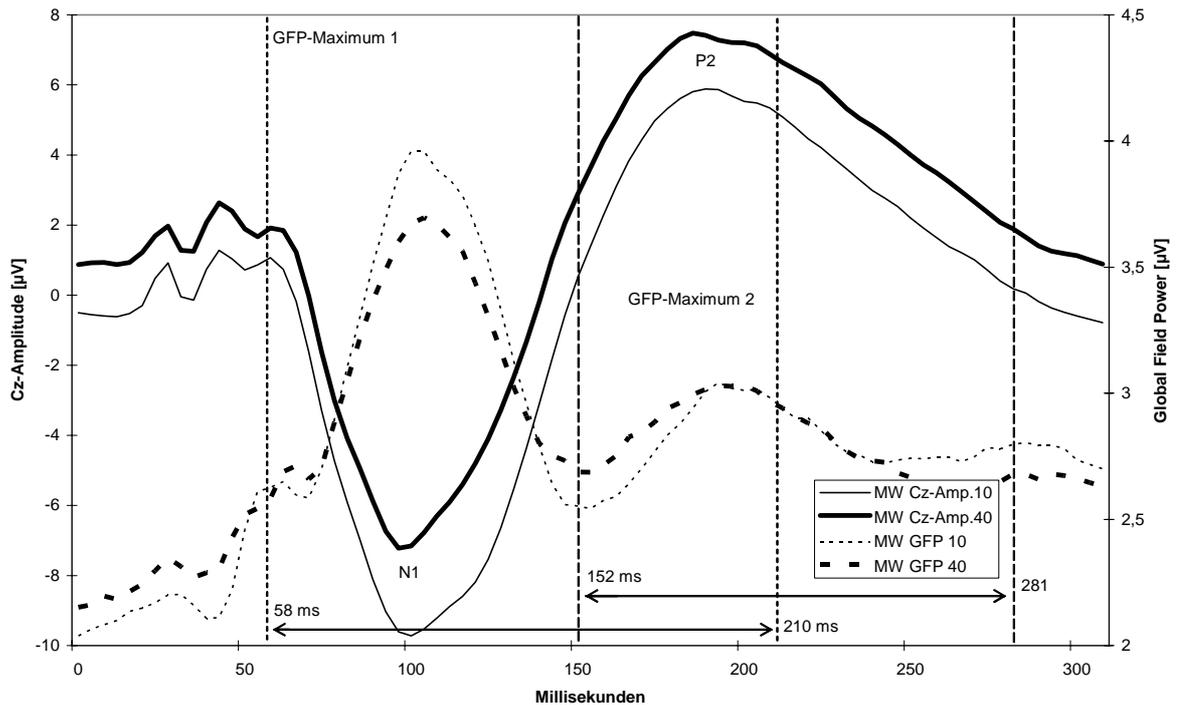
## 3.2 Die Daten der elektrophysiologischen Untersuchung

### 3.2.1 Cz–Amplitude und GFP–Wert

Die verwendete Untersuchungsmethode erlaubt nur die Betrachtung von Cz als einzelne Elektrode sowie der globalen Effekte über allen Elektroden; die von Hegerl und Juckel 1993 dargelegte Beobachtung ausgewählter Hirnareale durch BESA ist somit nicht in vergleichbarer Form möglich. Allerdings wird ebenda, genauso wie in älteren Arbeiten von Knorrings et al. (1979) auch auf die Betrachtung der Cz–Elektrode als Indikator für die Untersuchung akustisch evozierter Potentiale eingegangen. Darauf fußend werden sich auch in dieser Arbeit die Untersuchungen zunächst auf die Cz–Elektrode konzentrieren, um ausgehend von dort eventuell einen Bogen zu Bedeutung und Aussagekraft globaler topographischer Marker schlagen zu können.

### 3.2.2 Beziehung zwischen Cz–Amplitude und GFP

Um einen ersten Überblick darüber gewinnen zu können, ob Cz–Amplitude und GFP unabhängig voneinander entstehen oder zwei verschiedene Abbildungsmöglichkeiten für den gleichen Effekt sind, setzt Abbildung 3.1 die Mittelwert–Kurven (alle Lautstärken, alle Versuchspersonen) beider Werte und an beiden Versuchstagen zueinander in Beziehung:



**Abb. 3.1:** Mittelwert-Kurven der Spannungsverläufe von Cz-Amplitude (linke Achse) und GFP (rechte Achse) für beide Versuchstage; eingezeichnet sind die Zeitfenster der einzelnen Untersuchungsabschnitte;  $n=25$

Diese Grafik zeigt deutlich, dass das Maximum der GFP zeitgleich auftritt mit der N1-Komponente im primären akustischen Kortex, also vermutlich auch vor allem von der N1-Welle bestimmt wird. Ein weiterer, allerdings schwächerer GFP-Anstieg begleitet das Auftreten der P2-Komponente, die ja auch an der Cz-Elektrode zu einem etwas geringeren Spannungsaus-schlag führt als N1. Um diesen zweiten Ausschlag quantitativ erfassen zu können, wurde ein weiteres Zeitfenster von 152 - 281 ms definiert. Die untere Grenze dieses Fensters fällt entsprechend Lehmann und Skrandies (1980) in den Bereich der niedrigsten GFP, da hier die größte Veränderung der Feldtopographie zu erwarten ist. Die obere Grenze liegt mit 281 ms sehr spät, um für alle Versuchspersonen den zeitlich stark streuenden Zeitpunkt der stabilsten Topographie (maximale GFP) und ihrer Marker messen zu können.

Auffällig ist, dass im Vergleich der beiden Versuchstage einerseits die Cz-Elektrode bei gleicher Spannungsamplitude unterschiedliche Maxima und Minima zeigt (möglicherweise eine Verschiebung der Centroiden; siehe dort), andererseits die GFP-Kurve vor allem am Zeitpunkt N1 eine deutliche Verringerung zeigt. Diese Effekte sollen im Folgenden eingehend dargestellt werden.

### 3.2.3 Cz–Amplitude

Die Messwerte der Cz–Elektrode wurden anhand der Trigger-Kanal-Aufzeichnungen den verwendeten Lautstärkestufen zugeordnet und innerhalb eines Tages über alle Versuchspersonen gemittelt. Die so gewonnenen Daten wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Dabei ergaben sich folgende Daten:

Cz-Amp. Lautstärke (dB)	Tag 10		Tag 40	
	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	13,31	4,05	12,62	4,00
70	16,25	5,35	15,15	4,03
80	18,54	6,09	17,69	4,71
90	21,65	6,92	19,70	6,10
100	24,89	9,47	22,76	6,81
Total	18,93	7,68	17,59	6,26
Unterschied	<b>p&lt;0,001***</b>		<b>p&lt;0,001***</b>	

**Tab. 3.2:**

Spannung-Amplitude an der Cz–Elektrode, aufgetrennt nach Lautstärkestufen und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

Damit zeigt sich, dass tatsächlich ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht zwischen den Spannungsausschlägen an der Cz–Elektrode und der Lautstärke des Stimulus, der den Ausschlag hervorgerufen hat.

Unter Anwendung der Slope-Berechnung für die Elektrode Cz ergeben sich, gemittelt über alle Testpersonen, die folgenden Werte:

Cz-Slope n=25	Tag 10		Tag 40	
	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
	0,281	0,165	0,245	0,136
Unterschied	<b>t=1,77 p=0,089 n.s.</b>			

**Tab. 3.3:**

Amplituden-Slope an der Cz–Elektrode für die Versuchstage 10 und 40; Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchstagen

### 3.2.4 GFP–Werte

Die Lautstärkeabhängigkeit der Cz–Amplitude ist ein in der Literatur seit langem bekannter Parameter (z.B. Hegerl und Juckel, 1993). Offen blieb bisher, ob auch die globale Feldstärke in ähnlicher Weise durch die Stimuluslautstärke moduliert werden kann. Die Tabellen 3.4 und 3.5 zeigt die entsprechenden Daten, Abbildung 3.6 die zugehörigen Kurvenverläufe der GFP:

GFP-Wert 1	Tag 10		Tag 40	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	4,03	0,97	3,96	1,74
70	4,22	1,16	4,07	1,59
80	4,37	1,09	4,23	1,56
90	4,90	1,48	4,63	1,73
100	6,56	3,00	5,86	2,03
Total	4,82	1,92	4,55	1,84
Unterschied	<b>p&lt;0,001***</b>		<b>p=0,001***</b>	

**Tab. 3.4:**

Maximale Spannungswerte der GFP im Fenster 1 (58-152 ms), aufgetrennt nach Lautstärkestufen und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

GFP-Wert 2	Tag 10		Tag 40	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	3,24	0,89	3,37	1,52
70	3,37	0,85	3,31	1,55
80	3,46	1,06	3,57	1,39
90	3,89	1,08	3,90	1,38
100	5,28	1,57	4,96	1,52
Total	3,85	1,33	3,82	1,57
Unterschied	<b>p&lt;0,001***</b>		<b>p=0,001***</b>	

**Tab. 3.5:**

Maximale Spannungswerte der GFP im Fenster 2 (152-281 ms), aufgetrennt nach Lautstärkestufen und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

Somit wird klar, dass sich auch die GFP in hochsignifikanter Weise in Abhängigkeit von der Stimuluslautstärke verändert. Allerdings ist diese Veränderung nicht so deutlich abgestuft und linear ansteigend wie bei Messung an der Cz-Elektrode, und es irritiert auch der überproportionale Ausschlag für eine Lautstärke von 100 dB.

Analog wie an der Elektrode Cz dargestellt die Slope-Werte der GFP, getrennt nach den Zeitfenstern 1 und 2.

GFP-Slope F1	Tag 10 - Fenster 1		Tag 40 - Fenster 1	
n=25	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
	0,043	0,067	0,032	0,039
Unterschied	<b>t=1,85 p=0,077 n.s.</b>			

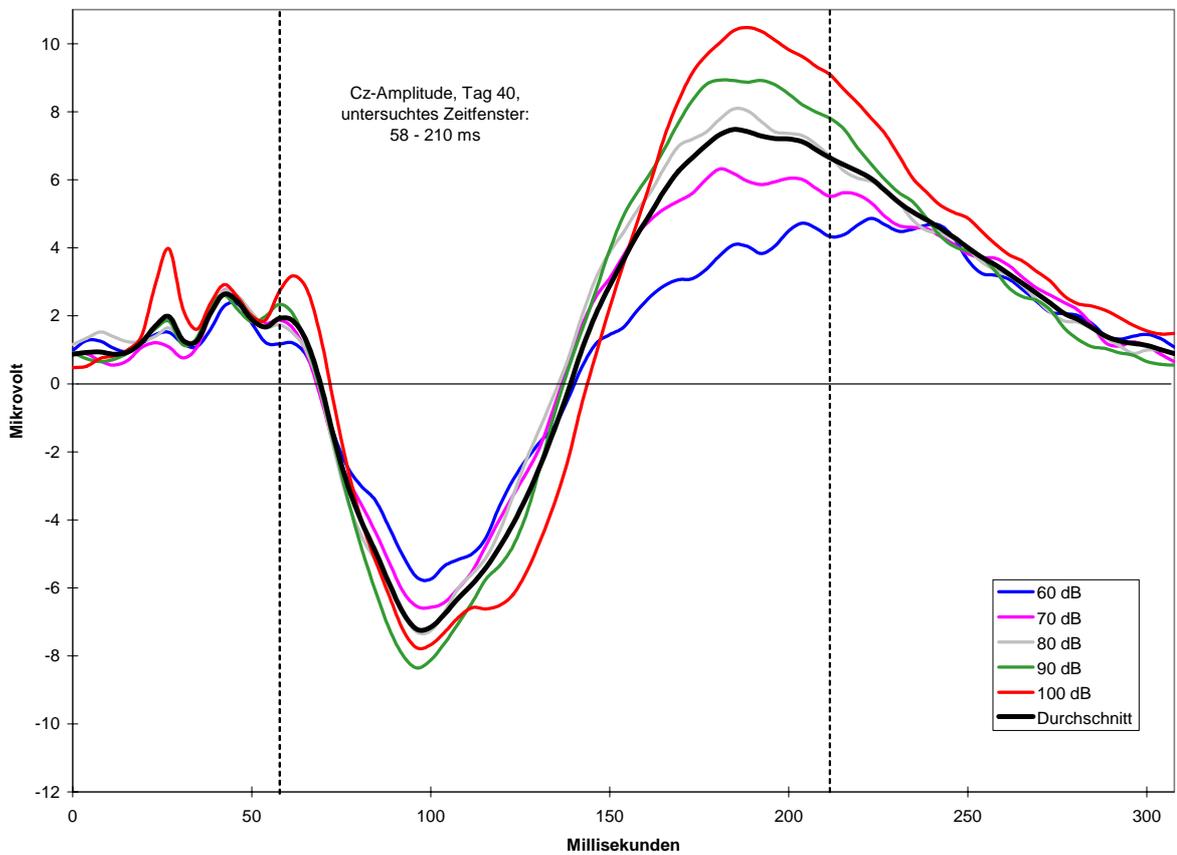
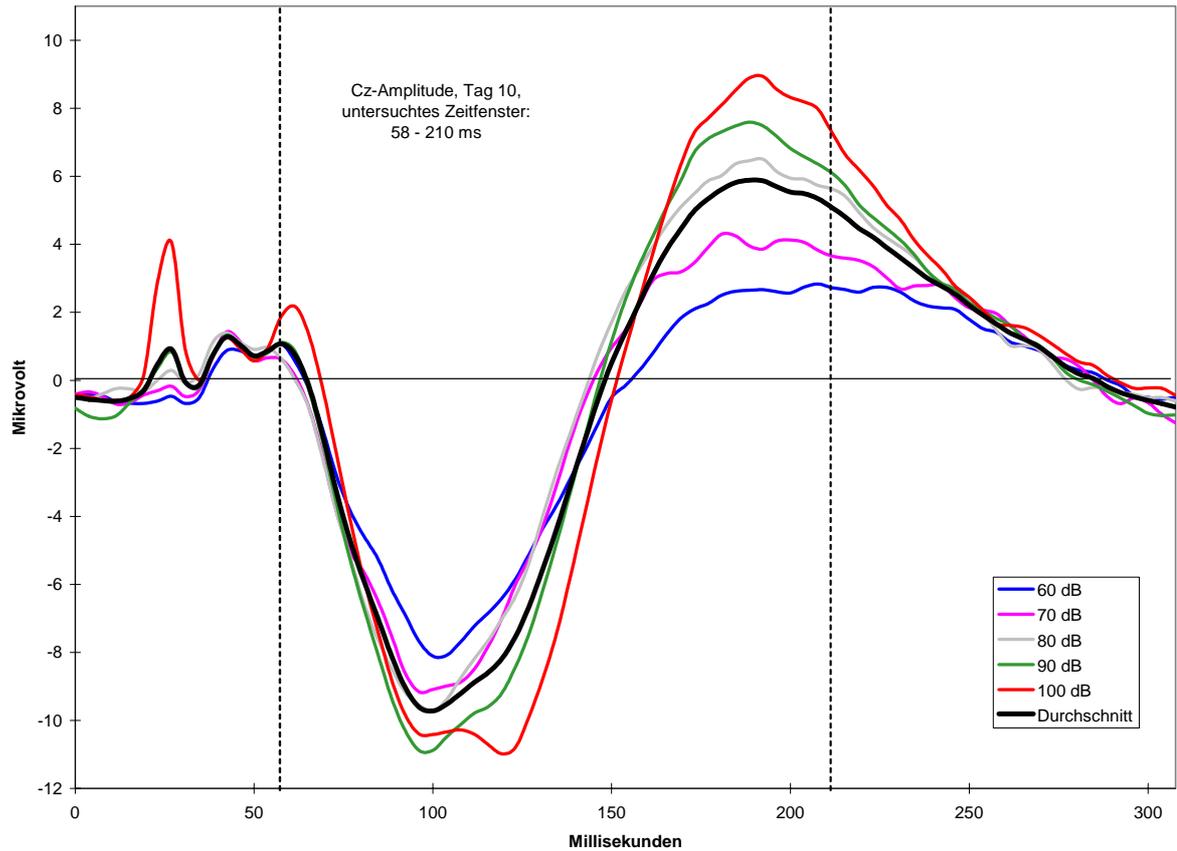
**Tab. 3.6:**

Amplituden-Slope der GFP im Fenster 1 (58-152 ms) für die Versuchstage 10 und 40; Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchstagen

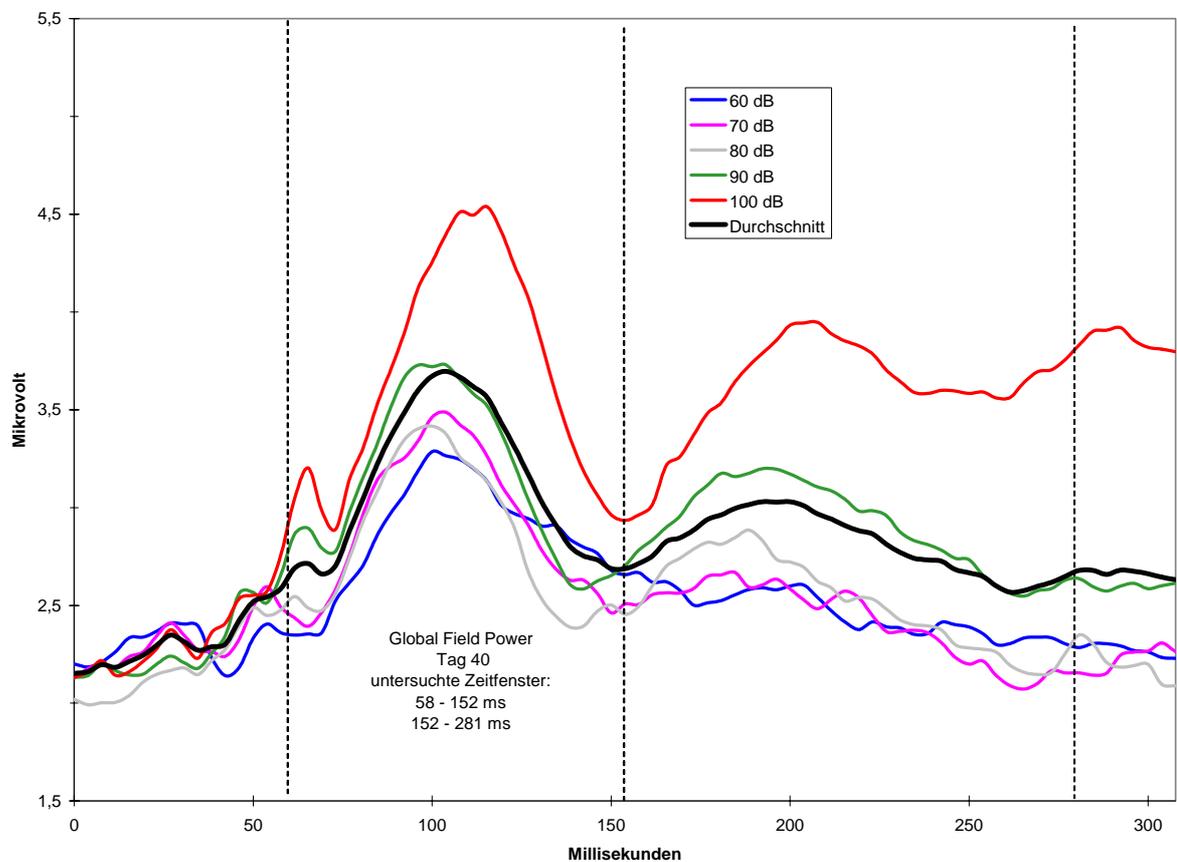
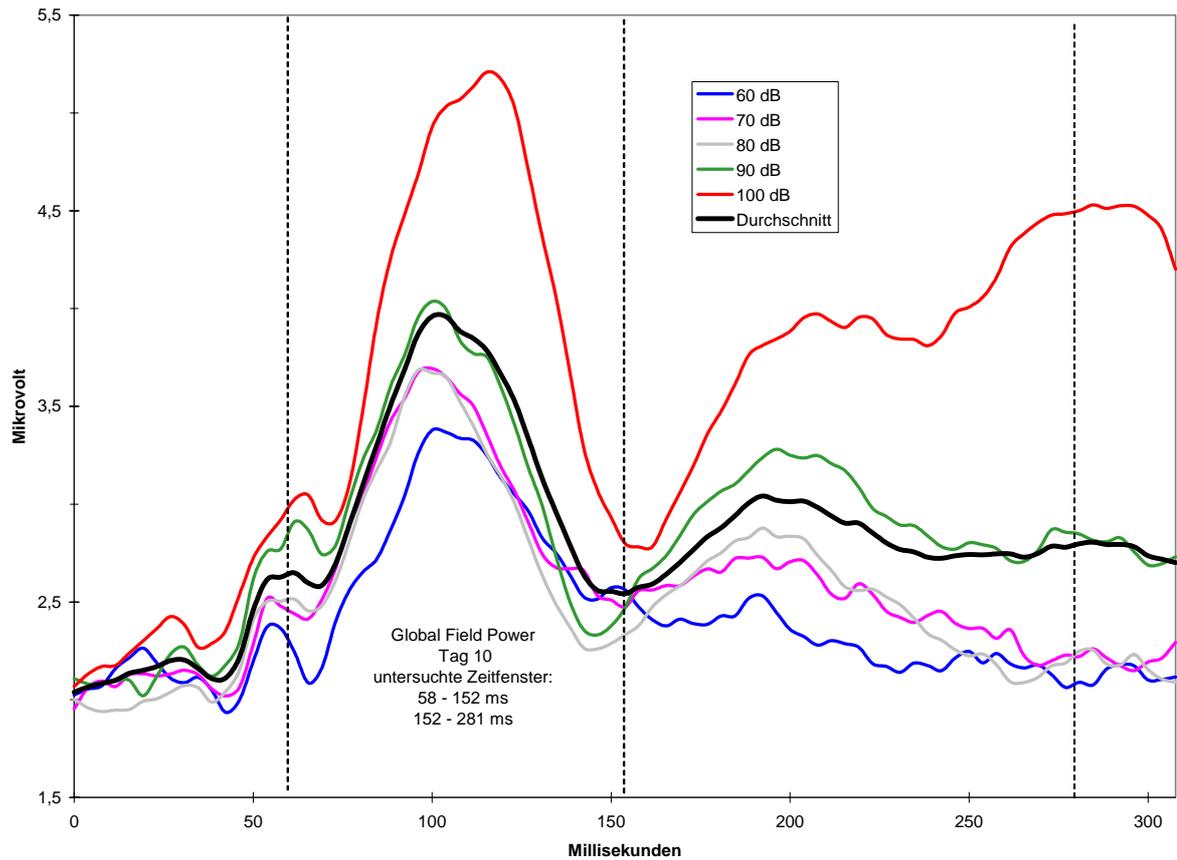
GFP-Slope F2	Tag 10 - Fenster 2		Tag 40 - Fenster 2	
n=25	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
	0,041	0,028	0,034	0,026
Unterschied	<b>t=1,16 p=0,258 n.s.</b>			

**Tab. 3.7:**

Amplituden-Slope der GFP im Fenster 2 (152-281 ms) für die Tage 10 und 40; Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchstagen



**Abb. 3.2:** Spannungsverlauf an der Cz-Elektrode in Abhängigkeit von der Stimuluslautstärke am Tag 10 (oben) und am Tag 40 (unten);  $n=25$

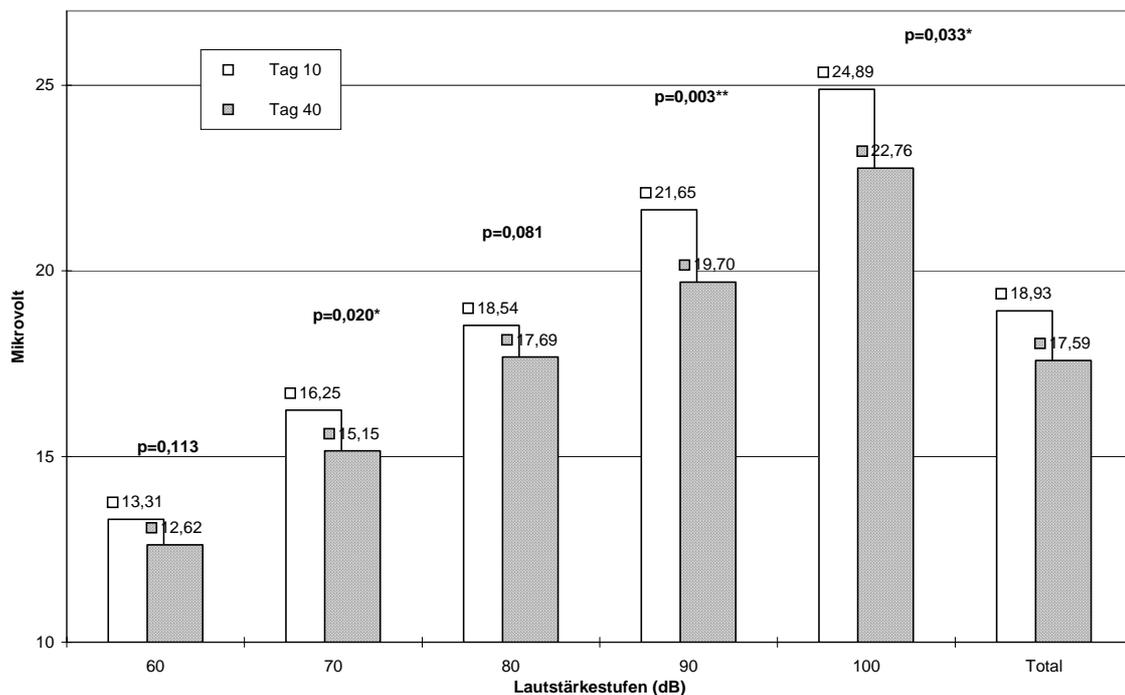


**Abb. 3.3:** Spannungsverlauf der GFP in Abhängigkeit von der Stimuluslautstärke am Tag 10 (oben) und am Tag 40 (unten); n=25

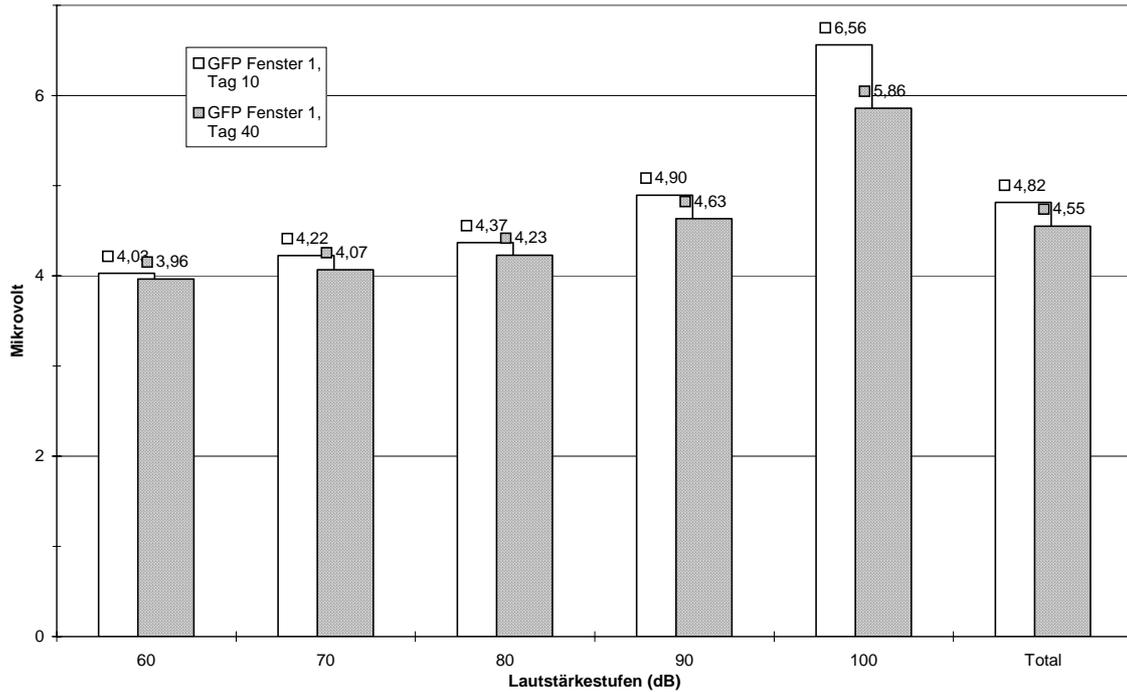
### 3.2.5 Einfluss der Zeit auf Cz–Amplitude und GFP

Sowohl in den statistischen Kennwerten der Cz–Amplitude als auch des GFP–Wertes (s. o.) ist in den Einzel- wie auch in den Mittelwerten ein deutlicher Abfall zu verzeichnen. Der durchschnittliche Abfall zwischen den beiden Meßzeitpunkten beträgt  $1,34 \pm 0,59 \mu\text{V}$  (Bandbreite  $0,69 - 2,13 \mu\text{V}$ ) für die Cz–Amplitude und  $0,26 \pm 0,23$  ( $0,06 - 0,70$ )  $\mu\text{V}$  für die globale Feldstärke (siehe auch Abbildungen 3.7 und 3.8).

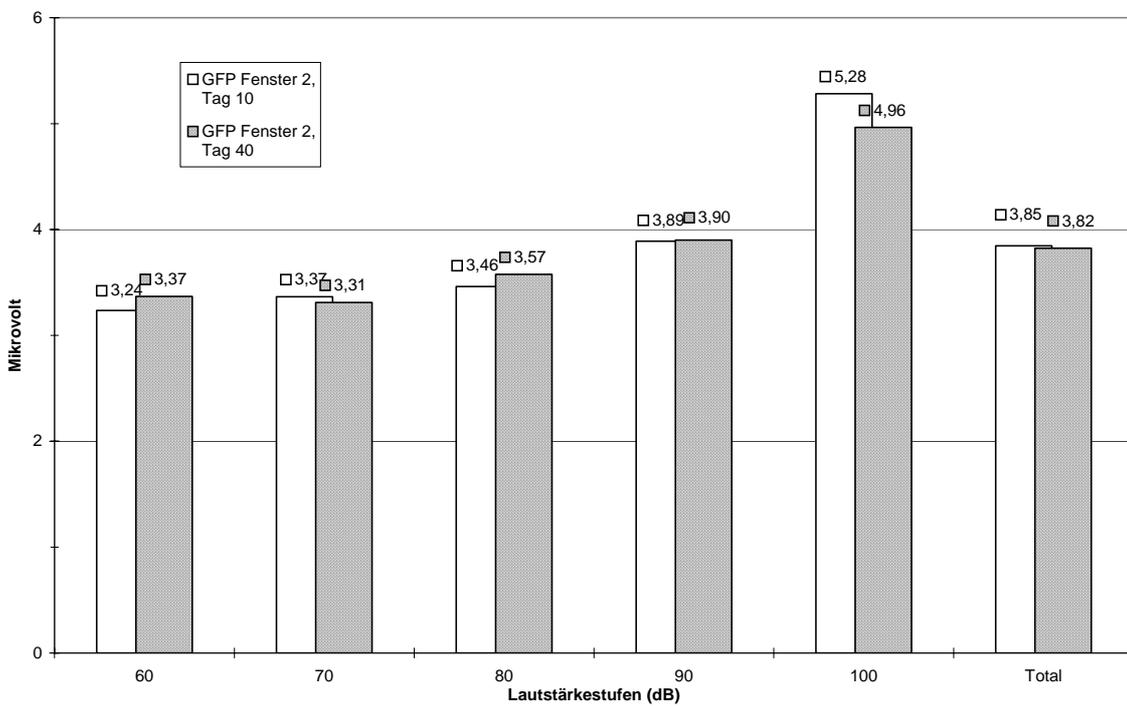
Sowohl für die Amplitude an Cz als auch für die GFP im Fenster 1 zeigt sich eine deutliche Verringerung der Messwerte nach 30 Tagen. Allerdings liegt diese Verringerung nur für die Cz–Amplitude auf signifikantem bzw. annähernd signifikantem Niveau (siehe Abbildung 3.4), die Unterschiede der GFP–Werte sind zu klein, um einen statistisch sichtbaren Effekt erzeugen zu können (Abbildung 3.5 und 3.6).



**Abb. 3.4:** Spannungsamplitude an der Cz–Elektrode zwischen den Zeitpunkten N1 und P2 der Tage 10 und 40 für die jeweiligen Lautstärkestufen ; n=25; p beschreibt die Irrtumswahrscheinlichkeit für einen 2-seitigen t-Test für verbundene Stichproben zwischen den Daten der Tage 10 und 40 für die jeweiligen Lautstärkestufen



**Abb. 3.5:** maximale GFP-Werte im Fenster 1 (58-152 ms) der Tage 10 und 40 für die jeweiligen Lautstärke-  
 fen; n=25; für keine Lautstärkestufe besteht zwischen den Datenreihen ein signifikanter Unterschied



**Abb. 3.6:** maximale GFP-Werte im Fenster 2 (152-281 ms) der Tage 10 und 40 für die jeweiligen Lautstärke-  
 fen; n=25; für keine Lautstärkestufe besteht zwischen den Datenreihen ein signifikanter Unterschied

### 3.2.6 Latenzen

#### 3.2.6.1 Latenz von N1 und P2 an der Elektrode Cz

Bei der Bestimmung der Maxima (P2) und Minima (N1) des Spannungsausschlages an der Elektrode Cz wurde gleichzeitig die verstrichene Zeit vom Stimulus bis zum Auftreten des jeweils größten Ausschlages registriert, die sog. Latenzzeit. Dabei gefundene Werte sind in den Tabellen 3.8 und 3.9 dargestellt:

N1-Latenz	Tag 10		Tag 40	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	107,73	9,97	106,41	10,23
70	101,09	8,12	101,72	9,07
80	102,27	8,66	100,39	6,65
90	104,84	11,02	101,95	9,57
100	110,70	14,80	108,13	14,96
Total	105,33	11,18	103,72	10,71
Unterschied	<b>p=0,012*</b>		<b>p=0,042*</b>	

**Tab. 3.8:**

Latenzzeit bis zum Auftreten der Welle N1 an der Cz-Elektrode an den Versuchstagen 10 und 40, aufgetrennt nach Lautstärke und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

P2-Latenz	Tag 10		Tag 40	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	179,84	26,71	192,89	14,34
70	183,91	25,95	182,34	19,56
80	187,34	17,69	185,00	14,49
90	184,92	17,22	185,31	15,42
100	184,30	19,95	184,61	19,46
Total	184,06	21,66	186,03	16,93
Unterschied	<b>p=0,820</b>		<b>p=0,232</b>	

**Tab. 3.9:**

Latenzzeit bis zum Auftreten der Welle P2 an der Cz-Elektrode an den Versuchstagen 10 und 40, aufgetrennt nach Lautstärke und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

Die Zahlen zeigen, dass offensichtlich nur die Welle N1 in ihrem zeitlichen Auftreten von der Stimuluslautstärke beeinflusst wird, dies aber für beide Versuchstage in signifikanter Weise. Die Latenz der Welle P2 hingegen scheint vollkommen unbeeinträchtigt zu sein von der Dezibel-Zahl des dargebotenen Reizes.

#### 3.2.6.2 Latenz der GFP

Tabelle 3.10 zeigt die Werte der GFP-Latenzzeit in Abhängigkeit von der Lautstärke. Obwohl das GFP-Maximum nur wenige Millisekunden nach der Welle N1 an Cz auftritt, ist keine Lautstärkeabhängigkeit zu erkennen.

GFP-Latenz 1	Tag 10		Tag 40	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	113,52	24,66	127,27	33,35
70	116,17	30,37	113,67	28,61
80	118,59	37,90	118,75	29,72
90	112,03	39,55	121,17	41,15
100	122,11	39,40	131,48	45,29
Total	116,48	34,50	122,47	36,18
Unterschied	<b>p=0,855</b>		<b>p=0,444</b>	

**Tab. 3.10:**

Latenzzeit bis zum Auftreten der maximalen globalen Feldstärke im Fenster 1 (58-152 ms) an den Versuchstagen 10 und 40, aufgetrennt nach Lautstärke und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

GFP-Latenz 2	Tag 10		Tag 40	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	184,84	30,60	199,69	36,09
70	197,89	34,08	192,50	26,58
80	203,52	24,73	201,72	26,77
90	206,64	26,84	202,19	30,70
100	235,16	38,52	208,91	29,66
Total	205,61	35,03	201,00	30,13
Unterschied	<b>p&lt;0,001***</b>		<b>p=0,437 n.s.</b>	

**Tab. 3.11:**

Latenzzeit bis zum Auftreten der maximalen globalen Feldstärke im Fenster 2 (152-281 ms) an den Versuchstagen 10 und 40, aufgetrennt nach Lautstärke und Versuchstagen; ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

Die Zahlen in Tabelle 3.10 zeigen eindeutig, dass die Zeit des Auftretens des ersten GFP-Maximums nicht von der Lautstärke des Stimulus abhängig ist, für das zweite Maximum hingegen ein signifikanter Einfluss der Lautstärke auf die GFP-Latenz ausschließlich am Tag 10 besteht.

### 3.2.7 Centroide

Die rechnergesteuerte Ermittlung der Centroide, also der positiven bzw. negativen Schwerpunkte des elektrischen Feldes zum Zeitpunkt  $t$  ergab die in Tabellen 3.12 (vorderes, negatives Maximum) und 3.13 (hinteres, positives Maximum) dargestellten Daten. Die Darstellung der Meßwerte (siehe Abbildung 3.10) erfolgt als Projektion des Elektrodenarrays auf ein zweidimensionales Koordinatensystem, bei dem die Elektrodenpositionen auf den Schnittpunkten eines quadratischen Gitters angenommen werden. Diese Schnittpunkte werden mit ganzzahligen Werten beschrieben, z.B. ist die Lage von Cz bei 3/3. Die Aufsicht erfolgt stets von oben, links ist links, hinten ist in der Darstellung unten

CX1	Tag 10-Fenster1		Tag 10-Fenster2		Tag 40-Fenster1		Tag 40-Fenster2	
	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	3,08	0,20	3,31	0,42	3,09	0,22	3,13	0,39
70	3,06	0,25	3,33	0,30	3,06	0,20	3,07	0,31
80	2,99	0,24	3,16	0,29	3,04	0,21	3,05	0,27
90	2,99	0,19	3,14	0,24	2,96	0,23	2,96	0,38
100	3,00	0,18	3,12	0,21	3,02	0,19	3,03	0,29
Total	3,02	0,21	3,21	0,31	3,03	0,21	3,05	0,33
Unterschied	p=0,429		p=0,027*		p=0,268		p=0,510	
CY1	Tag 10-Fenster1		Tag 10-Fenster2		Tag 40-Fenster1		Tag 40-Fenster2	
	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	2,01	0,62	1,82	0,56	1,97	0,47	2,10	0,86
70	1,95	0,40	1,95	0,78	2,02	0,49	2,45	1,14
80	2,06	0,52	2,12	0,78	2,10	0,62	2,38	1,09
90	2,29	0,61	2,00	0,85	2,27	0,71	2,39	1,21
100	2,57	0,79	1,72	0,64	2,49	0,82	2,20	1,04
Total	2,18	0,64	1,92	0,73	2,17	0,65	2,30	1,06
Unterschied	p=0,002**		p=0,337		p=0,030*		p=0,761	

**Tab. 3.12:** Lage des negativen vorderen Maximums der GFP in den Zeitfenstern 1 (58-152 ms) und 2 (152-281 ms) an den Versuchstagen 10 und 40, aufgetrennt nach Lautstärkestufen und Versuchstagen; CX1 beschreibt die Lage des Centroids auf der x-Achse von links (1) nach rechts (5), CY1 die y-Achse von vorne (1) nach hinten (5); ANOVA für Faktor „Lautstärke“,  $n=25$ ,  $df=4$

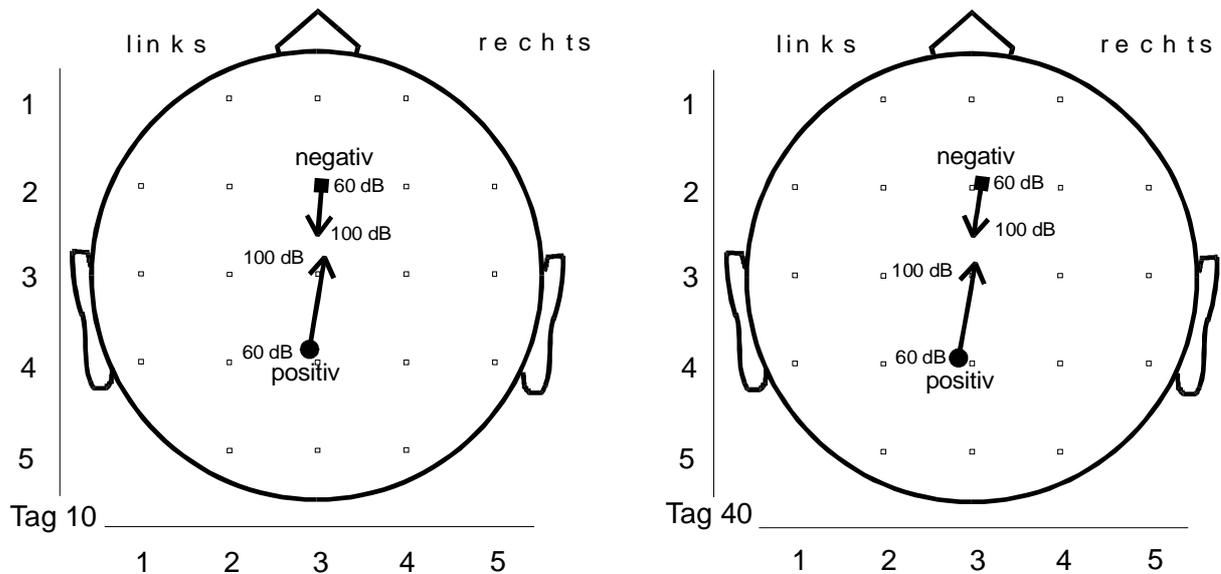
CX2	Tag 10-Fenster1		Tag 10-Fenster2		Tag 40-Fenster1		Tag 40-Fenster2	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	2,95	0,33	2,75	0,36	2,83	0,25	2,91	0,33
70	2,92	0,30	2,77	0,27	2,83	0,26	2,98	0,29
80	2,96	0,28	2,91	0,27	2,84	0,31	2,98	0,23
90	3,05	0,24	2,96	0,22	3,01	0,33	2,99	0,15
100	3,03	0,19	2,95	0,15	3,02	0,19	3,01	0,23
Total	2,98	0,28	2,87	0,27	2,91	0,28	2,97	0,25
Unterschied	p=0,442		p=0,008**		p=0,018*		p=0,691	
CY2	Tag 10-Fenster1		Tag 10-Fenster2		Tag 40-Fenster1		Tag 40-Fenster2	
Lautstärke (dB)	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.	Mw.	Stabw.
60	3,90	0,72	3,61	0,58	3,93	0,51	3,47	0,66
70	4,02	0,39	3,42	0,58	3,98	0,49	3,19	0,68
80	3,95	0,63	3,29	0,53	3,80	0,84	3,23	0,60
90	3,49	0,93	3,38	0,45	3,41	0,90	3,19	0,65
100	2,82	1,19	3,60	0,65	2,87	1,30	3,29	0,71
Total	3,63	0,92	3,46	0,57	3,60	0,95	3,28	0,66
Unterschied	p<0,001***		p=0,197		p<0,001***		p=0,534	

**Tab. 3.13:** Lage des positiven hinteren Maximums der GFP in den Zeitfenstern 1 (58-152 ms) und 2 (152-281 ms) an den Versuchstagen 10 und 40, aufgetrennt nach Lautstärke und Versuchstagen; CX2 beschreibt die Lage des Centroids auf der x-Achse von links (1) nach rechts (5), CY2 die y-Achse von vorne (1) nach hinten (5); ANOVA für Faktor „Lautstärke“, n=25, df=4

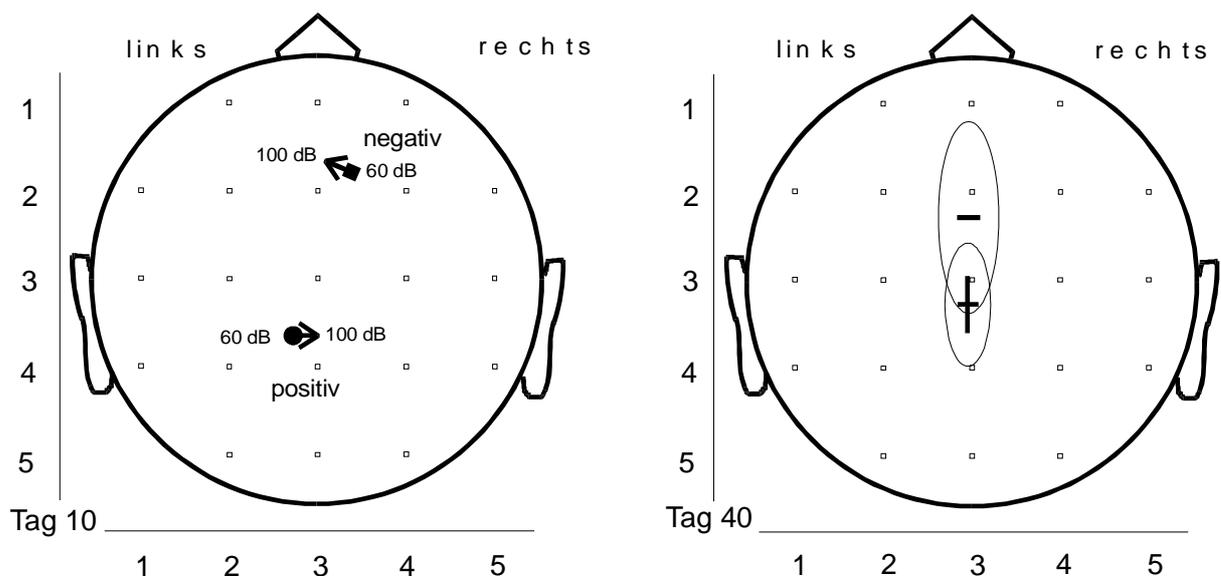
Die hier aufgeführten Ergebnisse zeigen zunächst ein sehr uneinheitliches Bild; doch ausgehend von entsprechenden Arbeiten (z.B. Fallgatter et al., 1997; Fallgatter et al., 1998) muß das Hauptaugenmerk bei der Untersuchung der Centroide vor allem auf Bewegungen des hinteren, positiven Maximums entlang der y-Achse gelegt werden. In dieser Hinsicht zeigt sich im Zeitraum zwischen 58 - 152 ms ein eindeutiges Bild: mit zunehmender Lautstärke der Stimuli wandert der hintere Centroid immer mehr nach vorne und zur Mittellinie, der vorne gelegene, leicht nach rechts lateralisierte Centroid kommt ihm dabei entgegen. Quantitativ beschrieben beträgt diese Anteriorisierung des hinteren Centroiden am Tag 10  $1,08 \pm 1,15$  (Bandbreite -1,04 - 3,15) Elektrodenabstände (EA), am Tag 40  $1,06 \pm 1,23$  (-0,35 - 3,38). Das vordere negative Maximum bewegt sich gleichzeitig um  $0,57 \pm 0,60$  (-0,35 - 1,76) EA am Tag 10 bzw.  $0,52 \pm 0,61$  (-0,92 - 1,79) EA am Tag 40 nach hinten. Diese Veränderung läuft also in Abhängigkeit von der Lautstärke stets mit gleicher Bewegungsrichtung und -Intensität ab, auch die Lokalisation der Centroide unterscheidet sich zwischen Tag 10 und 40 kaum.

Im Zeitfenster 2 hingegen sind abgesehen von leichten Bewegungen der Centroiden entlang der x-Achse zur Mittellinie hin keine signifikanten Veränderungen zu erkennen; auch die beobachtete Medialisierung findet hier nur am Tag 10 statt, allerdings liegen die Centroide am Tag 40 von Anfang an wesentlich medialer als am Tag 10.

Die Abbildungen 3.7 und 3.8 stellen die Centroide in den beiden Zeitfenstern und ihre Bewegung dar:



**Abb. 3.7:** Centroide der GFP im Zeitfenster 1 (58-152 ms); die Pfeile markieren die Verschiebung der Centroide in Abhängigkeit von der Stimuluslautstärke (siehe auch Tab. 3.9 und 3.10); auf das Einzeichnen der Standardabweichungen (Centroidengröße) wurde im Sinne der Übersichtlichkeit verzichtet; n=25



**Abb. 3.8:** Centroide der GFP im Zeitfenster 2 (152-281 ms); die Pfeile im linken Bild markieren die Verschiebung der Centroide in Abhängigkeit von der Stimuluslautstärke (siehe auch Tab. 3.9 und 3.10), auf das Einzeichnen der Standardabweichungen (Centroidengröße) wurde im Sinne der Übersichtlichkeit verzichtet; das rechte Bild zeigt die Centroide am Tag 40 mit ihren mittleren Lagen und Standardabweichungen, hier existieren keine signifikanten Bewegungen; n=25

Die Beobachtung der Maxima der GFP führt zu verschiedenen Schlußfolgerungen und Fragen: Im Zeitfenster 1 bewegen sich die Centroide offensichtlich in Abhängigkeit von der Lautstärke des Stimulus auf die Feldmitte zu. Dies darf als Ergänzung zu den bereits angeführten Eigenschaften von GFP und ihrer Latenz im Zeitraum zwischen 58 und 152 Millisekunden betrachtet werden und paßt auch ins bisher entworfene Bild. Für die Verschiebung der Centroide entlang der x-Achse erscheinen verschiedene Gründe möglich, z.B. Hördefekte, Händigkeit, Geschlecht oder auch generelle Eigenschaften der GFP.

Die im Fenster 2 am Tag 10 gefundene, leichte Medialisierung der Centroide dagegen wirft die Frage auf, warum sie eben nur am Tag 10 auftritt und ob sie unter Umständen ein Effekt des Alkoholent sein könnte.

### 3.3 Persönlichkeitsmerkmale

Am Tag 40 des Versuches war den Testteilnehmern sowohl eine deutsche Version des „Temperament and Character Inventory“ (TCI) nach Richter und Eisenmann (1995) sowie der Münchner Alkoholismus Test (MALT; Feuerlein et al., 1977) vorgelegt worden.

Im folgenden sollen die Persönlichkeitsmerkmale „Vorsichtigkeit“ (harm avoidance [HA]), „Neugierigkeit“ (novelty seeking [NS]) und Belohnungsabhängigkeit (reward dependence [RD]) aus dem TCI eingehender betrachtet werden.

Persönlichkeitsmerkmale	Mittelwert	SD
Vorsichtigkeit (HA)	15,32	6,33
Neugierigkeit (NS)	20,52	5,23
Belohnungsabhängigkeit (RD)	13,72	3,70

**Tab. 3.14:**

Persönlichkeitsmerkmale entsprechend TCI  
N=25

Die gemessenen Werte unterscheiden sich nicht signifikant von den Daten einer bereits zuvor untersuchten gesunden Kontrollgruppe (Weijers et al., 1999; Herrmann et al., 2002).

### 3.4 Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und elektro-physiologischen Daten

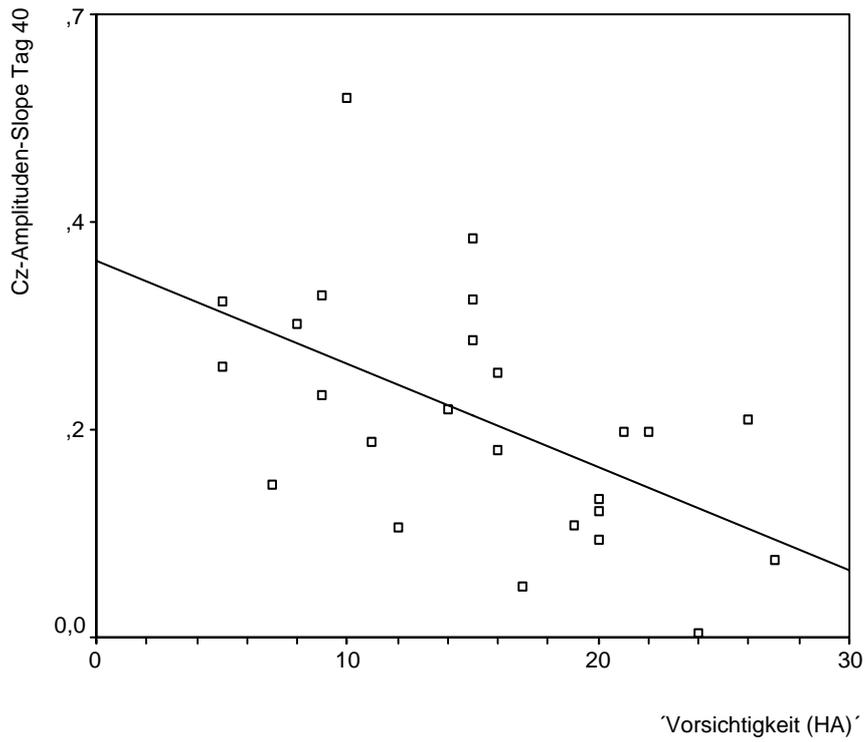
In einem letzten Schritt wurden die zuvor beschriebenen elektro-physiologischen Kenndaten mit den TCI-Scores in Beziehung gesetzt. Zur Anwendung kam die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson, entsprechend dem Modell von SPSS 7.5.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse für die Slope-Werte an der Elektrode Cz bzw. für die GFP. Auch andere Zusammenhänge, insbesondere bezüglich Lage und Veränderung der Centroide sowie der Latenzzeiten wurden überprüft, abgesehen von den dargestellten fanden sich jedoch keine weiteren signifikanten Zusammenhänge.

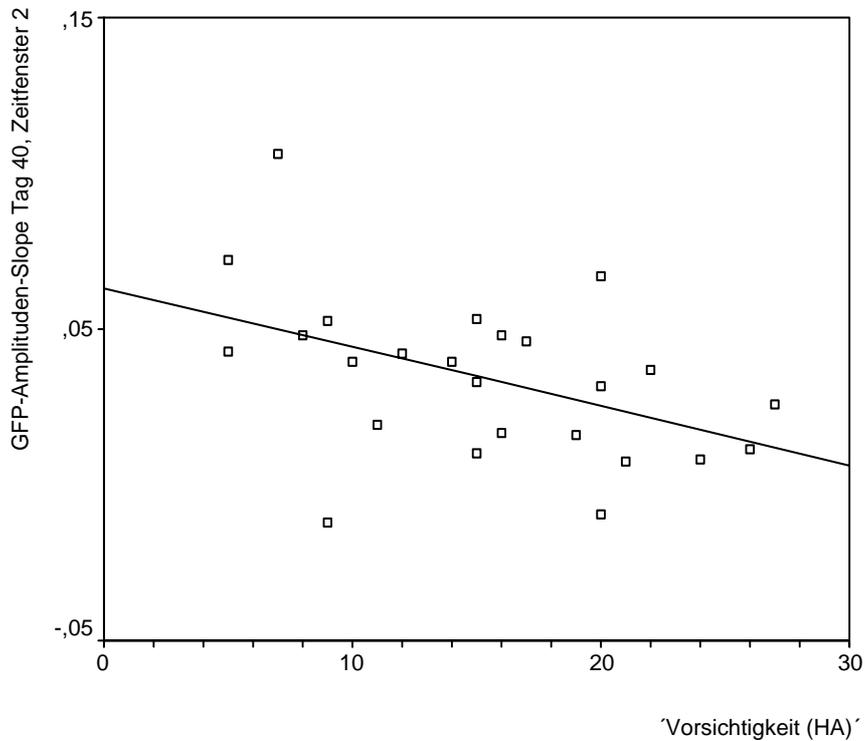
n=25	Vorsichtigkeit	Neugierigkeit	Belohnungsabh.
Cz-Slope Tag 10	r=-0,364 n.s.	r=-0,165 n.s.	r=0,259 n.s.
Cz-Slope Tag 40	<b>r=-0,540 p=0,005**</b>	r=-0,029 n.s.	r=0,111 n.s.
GFP-Slope Tag 10, F1	r=-0,199 n.s.	r=-0,032 n.s.	r=0,109 n.s.
GFP-Slope Tag 10, F2	r=-0,385	r=0,154 n.s.	r=0,211n.s.
GFP-Slope Tag 40, F1	r=-0,250 n.s.	r=-0,169 n.s.	r=0,325 n.s.
GFP-Slope Tag 40, F2	<b>r=-0,455 p=0,022*</b>	r=0,246 n.s.	r=0,177 n.s.

**Tab. 3.15:** Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und intensitätsabhängigen Slope Werten für die Elektrode Cz sowie die GFP, aufgetrennt in die Zeitfenster F1 (58-151 ms) und F2 (152-281 ms) und die beiden Versuchstage. Berechnet wurde eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson.

Es zeigt sich, in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Hegerl und Juckel, eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal „Vorsichtigkeit“ (HA) und dem lautstärkeabhängigen Slope-Wert an der Elektrode Cz, ebenso ein gleichgerichteter, nur wenig geringerer Bezug zwischen HA und dem entsprechenden GFP-Wert im Zeitfenster von 152-281 ms. Interessanterweise bestehen beide Beziehungen ausschließlich am Tag 40, jedoch nicht am Tag 10 der Untersuchung. Die folgenden Grafiken stellen die negative Korrelation dar:



**Abb. 3.9:**  
Inverse Korrelation  
zwischen HA und Cz-  
Amplituden-Slope am  
Tag 40  
( $r=-0,540$ ,  $p=0,005^{**}$ )



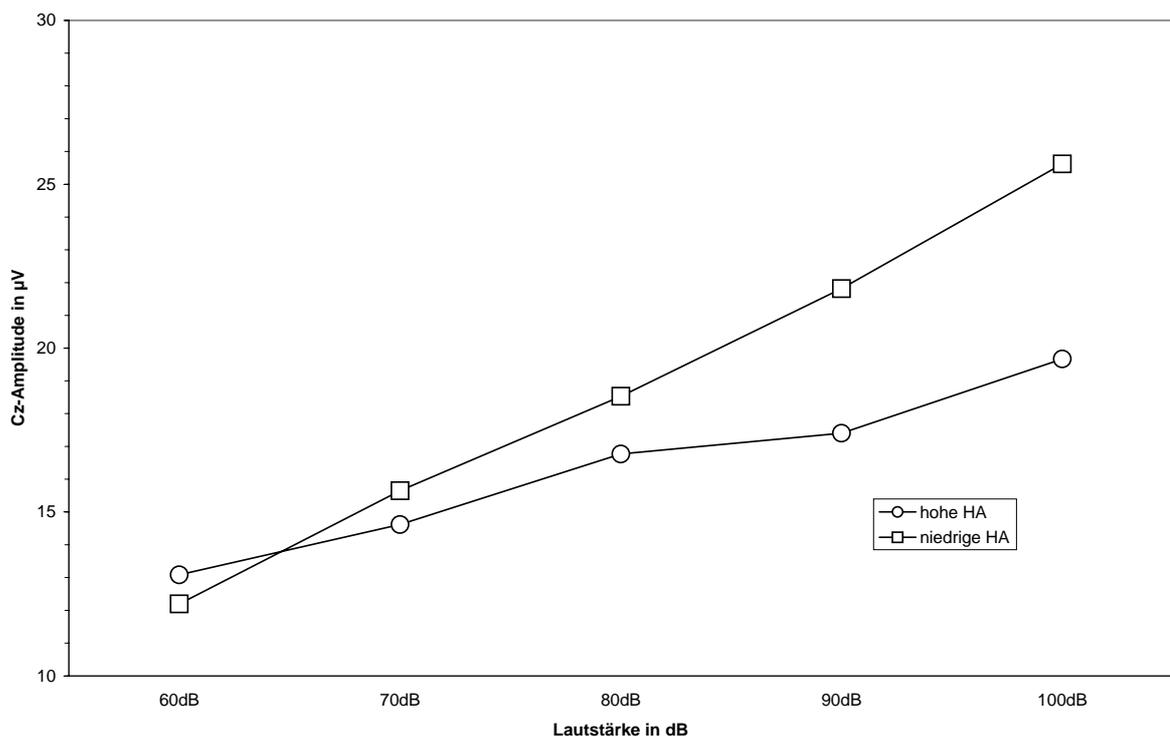
**Abb. 3.10:**  
Inverse Korrelation  
zwischen HA und  
GFP-Slope am Tag  
40 im Zeitfenster 2  
(152-281 ms)  
( $r=-0,455$ ,  
 $p=0,022^{*}$ )

Trennt man die Versuchspersonen anhand des Medianwertes für „Vorsichtigkeit“ in zwei Untergruppen, so zeigt sich für die Cz-Slope ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen mit hoher (n=13) bzw. niedriger (n=12) HA, nicht jedoch für die GFP-Slope.

n=25	Hohe HA	Niedrige HA	Unterschied
GFP-Slope F2	0,026 ± 0,021	0,042 ± 0,029	t=-1,63 p=0,116
Cz-Slope	0,157 ± 0,086	0,33 ± 0,12	<b>t=-3,87 p=0,001**</b>

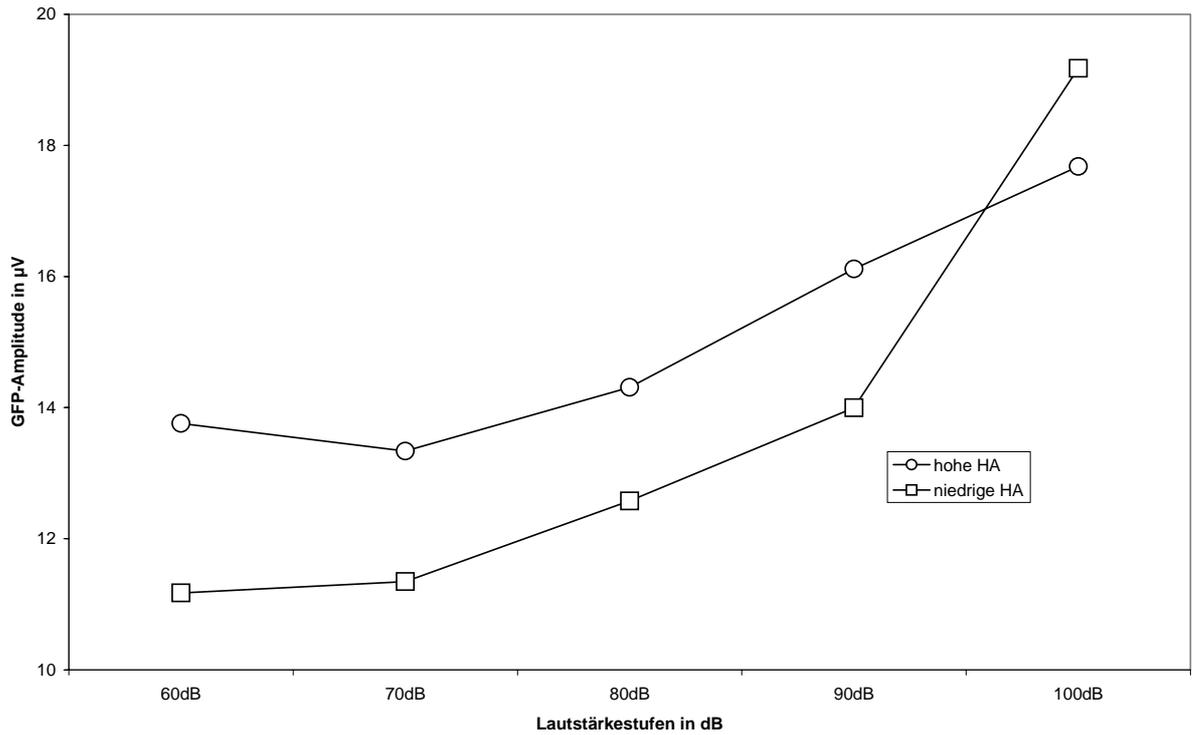
**Tab. 3.16:** Unterschied zwischen den Subgruppen „Hohe HA“ und „Niedrige HA“ bezüglich der Cz-Slope am Tag 40 sowie der GFP-Slope am Tag 40 im Zeitfenster 2 (152-281 ms); t-Test für unverbundene Stichproben, df=23

Stellt man nun die gemittelten Amplitudenwerte von Cz bzw. GFP aller Versuchspersonen für jede einzelne Lautstärkenstufe, aufgetrennt nach hoher bzw. niedriger HA dar, ergibt sich folgendes, äußerst aufschlussreiches Bild:



**Abb. 3.11:** Cz-Amplitude am Tag 40 für alle Lautstärkeebenen, Mittelwerte aufgetrennt nach „Hoher HA“ und „Niedriger HA“

Eine Darstellung in gleicher Weise für die GFP-Amplitude zeigt, dass der zunächst vermutete inverse Zusammenhang scheinbar ausschließlich von der GFP-Amplitude für 100 dB Lautstärke erzeugt wird.



**Abb. 3.12:** GFP-Amplitude am Tag 40 für alle Lautstärkeebenen, Mittelwerte aufgetrennt nach „Hoher HA“ und „Niedriger HA“

Allerdings ergibt die probeweise Berechnung einer eventuellen Korrelation zwischen HA und der GFP-Amplitude der Lautstärke 100 dB keinen verwertbaren statistischen Zusammenhang ( $r = -0,363$ ,  $p = 0,74$  n.s.).

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodenkritik

#### 4.1.1 Versuchsdurchführung und Studiendesign

Immer wieder im Verlauf dieser Arbeit wurde erwähnt, dass nur 25 von ursprünglich 82 eingeschlossenen Versuchspersonen eine ausreichende Anzahl von artefaktfreien EEG-Epochen in allen zu untersuchenden Parametern aufwiesen. Dieser Umstand gründet vor allem darin, dass die aufgezeichneten Rohdaten erst im Zuge der Auswertung auf Artefakte überprüft wurden; mitunter mussten mehr als zwei Drittel der Rohdaten verworfen werden, weil sie zu sehr artefaktüberlagert waren und damit den Auswertungskriterien nicht mehr entsprachen. Bei erneuter Durchführung eines ähnlichen Versuches erscheint es effektiver, durch verbesserte Software und erhöhte Hardwareleistung eine Onlineartefaktkontrolle in die Datenaufzeichnung zu integrieren und anstelle einer fest vorgegebenen Anzahl von Stimuli den entsprechenden Versuch so oft durchzuführen, bis eine bestimmte Anzahl von Episoden aufgezeichnet oder ein maximaler Zeitrahmen erreicht ist.

Was die Vergleichbarkeit und letztlich auch die Aussagekraft der Daten anbelangt, so fehlt natürlich vor allem anderen ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, so dass alle Aussagen, die den Einfluss der Alkoholentwöhnung betreffen, nur auf den Vergleich mit alten Daten aus der Literatur gründen. Ein ungleich größerer Erkenntnisgewinn wäre wohl auch mit einer Liquorentnahme an beiden Versuchstagen und entsprechender neurochemischer Untersuchung verbunden gewesen.

Dem Autor ist natürlich bewusst, dass ein solches Studiendesign mit einer Kontrollgruppe und mehreren Liquorentnahmen eines beträchtlichen Mehraufwands an Zeit, Arbeit, Material und finanziellen Mitteln bedurft hätte und ein solcher beträchtlicher, mit eindeutigen Risiken behafteter Eingriff in die Gesundheit einer Versuchsperson unter ethischen Aspekten nur schwer zu rechtfertigen wäre. Der Vollständigkeit halber sei dies jedoch angemerkt.

### 4.1.2 Datenauswertung und Statistik

Bei der Auswertung der Rohdaten sind nicht alle methodischen Möglichkeiten ausgeschöpft worden: neben den verwendeten Parametern GFP, GFP-Latenz und den angeführten topographischen Markern hätten auch noch Winkel, Abstand und Schwerpunkt der positiven und negativen Centroide gemessen werden können (siehe z.B. Strik, 1993). Die Beschränkung auf die verwendeten Parameter erfolgte, um *einen* Aspekt der GFP und der damit verbundenen Möglichkeiten umfassend beleuchten zu können.

Weiterhin hätten mehr als die in dieser Arbeit verwendeten Zeitfenster untersucht werden können. Dies hätte aber ein enormes mehr an Ergebnissen bei möglicherweise nur geringem zusätzlichem Erkenntnisgewinn mit sich gebracht. Die hier tatsächlich verwendeten Zeitfenster aber gründen auf zahlreichen Vorarbeiten, die nun um den Aspekt „GFP und ihre Marker“ erweitert bzw. unter dem zusätzlichen Gesichtspunkt „Persönlichkeit“ und/oder „Alkoholismus“ betrachtet wurden.

Auch der Einfluss anderer Größen wie Geschlecht, Händigkeit, Alter, Gesundheitszustand, Stimmung und vieles mehr wirken sicher in der einen oder anderen Weise auf das Ergebnis ein, wurden aber nicht berücksichtigt. Daher sind die dargestellten Zahlen nicht immer als gesicherte Erkenntnisse zu verstehen, sondern häufig nur als Trend, der in eine bestimmte Richtung weist und interpretiert werden muss. Darauf soll in der folgenden Diskussion an entsprechender Stelle aber nochmals hingewiesen werden.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Intensitätsabhängigkeit ist ein Hinweis auf die zentrale serotonerge Aktivität

Aufbauend auf z.B. der Arbeit von Peirson (1999) und verschiedenen Veröffentlichungen von Hegerl und Juckel bzw. Juckel et al. sollte in dieser Arbeit die Frage behandelt werden, ob die zentrale serotonerge Signalübertragung alkoholkranker Patienten, welche sich unter anderem im Persönlichkeitsmerkmal „Harm Avoidance“ widerspiegelt, mit dem Parameter der Intensitätsabhängigkeit abgebildet werden kann. Darüber hinaus sollte auch festgestellt werden, ob die topographische Analyse des EEGs darüber hinaus gehende Informationen gewinnen kann.

Die erste Frage kann eindeutig bejaht werden: Wie im Punkt 3.4 dargestellt, wurde am Untersuchungstag 40 eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen der Intensitätsabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale an der Elektrode Cz bzw. der GFP und dem Persönlichkeitsmerkmal „Harm Avoidance“ festgestellt (siehe Tab. 3.15 und Abb. 3.9 und 3.10). Für die beiden anderen untersuchten Persönlichkeitsmerkmale „Novelty Seeking“ und „Reward Dependence“ konnte kein ähnlich gearteter Zusammenhang beobachtet werden.

Bezug nehmend auf ältere Arbeiten über den Zusammenhang zwischen Lautstärkeabhängigkeit, serotonerg beeinflusster zentraler Informationsverarbeitung (Hegerl und Juckel, 1993; von Knorring und Perris, 1981) und HA (Peirson, 1999) konnte hier dargelegt werden, dass – zumindest bei alkoholkranken Patienten – der Parameter „Lautstärkeabhängigkeit“ benutzt werden kann, um indirekt auf die Aktivität des zentralen serotonergen Systems Rückschlüsse zu ziehen.

Leider tragen die topographischen Analysemethoden keine weiteren verwertbaren Ergebnisse bei, eine Korrelation zwischen Global Field Power und HA ist zwar ebenfalls erkennbar, sie ist jedoch deutlich schwächer ausgeprägt und offenbar vor allem durch die Ergebnisse für sehr hohe Lautstärken bedingt (siehe Abb. 3.12). Auch bei der Trennung der Messwerte für Versuchspersonen mit hoher bzw. niedriger HA zeigt nur die Messung an Cz ein signifikantes Ergebnis (siehe Tab. 3.16 bzw. Abb. 3.11 und 3.12). Die Messergebnisse bestätigen allerdings sehr deutlich den schon in vielen Vorarbeiten beschriebenen Umstand, dass die Intensitätsabhängigkeit und ihre Beziehung zu zentraler Transmitteraktivität und Persönlichkeit vor allem bei sehr intensiven, aversiven Stimuli zu Tage tritt.

Auffällig war weiterhin, dass der beschriebene Zusammenhang sehr deutlich am Tag 40 der Untersuchung zu beobachten ist, gar nicht dagegen am Tag 10. Dies kann wohl vor allem darin begründet sein, dass die serotonerg kontrollierte Informationsverarbeitung dieser Patienten zur fraglichen Zeit massiv durch die Auswirkungen des Alkoholentzuges beeinflusst war (siehe dazu auch die ausführliche Beschreibung dieser Zusammenhänge unter 2.2.3).

Juckel et al. untersuchten 1994 den Einfluss von Alkohol, Alkoholentzug und dessen Dauer auf die N1P2-Komponente. Sie stellten dabei u. a. fest, dass eine starke Lautstärkeabhängigkeit der Amplitude während des Entzuges einhergeht mit starken generellen Entzugssymptomen. Ebenso fanden sie heraus, dass unmittelbar nach Entzugsbeginn ein deutlicher Anstieg der Amplitude beginnt, der nach etwa einer Woche sein Maximum erreicht und danach über einen Zeitraum von etwa drei Monaten wieder auf das Ausgangsniveau absinkt. Juckel et al.

begründeten dies mit der serotonin – agonistischen Wirkung von Ethanol (Hegerl et al., 1996), die mit Entzugsbeginn nachlässt und zu einer stetig steigenden kortikalen Hyperexzitabilität führt.

Betrachtet man die Zahlen des Untersuchungstages 10 im Vergleich zum Tag 40 (siehe Abb. 3.4 bis 3.6), so ist das Korrelat dieser Übererregbarkeit deutlich erkennbar – die Messwerte des früheren Versuchstages liegen teils hochsignifikant über denen des Tag 40.

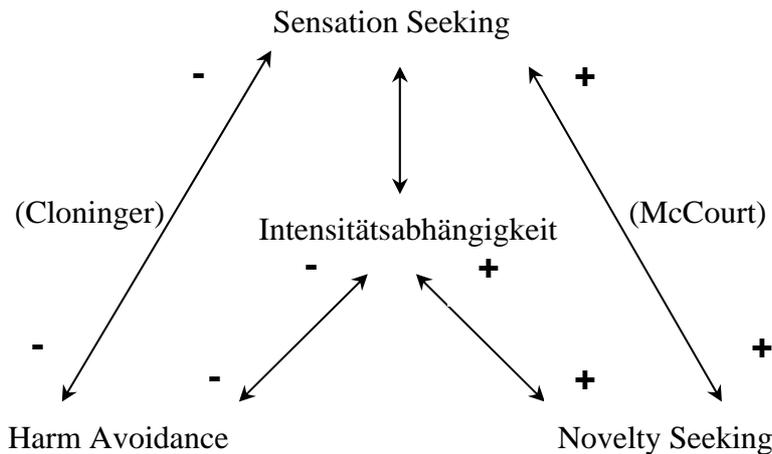
Man kann also wahrscheinlich davon ausgehen, dass die Lautstärkeabhängigkeit auch am Tag 10 die Aktivität des serotonergen Systems in der einen oder anderen Form abbildet; dieser Zusammenhang müsste aber bestätigt werden durch Messung eines für kurzfristige Veränderungen des serotonergen Systems sensibleren Parameters als der HA – hier wäre eine direkte Messung durch Liquorentnahme eine optimale Lösung.

Darüber hinaus stehen die beschriebenen Ergebnisse im Einklang mit Cloningers Theorie der Persönlichkeit (ausführlich beschrieben in Kapitel 2.3), in der besonders das Merkmal Harm Avoidance ja eine große Rolle im Zusammenhang mit Alkoholismus spielt. Ebenso nachhaltig bekräftigen die vorliegenden Daten die Annahme, dass eine Störung der zentralen serotonergen Informationsverarbeitung in der Pathophysiologie des Alkoholismus wohl eine wichtige Rolle spielt (siehe auch Kapitel 2.2.2).

Allerdings ist auch ein Gegensatz erkennbar zwischen den hier vorliegenden Daten bzw. den Annahmen Cloningers einerseits und den Beobachtungen von Juckel et al. (1995) andererseits, die eine eindeutige, allerdings positive Korrelation zwischen der Intensitätsabhängigkeit von AEPs und dem Persönlichkeitsmerkmal „Novelty Seeking“ beschrieben, einen ebensolchen Zusammenhang für HA gleichzeitig aber verneinten.

Der Brückenschlag ist hier möglich über das Merkmal „Sensation Seeking“ (unter 2.3 beschrieben), das schon Cloninger als Synthese aus niedriger HA bei gleichzeitig hohem NS betrachtet – „Sensation Seeking“ korreliert positiv mit „Novelty Seeking“ (McCourt et al., 1993), negativ dagegen mit HA bei Cloninger et al. (1995). So sind die beiden beobachteten Korrelationen zwischen NS (positiv bei Juckel et al., 1995) und HA (negativ in dieser Arbeit) in Einklang zu bringen mit bereits früher beschriebenen Zusammenhängen zwischen Lautstärkeabhängigkeit und „Sensation Seeking“ (z.B. Carillo-de-la-Pena, 1992).

Dieser Zusammenhang soll im nachfolgenden Schaubild nochmals verdeutlicht werden:

**Abb. 4.1:**

In der Literatur beschriebene Zusammenhänge zwischen Intensitätsabhängigkeit und verschiedenen Persönlichkeitsitems  
Die Vorzeichen beschreiben die Art der Korrelation

Nichtsdestotrotz stehen die Beobachtungen von Juckel et al. nicht genau im Einklang mit den hier beschriebenen Ergebnissen. Eine mögliche Erklärung dafür mag sein, dass Juckel et al. gesunde Probanden untersuchten, keine alkoholabhängigen Patienten. Die vorliegende Studie wiederum verzichtete bekanntermaßen auf eine gesunde Kontrollgruppe. So ist keine Schlussfolgerung möglich, ob der beobachtete Zusammenhang zwischen HA und Lautstärkeabhängigkeit auch für Gesunde besteht und ob zwischen alkoholkranken und gesunden Personen in dieser Beziehung ein Unterschied besteht. Daher sollten die hier vorliegenden Ergebnisse äußerst vorsichtig interpretiert und nach Möglichkeit auch repliziert werden.

Eine andere Ursache für Unterschiede kann auch in den verschiedenen angewandten elektrophysiologischen Methoden liegen – Juckel et al. benutzten eine Dipol-Quellen-Analyse. Auf diesen und andere, möglicherweise technisch bedingte Unterschiede und Fehlerquellen soll im folgenden nochmals kurz eingegangen werden, auch sollen die Daten im einzelnen nochmals eingehender erläutert werden:

#### 4.2.1.1 Cz–Amplitude

Da eine der BESA–Methode (Hegerl und Juckel) vergleichbare Analysetechnik nicht zur Verfügung stand, wurde hier zunächst von der Cz–Amplitude ausgegangen, die in älteren Arbeiten zuverlässig zum Nachweis der Lautstärkeabhängigkeit verschiedener ERPs diente (Carrillo-de-la-Pena, 2001).

Die Cz–Amplitude ist an beiden Versuchstagen eindeutig lautstärkeabhängig, ein deutlicher Unterschied zwischen den Versuchstagen 10 und 40 ist erkennbar. Der signifikant geringere Ausschlag am Tag 40 beruht möglicherweise auf einer abklingenden kortikalen Hyperexzitabilität aufgrund des sich wieder auf normalem Niveau einpegelnden Serotoninspiegels nach Alkoholentzug. Auch die aus den Arbeiten Hegerls bekannte inverse Korrelation von Lautstärkeabhängigkeit und Serotoninspiegel konnte – auf indirektem Wege - nachgewiesen werden, beschränkt sich aber vermutlich entsprechend der serotonergen Innervationsmuster auf frühe Potentiale in primären sensorischen Gebieten, vor allem auf den primären akustischen Kortex (Mitzdorf, 1994; Hegerl und Juckel, 1993). Für spätere Potentiale wie die P300 ist – wenn überhaupt - statt eines inversen mehr ein direkter Zusammenhang zwischen Amplitude und Serotonin zu erwarten (Ito et al., 1990)

Definitive Aussagen darüber, welche(r) Neurotransmitter den beschriebenen Abschwächungseffekt verursacht, wären nur nach engen Verlaufskontrollen der entsprechenden Liquorspiegel bzw. nach experimenteller/medikamentöser Spiegelmanipulation an gesunden Probanden möglich. Denn im Alkoholentzug besteht zeitgleich zum Serotonin- auch ein Dopamindefizit (Hawley et al., 1994) sowie erhöhte Spiegel von Noradrenalin (Fujimoto et al., 1983; Hawley) und exzitatorischen Transmittern (Tsai et al., 1998).

Hier ist natürlich die Vermutung naheliegend, dass gerade die exzitatorischen Transmitter eine große Rolle spielen sollten, da die von ihnen erzeugten Potentiale sich ja in einer EP–Messung abbilden.

#### 4.2.1.2 GFP

Die GFP zeigt zwei Maxima (Tabellen 3.4 bis 3.7 bzw. Abbildung 3.1 und 3.3), die wahrscheinlich unterschiedliche Stadien der Informationsverarbeitung zeigen: Fenster 1 repräsentiert die Verarbeitung eines akustischen Reizes in einem sensorischen Areal, Fenster 2 hat ein

---

Maximum im Bereich um 200 ms und ist wahrscheinlich ein frühes Abbild einer kognitiven Bearbeitung des eingehenden Reizes (siehe auch 2.1.1).

Beide Zeitfenster zeigen an beiden Versuchstagen eine Lautstärkeabhängigkeit der Amplitude in der ANOVA (Tab. 3.4 und 3.5), allerdings nicht so deutlich wie an der Cz-Elektrode. Auch der Abfall der Amplitude von Tag 10 zu Tag 40 ist für kein Maximum signifikant (Abb. 3.5 und 3.6). Eine Begründung dafür klingt etwa wie folgt:

Dieses Phänomen ist anhand des Modells von im Raum gruppierten, erregten Neuronenmassen erklärbar: Der N1P2-Effekt findet ausschließlich im primären und sekundären akustischen Kortex statt; diese verhältnismäßig kleine Anzahl von aktivierten Nervenzellen reicht aus, um an der Cz-Elektrode deutlich sichtbare Spannungsausschläge zu erzeugen (schon Pz liefert erheblich geringere Ausschläge). Verändert sich das Ausmaß der Erregung im Areal der akustischen Wahrnehmung wesentlich, so tut dies auch der Cz-Ausschlag in entsprechender Weise.

Die GFP hingegen errechnet sich aus den referenz-unabhängigen Werten *aller* Elektroden (siehe hierzu nochmals die ausführliche Erläuterung in 2.1.2.1). Findet eine Veränderung der Spannung nur an wenigen Messpunkten statt, so wird dieser Vorgang von der größeren Zahl praktisch unveränderter Ausschläge an entfernter liegenden Elektroden bei der Berechnung der GFP überdeckt. Das Messergebnis gewinnt damit so viel „Unschärfe“, dass die Darstellung eines signifikanten Unterschiedes nicht mehr möglich ist.

Dennoch bestätigen die Zahlen in jeder Beziehung die bereits dargelegte These über serotonin-bedingte kortikale Hyperexzitabilität als Folge des entzugsbedingten Wegfalls der serotonin-agonistischen Ethanolwirkung. Da die erste Messung am Tag 10 nach Entzugsbeginn stattfand, war das Maximum des Amplitudenanstieges bereits vorher erreicht, ein kontinuierlicher Abfall ohne initiale Steigerung ist die Folge .

Im zweiten Zeitfenster dagegen findet augenscheinlich praktisch keine GFP-Veränderung zwischen den Versuchstagen 10 und 40 statt. Diese Tatsache bestätigt die Ergebnisse von Hegerl und Juckel (1993), die mittels BESA feststellen konnten, dass etwa 80% der beobachteten Veränderung im primären akustischen Kortex stattfindet, der hauptsächlich von der Welle N1 bzw. der GFP im Fenster 1 repräsentiert wird.

Dies stimmt auch exakt überein mit der Annahme, dass von allen Hirnarealen der primäre akustische Kortex am dichtesten mit serotonergen Neuronen durchsetzt ist (siehe 2.2.1.3.4) und somit aus den vorgenannten Gründen am stärksten der Intensitätsabhängigkeit unterliegt. Ebenso wird angenommen, dass spätere Potentiale, die einen kognitiven Vorgang darstellen, nicht oder wenig von der Stimulusintensität abhängig sind (Jodo und Inoue, 1990).

In diesem Zusammenhang irritiert jedoch der überproportional hohe GFP-Ausschlag für 100 Dezibel. Möglicherweise ist dieses Phänomen damit zu begründen, dass im Bereich zwischen 90 und 100 dB die Hörwahrnehmung sich von „laut“ nach „schmerzhaft“ verschiebt und somit eine überschießende kortikale Reaktion hervorruft, die mit der Erregung größerer Neuronmassen einhergeht. Dies muss nicht unbedingt eine übermäßige Erhöhung des Ausschlags an der Elektrode Cz bedingen; da aber die räumliche Ausdehnung der Erregung mit Überschreitung der Schmerzschwelle enorm wächst, steigen auch die Ausschläge an anderen Elektroden an und bedingen gemeinsam eine nicht mehr linear zur Stimulusintensität, sondern weit über dieses Maß hinaus ansteigende globale Feldstärke.

Dieser Umstand äußert sich, wie der Abbildung 3.3 zu entnehmen ist, auch in einem P300-artigen Verlauf der GFP, der bei anderen Stimuluslautstärken nicht auftritt und damit auf eine intensivere kortikale Verarbeitung des (Schmerz-?) Reizes hindeutet.

Einschlägige Literatur der Arbeitsmedizin sieht die Schmerzschwelle zwar erst bei ca. 120 dB, da die Stimuli aber über Ohrhörer ohne jegliche Abschwächungseffekte unmittelbar in den Gehörgang geleitet wurden, kann der 100-dB-Stimulus subjektiv durchaus als lauter empfunden werden.

Eine andere Interpretationsmöglichkeit bieten Jodo und Inoue an: Sie vermuten, dass späte Potentiale nicht exogen (unmittelbar durch den Stimulus) in ihrer Amplitude beeinflusst werden, sondern endogen durch Verknüpfung der eingehenden Information mit bereits bestehenden Erfahrungen moduliert werden. Ein Stimulus mit 100 dB Lautstärke könnte demnach als unspezifischer „Warnton“ verstanden und mit einer erhöhten Aufmerksamkeit beantwortet werden (vgl. auch kortikale Aktivierung nach Primer in einem CPT!).

Allerdings kann möglicherweise auch der deutlich erhöhte Ausschlag der frühen Potentiale an Cz im Bereich von 0 - 50 ms (siehe Abbildung 3.2) als weiterer Beleg für die Schmerzhaftigkeit des Reizes interpretiert werden, so dass die Umstände wohl eher für die erstgenannte These sprechen.

#### **4.2.1.3 Latenzen**

Für alle Latenzen ergeben sich in den unterschiedlichen Auswertungen teilweise widersprüchliche Zahlen: N1 zeigt in der ANOVA (n=25, Tab. 3.8) schwach signifikante Effekte, die Welle P2 hingegen scheint völlig unbeeinträchtigt zu sein von der Intensität des dargebotenen Reizes. Dies steht im Einklang mit den bereits zuvor dargelegten Forschungsergebnissen

---

über die Bedeutung von primärem und sekundärem akustischen Kortex für die Verarbeitung des Stimulusreizes. Die Latenz der GFP im Fenster 1 (Tab. 3.10) zeigt keinen signifikanten Effekt. Dies steht im Einklang mit Fallgatter et al. (1997), die bei der Messung der GFP keinen Nachweis einer Latenzbeeinflussung durch den Stimulus in frühen Stadien der Informationsverarbeitung erbringen konnten.

Für die GFP im Fenster 2 zeigen schon die Werte in Tabelle 3.11 einen deutlichen Unterschied zwischen einem hochsignifikanten Effekt am Tag 10 und gar keinem Effekt am Tag 40.

Hier liegt die Wahrheit buchstäblich dazwischen – betrachtet man den Kurvenverlauf der GFP für niedrige und mittlere Lautstärken am Tag 40, so zeigen sich im Bereich zwischen 150 und 300 Millisekunden sehr flach verlaufende Kurven (siehe Abbildung 3.3); da der Rechner als Marker der Latenzzeit den Maximalwert im Kurvenverlauf jeder einzelnen Versuchsperson betrachtet, ist bei sehr geringen Spannungsschwankungen eine sehr breite Streuung der Maximalwerte und daraus folgend der Latenzzeiten möglich. Dieser Verfälschungseffekt tritt am Tag 40 mit Sicherheit für die Lautstärke von 60 dB auf. Da die Bestimmungen der Streuungszerglegungen auf diesen Zahlen beruhen, darf es also nicht verwundern, wenn am Tag 40 für die GFP–Latenz im Fenster 2 keine Effekte zu finden sind.

Umgekehrt zeigt Abbildung 3.3 für den Tag 10 und die Lautstärke 100 dB ein deutliches Maximum am Ende des Zeitfensters, der hochsignifikante statistische Effekt wird vor allem dadurch bedingt.

Nimmt man weiterhin an, dass die Grenze zwischen exogenen, also rein stimuluskorrelierten Potentialen, und endogenen Potentialen, welche einen kognitiven Prozess widerspiegeln, etwa im Zeitraum zwischen 150 und 200 Millisekunden nach dem Stimulus gezogen werden kann (siehe 2.1.1), so darf das zweite GFP–Maximum als frühestes Abbild dieser kognitiven Aktivierung durch einen akustischen Reiz gelten. Auf der Basis dieser Überlegungen erscheint es plausibel, dass die Latenzen von P2 und GFP einer neurochemischen Modulation zugänglich sind. Diese These bedarf aber definitiv einer Verifikation in einer präziseren Versuchsanordnung.

#### 4.2.1.4 Centroide

Hauptaugenmerk dieser Untersuchung soll dem positiven, hinteren Centroid gelten. Er vollführt an beiden Versuchstagen mit steigender Stimulusintensität eine ausgeprägte Vorwärtsbewegung im Zeitfenster 1 (siehe Tab. 3.12/3.13 und Abb. 3.7/3.8), dagegen nur geringfügige Veränderungen im Fenster 2.

Tabelle 3.13 zeigt aber auch, dass diese Anteriorisierung praktisch nur für die Lautstärke von 100 und - wesentlich schwächer ausgeprägt - 90 Dezibel auftritt. Somit lässt sich auch dieser Effekt mit der angenommenen Schmerzhaftigkeit des Reizes begründen: die räumliche Ausbreitung der Erregung nimmt im Vergleich zu den anderen Versuchsbedingungen beträchtlich zu, das globale Feld steigt enorm an.

Dies gründet wahrscheinlich im Einsatz einer oder mehrerer zusätzlicher Generatorstrukturen (z.B. im anterioren cingulären Kortex) ähnlich der NoGo-Anteriorisierung in einem CPT (Fallgatter et al., 1997; 2002).

Das Zeitfenster 2 zeigt mehr oder minder stabile Centroide, die nur geringfügige (Tag 10) oder gar keine Bewegungen vollführen. Dies war zu erwarten; denn wenn das zweite GFP-Maximum Korrelat einer kognitiven Verarbeitung ist, so sollte sich an den topographischen Markern nichts verändern, solange sich die „Aufgabe“ nicht verändert.

Mehrere andere Arbeiten (z.B. Strik et al., 1996; Strik et al., 1997) hatten bereits den Nachweis geführt, dass psychiatrische Erkrankungen Veränderungen der Centroidlage mit sich bringen. Da viele dieser Erkrankungen auf einer veränderten Stoffwechsellage im Gehirn basieren, erscheint ein Zusammenhang zwischen Neurochemie und Lage der Marker grundsätzlich mehr als plausibel. Leider konnte selbst unter Aufbietung aller statistischen Möglichkeiten kein Zusammenhang zwischen der Lage und Bewegung der Centroide und den anderen untersuchten Merkmalen festgestellt werden. Allerdings wäre besonders an diesem Punkt eine nochmalige, stringenterere Versuchsdurchführung von großem Interesse; die Bewegung des Centroides zur Mitte und nach vorne besonders bei lauten, aversiven Stimuli könnte durchaus im Zusammenhang mit dem serotonergen System stehen, da laut McBride et al. (1993 bzw. 1995) die wesentlichen Komponenten dieses Systems im limbischen System, im Nucleus Acumbens und im medialen präfrontalen Kortex sitzen – also genau in den Hirnarealen, die wohl wesentlich für die Änderung der Centroidlage verantwortlich sind.

### 4.3 Verschiedene Einwände

Trotz der an sich großen Stringenz und Klarheit der dargestellten Ergebnisse sollen einige Einwände zumindest angeführt werden. So wies Carrillo-de-la-Pena (1992 bzw. 2001) darauf hin, dass der in der Literatur immer wieder beschriebene Zusammenhang zwischen Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale und bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen keineswegs als gesichert gelten darf. Somit ist auch der Rückschluss auf eine zentrale serotonerge Aktivität letztlich anzweifelbar und in keiner Weise mit der direkten Messung eines Transmitterspiegels vergleichbar.

Weiter weisen Svrakic et al. (1992) darauf hin, dass das hier besonders betonte Merkmal „Harm Avoidance“ im Gegensatz zu anderen Persönlichkeitsitems möglicherweise starken Einflüssen durch Stimmung, Ängste oder Tagesform unterworfen sein kann und Rückschlüsse somit nicht verallgemeinert werden dürften.

Zuletzt soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass in verschiedenen Arbeiten festgestellt werden konnte, dass offenbar Änderungen der zentralen Insulin- bzw. Glucosespiegel – ohne dass zeitgleich in der Körperperipherie pathologische Werte aufgefallen wären – massive Verschiebungen der elektrophysiologischen Parameter bewirken konnten. Dieser Aspekt, der besonders für die Wellen N1 bis P3 eindrucksvoll nachgewiesen werden konnte, ist hier völlig unbeachtet geblieben. (Kern et al., 1999; Mochizuki et al., 1998b)

#### 4.4 Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte

Die vorliegenden Ergebnisse stützen eindeutig die These vom Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale und zentraler serotonerger Informationsverarbeitung anhand des Persönlichkeitsmerkmals HA bei alkoholkranken Patienten.

Zukünftige Studien müssen diese Ergebnisse verifizieren und auf gesunde Probanden übertragen. Erst danach kann endgültig geklärt werden, ob der elektrophysiologische Parameter „Lautstärkeabhängigkeit“ als Voraussagewert für differenzierte pharmakologische Therapien, den klinischen Verlauf und die Rückfallrate von alkoholkranken Patienten genutzt werden kann, wie dies bereits für das Persönlichkeitsmerkmal HA gezeigt worden ist. (Cloninger et al., 1988a; Galen et al., 1997; Schmidt et al., 1994)

Die topographische Analyse des EEGs konnte keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn beitragen, allerdings zeigen die Ergebnisse bezüglich GFP und vor allem bezüglich der sehr deutlichen Centroidenbewegung vielversprechende Ansätze, die unter optimierten Versuchsbedingungen und unter Beachtung der geäußerten Einwende nochmals überprüft werden sollten.

## 5 Verzeichnis der verwendeten Literatur:

- Ballenger JC, Goodwin FK, Major LF, Brown GL. (1979)  
Alcohol and central serotonin metabolism in man.  
Archives of General Psychiatry 36(2), S. 224-7
- Banki CM. (1981)  
Factors influencing monoamine metabolites and tryptophan in patients with alcohol dependence.  
J Neural Transm 1981;50(2-4):89-101
- Bauer, L., Hesselbrock, V.M., O'Connor, S. und Roberts, L. (1994)  
P300 differences between non-alcoholic young men at average and above-average risk for alcoholism:  
Effects of distraction and task modality  
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 18:263-277
- Benegal, V., Jain, S., Subbukrishna, D.K. und Cannabassavanna, S.M. (1995)  
P300 amplitudes vary inversely with continuum of risk in first degree male relatives of alcoholics  
Psychiatric Genetics 5:149-156
- Brandeis ,D., Naylor, H., Halliday, R., Callaway, E. und Yano L. (1992)  
Scopolamine effects on visual information processing, attention and event-related potential map  
latecies.  
Psychophysiology 29:315-336
- Carrillo-de-la-Pena MT. (2001)  
One-year test-retest reliability of auditory evoked potentials (AEPs) to tones of increasing intensity.  
Psychophysiology 38(3), S. 417-24
- Carrillo-de-la-Pena MT. (1992)  
ERP augmenting/reducing and sensation seeking: a critical review.  
International Journal of Psychophysiology 12(3), S. 211-20
- Cloninger CR. (1987)  
Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism.  
Science 236(4800), S. 410-16
- Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. (1988)  
Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults.  
Alcoholism: Clinical and Experimental Research 12(4), S. 494-505
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. (1991)  
The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data.  
Psychol Rep 69, S. 1047-57
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. (1993)  
A psychobiological model of temperament and character.  
Archives of General Psychiatry 50, S. 975-90
- Cohen, H.L., Porjesz, B., Begleiter, H. und Wang W. (1997)  
Neuroelectric correlates of response production and inhibition in alcoholics  
Alcoholism: Clinical and Experimental Research 21:1398-1406
- Cohen, H.L., Porjesz, B., Begleiter, H. und Wang W. (1997b)  
Neuroelectric correlates of response production and inhibition in individuals at risk to develop alcohol-  
ism  
Biological Psychiatry 42:57-67
- Cohen H.L., Wang W., Porjesz B., Begleiter H., (1995)  
Auditory P300 in Young Alcoholics: Regional Response Characteristics  
Alcoholism: Clinical and Experimental Research 19(2), S. 469-475
- Daniels R., Harding G.F., Anderson S.J. (1994)  
Effect of dopamine and achetylcholine on the visual evoked potential.  
International Journal of Psychophysiology 16 (2-3), S. 251-261
- Dierks T., Frölich L., Ihl R., Maurer K. (1994)  
Event-Related Potentials and Psychopharmacology: Cholinergic Modulation of P300  
Pharmacopsychiatry 27, S. 72-74
- Dierks T., Maurer K. (1990)  
Reference-free evaluation of auditory evoked potentials - P300 in aging and dementia  
in: Dostert P., Riederer P., Trolin Benedetti M., Roncucci R. (Hrsg.)  
Early Markers in Parkinson's and Alzheimer's Disease.  
Berlin, Springer-Verlag, S. 197-208
- Ehlers C.L., Wall T.L., Chaplin R.I. (1991)

- Long latency event-related potentials in rats: effects of dopaminergic and serotonergic depletions.  
*Pharmacol Biochem Behav* 38(4), S. 789-793
- Fallgatter A.J., Brandeis D., Strik W.K. (1997)  
A Robust Assessment of the NoGo-Anteriorisation of P300 Microstates in a Cued  
Continuous Performance Test  
*Brain Topography* 9, 295-302
- Fallgatter A.J., Strik W.K. (1996)  
Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects  
*Neuroscience Letters* 223, S. 89-92
- Fallgatter A.J., Wiesbeck G.A., Weijers H.-G., Boening J., Strik W.K. (1998)  
Event-Related Correlates of Response Suppression as Indicators of Novelty Seeking in Alcoholics  
*Alcohol and Alcoholism*, in Druck
- Frank H., Mader R., Zach E.C., Marx R., Marx B., Fritsch M. (1994)  
Late Endogenous Potentials in Three-Tone Experiment in Short- and Long-Term Abstinent Alcoholics  
*Pharmacopsychiatry* 27, S. 82-85
- Frölich L., Ihl R., Müller T., Dierks T., Maurer K. (1990)  
Butyryl-Cholinesterase-Aktivität und akustisch evozierte P300 nach cholinergischer Modulation  
*Fortschritt in Neurologie und Psychiatrie* 58, S. 34
- Fujimoto A., Nagao T., Ebara T., Sato M., Otsuki S. (1983)  
Cerebrospinal fluid monoamine metabolites during alcohol withdrawal syndrome and recovered state.  
*Biological Psychiatry* 18, S. 1141-1152
- Galen LW, Henderson MJ, Whitman RD. (1997)  
The utility of novelty seeking, harm avoidance, and expectancy in the prediction of drinking.  
*Addict Behav* 22, S. 93-106
- Genazzi A.R., Nappi G., Facchinetti F., Mazzella G.L., Parrini D., Sinforiani E., Petraglia F., Savoldi F. (1982)  
Central deficiency of beta-endorphins in alcohol addicts.  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 55(3), S. 583-586
- Geraciotti T.D., Loosen P.T., Ebert M.H., Ekhtator N.N., Burns D., Nicholson W.E., Orth D.N. (1994)  
Concentrations of corticotropin releasing hormone, norepinephrine, MHPG, 5-hydroxyindoleacetic acid, and tryptophan in the cerebrospinal fluid of alcoholic patients: serial sampling studies  
*Neuroendocrinology* 60(6), S. 635-642
- Götz M.E. (1994)  
Biochemische Untersuchung zum oxidativen Streß als pathogener Faktor des Morbus Parkinson  
Universität Würzburg, Dissertationsschrift
- Hawley R.J., Nemeroff C.B., Bissette G., Guidotti A., Rawlings R., Linnoila M. (1994)  
Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal.  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 18(6), S. 1312-1316
- Hegerl U (1994)  
Event-Related Potentials in Psychiatry, S. A New Perspective  
*Pharmacopsychiatry* 27, S.47-48
- Hegerl U, Juckel G (1993)  
Intensity Dependence of Auditory Evoked Potentials as an indicator of Central Serotonergic Neurotransmission, S. A New Hypothesis  
*Biological Psychiatry* 33, S. 173-187
- Hegerl U., Juckel G., Möller H.-J. (1996)  
Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale als Indikatoren neurochemischer Dysfunktionen bei psychiatrischen Patienten  
*Der Nervenarzt* 67, S. 360-368
- Hegerl U, Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H (1996)  
Serotonergic ethanol effects and auditory evoked dipole activity in alcoholic and healthy subjects  
*Psychiatry Research* 63, S. 47-55
- Heidrich A., Strik W.K. (1997)  
Auditory P300 Topography and Neuropsychological Test Performance: Evidence for Left Hemispheric Dysfunction in Schizophrenia  
*Biological Psychiatry* 41, S. 327-335
- Herrmann MJ, Sonnek G, Weijers HG, Wiesbeck GA, Boening J, Fallgatter AJ. (2002)  
Electrophysiological indication for a link between serotonergic neurotransmission and personality in alcoholism.  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26, S. 157-61
- Hill S.Y., Steinhauer S., Locke J (1995)

- Event-Related Potentials in Alcoholic Men, Their High-Risk Male Relatives, and Low-Risk Male Controls  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19(3), S. 567-576
- Huber A, Walter A (1996)  
Skript für den Bereich Methodik der Psychologischen Fakultät der Uni Würzburg  
Eigenverlag
- Ito J., Yamao S., Fukuda H., Mimori Y., Nakamura S. (1990)  
The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites  
*Electroencephalography und Clinical Neurophysiology* 77, S. 174-178
- Jodo, E. und Inoue, K. (1990)  
Effects of practice on the P300 in a Go/NoGo Task  
*Electroencephalography und Clinical Neurophysiology* 76:249-257
- Juckel G, Frota A, Gallinat J, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hegerl U (1994)  
Auditory-Evoked Dipole Source Analysis as Indicator of Withdrawal Severity in Alcoholic Patients  
*Pharmacopsychiatry* 27, S. 79-81
- Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hegerl U. (1995)  
The Tridimensional Personality Questionnaire and the intensity dependence of auditory evoked dipole source activity.  
*Biologica Psychiatry* 37, S. 311-7
- Juckel G, Molnár M, Hegerl U, Csépe V, Karmos G (1997)  
Auditory-Evoked Potentials as Indicator of Brain Serotonergic Activity - First Evidence in Behaving Cats  
*Biological Psychiatry* 41, S. 1181-1195
- Jungermann K., Möhler H. (1980)  
Biochemie  
Berlin, Springer-Verlag
- Kern W., Born J., Schreiber H., Fehm H.L. (1999)  
Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in man  
*Diabetes* 48, S. 557-63
- von Knorring L., Perris C. (1981)  
Biochemistry of the Augmenting-Reducing Response in Visual Evoked Potentials  
*Neuropsychobiology* 7, S. 1-8
- von Knorring L., Almay B.G.L., Johansson F., Terenius L. (1979)  
Endorphines in CSF of Chronic Pain Patients, in Relation to Augmenting-Reducing Response in Visual Averaged Evoked Response  
*Neuropsychobiology* 5, S. 322-326
- Kreutzig, T. (1993)  
Biochemie  
Neckarsulm, Jungjohann-Verlag
- Lehmann D. (1987)  
Principles of Spatial Analysis  
in: Gevins A.S., Rémond A. (Hrsg.)  
*Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*  
Amsterdam, New York, Oxford, ELSEVIER
- Lehmann D., Ozaki H., Pal I. (1987)  
EEG alpha map series: brain micro states by space-oriented adaptive segmentation  
*Electroencephalography und Clinical Neurophysiology* 67, S. 271-288
- Lehmann D., Skrandies W. (1980)  
Reference-free identification of checkerboard-evoked multichannel potential fields  
*Electroencephalography und Clinical Neurophysiology* 48, S. 609-621
- Limson R., Goldman D., Roy A., Lamparski D., Ravitz B., Adinoff B., Linnoila M. (1991)  
Personality and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholics and controls.  
*Archives of General Psychiatry* 48(5), S. 437-441
- Maurer K., Riederer P., Heinsen H., Beckmann H. (1989)  
Altered P300 Topography Due to Functional and Structural Disturbances in the Limbic System in Dementia and Psychoses and to Pharmacological Conditions  
*Psychiatry Research* 29, S. 391-393
- McBride WJ, Murphy JM, Gatto GJ, Levy AD, Yoshimoto K, Lumeng L, Li TK. (1993)  
CNS mechanisms of alcohol self-administration.  
*Alcohol Alcohol Suppl* 2, S. 463-7
- McBride WJ, Bodart B, Lumeng L, Li TK. (1995)

- Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference.  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19, S. 1420-2
- Meszáros K, Lenzinger E, Hornik K, Fureder T, Willinger U, Fischer G, Schonbeck G, Aschauer HN. (1999)  
The Tridimensional Personality Questionnaire as a predictor of relapse in detoxified alcohol dependents. The European Fluvoxamine in Alcoholism Study Group.  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23, S. 483-6
- Milanese C., La Mantia L., Salmaggi A., Campi A., Eoli M., Scaioli V., Nespolo A., Corridori F. (1989)  
Double-blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. Clinical, cerebrospinal fluid and neurophysiological results.  
*European Journal of Neurology* 29(1), S. 10-14
- Mitzdorf U. (1994)  
Properties of Cortical Generators of Event-Related Potentials  
*Pharmacopsychiatry* 27, S. 49-51
- Miyazato Y, Ogura C. (1993)  
Abnormalities in Event-Related Potentials: N100, N200 and P300 Topography in Alcoholics  
*Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 47, S. 853-862
- Mochizuki Y., Oishi M., Takasu T. (1998)  
Correlations between P300 components and neurotransmitters in the cerebrospinal fluid  
*Clinical Electroencephalography* 29 (1), S. 1-7
- Mochizuki Y., Oishi M., Hayakawa Y., Matsuzaki M., Takasu T. (1998b)  
Improvement of P300 latency by treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus  
*Clinical Electroencephalography* 29 (1), S. 194-96
- Netter P, Hennig J, Roed IS. (1996)  
Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior.  
*Neuropsychobiology* 34, S. 155-65
- Olbrich H.M. (1987)  
Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale und Psychopathologie  
*Der Nervenarzt* 58, S. 471-480
- Peirson AR, Heuchert JW, Thomala L, Berk M, Plein H, Cloninger CR. (1999)  
Relationship between serotonin and the temperament and character inventory.  
*Psychiatry Research* 89(1), S. 29-37
- Polich J., Alexander J.E., Bauer L.O., Kuperman S., Morzorati S., O'Connor S.J., Porjesz B., Rohrbaugh J., Begleiter H. (1997)  
P300 topography of amplitude/latency correlations  
*Brain Topography* 9(4), S. 275-282
- Polich J., Bloom F.E. (1986)  
P300 and alcohol consumption in normals and individuals at risk for alcoholism. A preliminary report  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 10, S. 201-210
- Ramachandran G., Porjesz B., Begleiter H., Litke A. (1996)  
A Simple Auditory Oddball Task in Young adult Males at High Risk for Alcoholism  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20(1), S. 9-15
- Rosvold H.E., Mirsky A.F., Sarason I., Bransome E.D., Beck L.H. (1956)  
A continuous performance test of brain damage.  
*Journal Consult. Psychol.* 20, 343
- Roy A., Adinoff B., DeJong J., Linnoila M. (1991)  
Cerebrospinal fluid variables among alcoholics lack seasonal variation.  
*Acta Psychiatrica Scandinavica* 84(6), S. 579-582
- Schmidt R.F., Thews G. (1993)  
*Physiologie des Menschen*  
Berlin, Springer-Verlag
- Schuckitt M.A. (1986)  
Biological Markers in Alcoholism  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 10, S. 191-199
- Sjoquist B., Borg S. (1984)  
Catecholamines and metabolites in cerebrospinal fluid of teetotallers and sober alcoholics.  
*Drug and Alcohol Dependence* 13(4), S. 389-394
- Strik W.K. (1993)  
Mikrozustände der hirnelektrischen Felder: Methode und Ergebnisse bei gesunden und psychiatrischen Patienten  
Universität Würzburg, Habilitationsschrift

- Strik W.K., Chiamonti R., Muscas G.C., Paganini M., Müller T.J., Fallgatter A.J., Versari A., Zappoli R. (1997)  
Decreased EEG microstate duration and anteriorisation of the brain electrical fields in mild and moderate dementia of the Alzheimer type  
*Psychiatry Research* 75, S. 183-191
- Strik W.K., Dierks T., Müller T., Maurer K. (1990)  
Topographie und klinische Korrelationen akustisch evozierter Potentiale bei schizophrenen Patienten  
*Fortschritt in Neurologie und Psychiatrie* 58, S. 34
- Strik W.K., Fallgatter A.J., Brandeis D., Pasqual-Marqui R.D. (1998)  
Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation  
*Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 000, S. 1-8
- Strik, W.K., Fallgatter, A.J., Stoeber, G., Franzek, E. und Beckmann, H. (1996)  
Specific P300 features in patients with cycloid psychosis  
*Acta Psychiatrica Scandinavica* 94:471-476
- Strik W.K., Lehmann D. (1993)  
Data-determined window size and space-oriented segmentation of spontaneous EEG map series  
*Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 87, S. 169-174
- Strik W.K., Ruchow M., Abele S., Fallgatter A.J., Müller Th.J. (1998)  
Distinct Neurophysiological Mechanisms for Maniac and Cycloid Psychoses: Evidence from a P300 Study on Maniac Patients  
eingereicht an: *Acta Psychiatrica Scandinavica*
- Svrakic DM, Przybeck TR, Cloninger CR. (1992)  
Mood states and personality traits.  
*Journal of Affective Disorders* 4, S. 217-26
- Tsai E., Ragan P., Chang R., Chen S., Linnoila M., Coyle J.T. (1998)  
Increased Glutamatergic Neurotransmission and Oxidative Stress After Alcohol Withdrawal  
*American Journal of Psychiatry* 155, S. 726-732
- Tollefson G.D. (1989)  
Serotonin and alcohol: interrelationships.  
*Psychopathology* 22 Suppl. 1, S. 37-48
- Topel H. (1988)  
Beta-endorphine genetics in the etiology of alcoholism.  
*Alcohol* 5(2), S. 159-165
- Virkkunen M., Rawlings R., Tokola R., Poland R.E., Guidotti A., Nemeroff C., Bissette G., Kalogeras K., Karonen S.L., Linnoila M. (1994)  
CSF biochemistry, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers.  
*Archives of General Psychiatry* 51(1), S. 20-27
- Wall T.L., Ehlers C.L (1995)  
Acute Effects of Alcohol on P300 in Asians with Different ALDH2 Genotypes  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19(3), S. 617-622
- Wiesbeck GA, Mauerer C, Thome J, Jakob F, Boening J. (1995)  
Neuroendocrine support for a relationship between "novelty seeking" and dopaminergic function in alcohol-dependent men.  
*Psychoneuroendocrinology* 20, S. 755-61
- Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. (1992)  
Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens.  
*Alcohol* 9, S. 17-22

## **Danksagung**

Besonderer Dank gilt neben Herrn PD Dr. Fallgatter auch Herrn Dipl.-Psych. Martin Herrmann und Herrn Dr. Thomas Müller sowie Herrn Prof. Dr. W.-K. Strik, ohne deren Vorarbeiten und Mithilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Georg Maximilian Sonnek  
Geburtsdatum 23. August 1971  
Geburtsort Kemnath  
Konfession katholisch  
Familienstand verheiratet

## Schulbildung

08/1978 - 07/1982 Grundschule Kemnath  
08/1982 - 07/1991 Gymnasium Eschenbach i.d. Oberpfalz  
Abitur mit der Note „sehr gut“

## Zivildienst

08/1991- 10/1992 Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes

## Hochschulausbildung

11/1992 - 10/1993 Studium der Medizin an der Universität Würzburg  
11/1993 - 03/1994 Studium der Psychologie an der Universität Würzburg  
05/1994 - 09/1999 Fortsetzung des Medizinstudiums in Würzburg  
10/1999 - 09/2000 Praktisches Jahr (Wahlfach Psychiatrie) Uniklinik Würzburg,  
Julius-Spital Würzburg(Chirurgie) und Klinikum Coburg  
10/2000 Abschluss des Studiums mit der Gesamtnote „gut“

## Beruflicher Werdegang

12/2000 - 06/2002 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin  
an der Main-Klinik Ochsenfurt  
06/2002 Erteilung der Approbation als Arzt  
06/2002 – 08/2002 Darsteller an der Werkstattbühne Würzburg im Rahmen des  
„Sommertheater im Efeuhof“  
seit 09/2002 Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin an der  
Main-Klinik Ochsenfurt (Halbtagsstelle)  
seit 09/2002 Studium an der SRH - Fernfachhochschule Riedlingen,  
Studiengang Krankenhaus- und Sozialmanagement,  
angestrebter Abschluss: Betriebswirt (FH/SRH)  
voraussichtliches Studien - Ende 09/2004

Würzburg, den 05. Dezember 2003

Georg Sonnek