UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Psychosoziale Medizin
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Dieter Naber

Einfluss von Angst auf die Fähigkeit zur Verhaltensinhibition bei alkoholabhängigen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Evangelos Karamatskos
aus Patras, Griechenland

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.08.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Mulert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD. Dr. A. Karow

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: ----------

Meinen Eltern gewidmet

„Es gibt ebensowenig hundertprozentige Wahrheit wie hundertprozentigen Alkohol.“

Sigmund Freud

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 7

1.1 DIE ALKOHOLABHÄNGIGKEIT 7

1.1.1 Allgemeines, historischer Überblick und Pharmakologie des Alkohols 7

1.1.2 Epidemiologie, Formen und Verlauf der Alkoholabhängigkeit 10

1.1.3 Diagnostik 11

1.1.4 Ursachen 13

1.2 KOGNITIVE FUNKTIONEN UND ELEKTROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE 16

1.2.1 Alkohol und kognitive Funktionen 16

1.2.2 Neuronale Korrelate der Inhibition. 17

1.2.3 Inhibition von Reaktionen bei der Alkoholabhängigkeit 19

1.2.4 Alkoholabhängigkeit und Angst 20

1.2.5 Einfluss der Angst auf die Alkoholabhängigkeit und deren neuronale Korrelate 21

1.3 Hypothesen und Fragestellungen 22

2 METHODEN 23

2.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBEN 23

2.1.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit 23

2.1.2 Kontrollpersonen 24

2.2 FRAGEBÖGEN UND KLINISCHE SKALEN 24

2.2.1 Demographische Angaben von Patienten und Kontrollpersonen 25

2.2.2 Patienten mit niederiger Angst (alk/anx-) 28

2.2.3 Erfassung der Motivation 29

2.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN 30

2.3.1 EEG / evozierte Potentiale 30

2.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) 33

2.3.3 Zusammenhang zwischen hämodynamischer Aktivität und elektrophysiologischen Prozessen 35

2.3.4 Vorteile und Nachteile der simultanen Erfassung von evozierten Potentialen und fMRT 37

2.4 DAS GO/NOGO - PARADIGMA 38

2.5 VERSUCHSAUFBAU 39

2.5.1 Ablauf der Untersuchungen 39

2.5.2 Der Aufbau 41

2.6 DAS EEG – SETUP UND DIE EEG - DATENANALYSE 42

2.6.1 Die EEG – Aufnahme 42

2.6.2 Die EEG – Bearbeitung und Analyse 43

2.7 DAS fMRT – SETUP UND DIE fMRT – DATENANALYSE 44
2.7.1 Die strukturellen Messungen 44
2.7.2 Die funktionellen Messungen 44
2.7.3 Die MRT – Bearbeitung und Datenanalyse 44
2.8 STATISTISCHE ANALYSE 46

3 ERGEBNISSE 47
3.1 VERHALTENSDATEN; FEHLER UND REAKTIONSZEITEN 47
3.2 ANALYSE DER ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHEN DATEN (EEG – Ergebnisse) 49
3.3 ANALYSE DER FNKTIONELLEN MRT - DATEN 53
3.3.1 Funktionelle MRT – Daten der alkoholabhängigen Patienten und Probanden bei der Verhaltensinhibition (NoGo minus Kontrollbedingung) 53
3.3.2 Funktionelle MRT – Daten von alkoholabhängigen Patienten mit hoher und niedriger habitueller Angst während der Inhibition (NoGo minus Kontrollbedingung) 57
3.3.3 Vergleich der elektrophysiologischen und funktionellen MRT – Ergebnisse 60

4 DISKUSSION 61

5 ZUSAMMENFASSUNG 67

6 LITERATURVERZEICHNIS 68

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 77

8 ANLAGEN 79

9 DANKSAGUNG 95

10 LEBENSLAUF 96
10.1 Mitgliedschaften 96
10.2 Wissenschaftliche Tätigkeit 96
10.3 Weiterbildung 96
10.4 Akademische Ausbildung 97
10.5 Schulausbildung 97
10.6 Studienbegleitende Tätigkeiten 97
10.7 Sonstige Aktivitäten 97

11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 98

1. EINLEITUNG

1.1 DIE ALKOHOLABHÄNGIGKEIT

1.1.1 Allgemeines, historischer Überblick und Pharmakologie des Alkohols

Abhängigkeit im Allgemeinen kann definiert werden als dominierendes Verhalten oder zwanghaftes Bedürfnis und Angewiesensein auf eine bestimmte Substanz. Etymologisch basiert der Begriff der Sucht auf das althochdeutsche Wort „suht“ (= Krankheit), woraus sich das Wort siech (krank) herleitet. Durch den Begriff Sucht ist einerseits eine Krankheit gemeint (z.B. Gelbsucht) oder auch ein auffälliges, pathologisches Verhalten (z.B. Eifersucht) (Möller et al. 2005). Die WHO hat im Jahr 1968, beschlossen den Begriff der **Sucht** mit dem Begriff der **Abhängigkeit** zu ersetzen. Unterschieden wird hierbei eine *psychische* Komponente der *Abhängigkeit,* die durch übermächtiges und unwiderstehbares Verlangen, eine bestimmte Substanz wiedereinzunehmen, charakterisiert ist. Neben der psychischen Komponente existiert eine *physische Abhängigkeit*, die durch Toleranzsteigerung (Dosissteigerung) sowie durch das Auftreten von Entzugssymptomen charakterisiert wird. Die Alkoholabhängigkeit ist definiert durch das Vorliegen von psychischer und/oder physischer Abhängigkeit durch den Konsum von Alkohol (Feuerlein, 1989).

Das ICD-10 klassifiziert Alkohol in der Kategorie F10 „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol”. Die Codierungen im amerikanischen System DSM IV sind 303.90 für Alkoholabhängigkeit und 305.00 für Alkoholmissbrauch (Dilling et al. 2011).

Da Äthanol bereits durch die Vergärung zuckerhaltiger Früchte auf natürlichem Wege entsteht, wurden Menschen schon früh auf diese Substanz aufmerksam. Bier und Wein wurde mit Hilfe von Wildhefe erzeugt. Der Alkoholgehalt war damals deutlich geringer als heute, da die Wildhefe ab einer bestimmten Alkoholkonzentration die Umwandlung von Zucker in Alkohol einstellt. Durch die jahrhundertelange Züchtung gelang es zunehmend, Hefestämme zu züchten, die höhere Alkoholgehalte tolerieren. In ägyptischen Schriftrollen der III. Dynastie (2707 bis 2639 v. Chr.) finden sich Hinweise auf die Herstellung alkoholischer Getränke (von Cranach 1982). Alkohol wurde auch damals aufgrund seiner berauschenden Wirkung getrunken. In der Antike wurde der Wein ein

wichtiger Bestandteil römischer und griechischer Kultur, bedacht mit eigenen Gottheit: Bacchus bzw. Dionysos. Laut Homer (8. Jh. v. Chr.) besitzt der Wein die Fähigkeit, den erschöpften Mann zu regenerieren, ist aber gleichzeitig ein Grund zum Schwachsinn und sogar zum Irrsinn. Sokrates (ca. 469 bis 399 v . Chr.) sagt, dass Wein die Trauer einschlafen lässt und gute Laune schenkt (Xenophon), Aristoteles (384 bis 322 v. Chr.) behauptet in *Ethica Eudemia*, dass Wein den Menschen einerseits optimistisch und risikofreudig, andererseits kann der Mensch unter Alkoholeinfluss unklug, unvernünftig und wahnsinnig werden können. Aristoteles unterschied sogar die Trunkenheit von Bier und Wein: nach ihm fallen die Biertrinker im Rausch auf den Rücken, die Weintrinker dagegen auf den Bauch (Aristoteles Fragmenta R 106). In der christlichen Welt des Mittelalters verbreitete sich der Weinbau durch die Gründung von Klostern und geistlicher Orden. Das übermäßige und exzessive Zutrinken wurde jedoch getadelt, *„Der Sauf bleibt ein allmächtiger Abgott bei uns Deutschen, eine Art Pest, welche durch Gottes Zorn über uns geschickt ist „.*(Martin Luther). Um 1750 wurde die Überproduktion an Getreide zum Teil auch zur Herstellung von Gin genutzt, welcher in den ärmeren Schichten dankbare Abnehmer fand; erst aus dieser Zeit finden sich die ersten Schriften, die sich mit Alkoholabhängigkeit und deren Folgeerkrankungen beschäftigen. Alkohol wurde zum ersten Mal als Ursache für gesellschaftliche Probleme und Fehlentwicklungen angesehen (Möller et al. 2005).

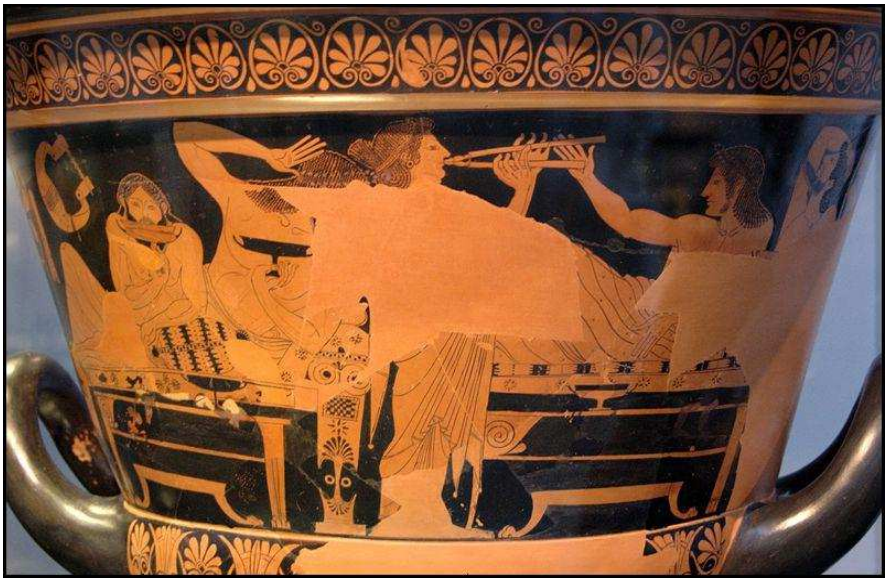


Abb 1.4: Das Symposion (Staatliche Antikensammlung, München). Laut Epiktet trägt der *„Weinstock drei Trauben, die erste bringt die Sinneslust, die zweite den Rausch und die dritte das Verbrechen.“*

Im 19. Jahrhundert wurden die ersten Trinkerheilanstalten und Trinkerasyle eingerichtet (1841 in Boston, 1851 im Rheinland), um die Zwangseinweisung von Trinkern in „Irrenanstalten“ zu verhindern. Im Jahr 1968 wurde vom Bundessozialgericht die Alkoholabhängigkeit als Krankheit anerkannt und es entstanden vermehrt Fachkliniken für suchtkranke Patienten (Möller et al. 2005).

Im Arabischen stand das Wort *al-kuhl (*الكحل) ursprünglich für Augenschminke und Antimonpulver, der Begriff kam nach Europa während der Herrschaft der Araber in der hiberischen Halbinsel. Ethanol (oder „Äthanol“, „Äthylalkohol“), die eigentliche psychotrope Substanz die in jedem alkoholischen Getränk enthalten ist, hat die Strukturformel C_2H_5OH (wird deshalb umgangssprachlich auch C2) genannt und gehört zu den n-Alkanolen. Es ist eine farblose, brennend schmeckende Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 0,79 (1 Vol % = 0,8 gr) und einen Siedepunkt von 78,3 °C. Alkohol ist ein Energieträger, 1 gr enthält 29,6 kJ (= 7,07 kcal) und ist sowohl im Wasser als auch im Fett löslich (Feuerlein 1989). Alkohol wird über die Schleimhäute rasch aufgenommen, durch den Dünndarm werden bei oraler Gabe 80% resorbiert, 20 % hingegen durch den Magen. Nach Aufnahme wird Alkohol durch den Blutstrom und Diffusion im Gewebe verteilt, bei guter Vaskularisation kommt es zur Verteilung im gesamten Körperwasser. Die Verteilung in den einzelnen Geweben ist unterschiedlich und hängt von deren Wassergehalt ab. Der Alkoholgehalt des Gehirns entspricht dann im Wesentlichen dem Blutalkoholspiegel, vor allem in der Hirnrinde ist die Alkoholkonzentration am größten (Feuerlein, 1989).

Alkohol wird durch Oxidation abgebaut, grundsätzlich über vier Wege: über die Alkoholdehydrogenase (ADH), über die Katalase, über das mikrosomale alkoholoxidierende System und über die Bindung an Glucuronsäure. Etwa 90 – 95 % werden somit über die Leber verstoffwechselt, der Rest verlässt den Körper über die Niere (1 – 2 %), die Atemluft (2 – 6 %) und die Haut (bis 0,5 %). Der Stundenabfallwert wird mit ca. 0,15 ‰ pro Stunde angegeben, das bedeutet dass pro Stunde ca. 6 – 9 gr Alkohol abgebaut werden (Kasper 2004). Azetaldehyd, eine toxische Substanz, deren Wirkung für eine Reihe von Schädigungen verantwortlich ist, ist der primäre Metabolit des Äthanols und wird rasch über die Azetaldehydehydrogenase (ALDH) abgebaut. Die pharmakologisch - toxische Wirkung von Alkohol kommt vor allem über die direkte Einwirkung auf die Zellen und deren Übertragungssysteme, durch die Veränderung des Stoffwechsels (Energiezufuhr, Eiweiß-, Vitamin- und Mineralstoffwechsel), durch die Bildung von Metaboliten (Azetaldehyd, NADH : NAD – Verhältnis) und Enzyminduktion,

und durch physiologische Wirkungen wie Durchblutungsstörungen und ZNS – „Depression“ (Tarter und Edwards 1987).

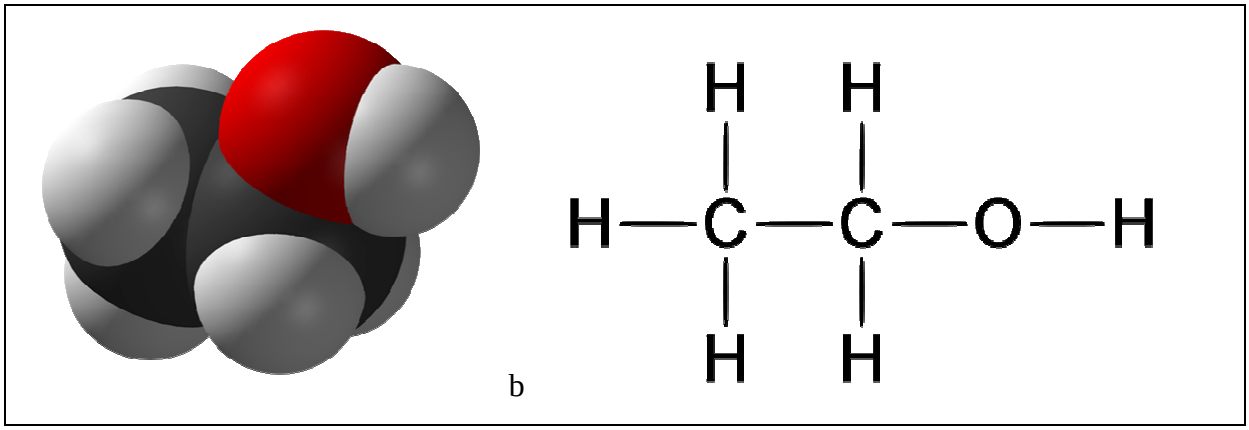


Abb 1.3. Ethanol in der 3D und 2D – Konformation (aus: chemistry.about.com, chemistry-reference.com)

1.1.2 Epidemiologie, Formen und Verlauf der Alkoholabhängigkeit

Gemäß der Statistik der Deutschen Hauptstelle gegen Suchtgefahren (DHS) leben in Deutschland ca. 4,3 Millionen Alkoholpatienten, darunter sind 30 % Frauen. Etwa 500.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 21 Jahren sind betroffen, etwa 6 Millionen Menschen betreiben in Deutschland einen „riskanten Konsum“, d.h. mehr als 20 gr Alkohol bei Frauen und 40 gr bei Männern pro Tag. Männer sind häufiger als Frauen betroffen, wobei in den letzten Jahren eine zunehmende Tendenz bei Frauen beobachtet wird. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung berichtete 2004 von 40.000 Todesfällen als Folge übermäßigen Alkoholkonsums in Deutschland, davon 17.000 an Leberzirrhose. Hinzu kommen jährlich etwa 2.200 Kinder, die wegen des Alkoholmissbrauchs ihrer Mütter geschädigt zur Welt kommen (fetales Alkoholsyndrom). Ca. 15 % der Patienten in Allgemeinkrankenhäusern und 12 % der Patienten in Allgemeinarzt - und Hausarzt – Praxen sind alkoholabhängig (Möller et al. 2005). Es ist jedoch von einer höheren Dunkelziffer auszugehen. Alkoholassoziierte Erkrankungen gehören zu den gravierendsten sozialmedizinischen Problemen: durch Fehlzeiten am Arbeitsplatz, verminderte Arbeitsleistung, alkoholbedingte Verkehrs- und Betriebsunfälle, Kriminalität, direkte und indirekte Krankheits- und Behandlungskosten entstehen für den Staat wirtschaftliche Belastungen von insgesamt 24,4 Mrd. € (2002, http://www.dhs.de/web/datenfakten/alkohol.php, Bergmann und Horch 2000). Diese

Summe entspricht 1,16% des Bruttoinlandsproduktes. In psychiatrischen Kliniken stellen Alkoholkranke die größte Patientengruppe dar, bei Männern sogar bis 40 % der Gesamtpatienten.

Die alkoholabhängigen Patienten stellen keine homogene Population dar. Es wurden immer wieder Differenzierungen versucht, vor allem nach typologischen Aspekten. Neben den Entstehungsbedingungen wurden vor allem die Erscheinungsformen und der Verlauf als Unterscheidungskriterium herangezogen. Die vom amerikanischen Physiologen Elvin Morton Jellinek im Jahr 1960 vorgeschlagene Typologie hat bislang die weiteste Verbreitung gefunden: Alpha – Trinker (Konflikt-/Erleicherungstrinkker, Häufigkeit ca. 5%), Beta – Trinker (Gelegenheitstrinker, ca. 5%), Gamma – Trinker (der süchtige Trinker, ca. 65%), Delta – Trinker (Spiegeltrinker, 20%), Epsilon – Trinker (episodischer Trinker, ca. 5%) (Jellinek 1960).

Weiterhin kann zwischen einem primären Alkoholismus, d.h. Alkoholabhängigkeit vor dem Auftreten einer anderen psychiatrischen Störung und einem sekundären Alkoholismus, d.h. Entwicklung einer Abhängigkeit im Rahmen einer psychiatrischen Grunderkrankung (z.B. Schizophrenie, Depression, Persönlichkeitsstörung) unterschieden werden. Cloninger und Kollegen (Cloninger et al., 1981) erarbeiteten eine Typologie auf der Basis von Familien- und Adoptionsstudien. Sie unterschieden einen stark genetisch determinierten Typ II (fast nur Männer) mit eher ungünstigen Verlauf und einem Typ I, bei dem das Trinkverhalten von Umweltfaktoren bestimmt wird und der Missbrauch sich später entwickelt. Es gibt keinen einheitlichen Krankheitsverlauf: die Vorstellung von Alkoholabhängigkeit als ein einheitlich verlaufender, chronisch-progredienter, schließlich zu sozialem Abstieg oder Tod führender Erkrankung ist in den letzten Jahrzehnten in den Hintergrund getreten (Möller, 2002).

1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnostik der Alkoholabhängigkeit kann man unterschiedliche diagnostische Kriterien verwenden. Die gängigsten sind das **DSM-IV** (Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen in der vierten Auflage; American Psychiatric Association 1994; deutsche Version: Saß et al., 1998) und der **ICD-10** (Internationale Statistische

Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Dilling et al., 2011).

Kriterien für Abhängigkeit: Abhängigkeit ist in der ICD - 10 im Kapitel 5 definiert (im amerikanischen Raum ist das DSM IV verbreitet, die Definition ist ähnlich). ICD 10 Kapitel V Nummer F1x.2 definiert das Abhängigkeitssyndrom wie folgt:

- Es liegt **ein starkes Verlangen** oder eine Art **Zwang** vor, die Substanz zu konsumieren.
- **Kontrollverlust:** Es liegt eine verminderte Kontrolle über den Substanzgebrauch vor, also Kontrollverlust über Beginn, Beendigung oder Menge oder Konsum über einen längeren Zeitraum als geplant oder erfolglose Versuche, den Konsum zu verringern oder zu kontrollieren.
- **körperliches Entzugssyndrom:** Körperliche Symptome treten auf, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird (beispielsweise Zittern, Halluzinationen, Kreislaufkollaps bei Alkohol oder grippeähnliche Symptome, Erbrechen, Krampfanfälle bei Opiaten).
- **Toleranzentwicklung:** Für Intoxikationen oder um den gewünschten Effekt zu erreichen, müssen deutlich größere Mengen konsumiert werden oder bei dem Konsum derselben Menge treten deutlich geringere Effekte auf.
- **Einengung auf den Substanzgebrauch:** Es werden andere wichtige Interessen, Vergnügen, Arbeit, Beziehungen vernachlässigt oder es wird viel Zeit darauf verwandt, sich die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Auswirkungen des Konsums zu erholen.
- **Anhaltender Konsum** trotz eindeutig schädlicher Folgen (körperlich, psychisch, sozial): Fortgesetzter Konsum, obwohl sich der/die Betreffende über die Art und das Ausmaß der Schädigung bewusst ist oder bewusst sein könnte (selbstschädigendes Verhalten).

Die oben genannten Kriterien müssen mindestens einen Monat lang bestehen oder in zwölf Monaten wiederholt bestanden haben. Wenn drei der oben genannten Kriterien erfüllt sind, kann die Diagnose Abhängigkeit gestellt werden.

In der ICD - 10 existiert des Weiteren die Diagnose „schädlicher Gebrauch“ und folgt definiert: deutlicher Nachweis, dass der Substanzkonsum für psychische oder physische Probleme verantwortlich ist. Dazu gehört auch eingeschränkte Urteilsfähigkeit, gestörtes Verhalten, das evtl. zu negativen Konsequenzen und Behinderung von

zwischenmenschlichen Beziehungen führt. Die Art der Schädigung kann klar beschrieben werden, (Beispiele: Gewalt unter Alkoholeinfluss, Interessenverlust an Partnerschaft, PKW-Führen unter Drogeneinfluss). Der Konsum muss mindestens einen Monat lang oder wiederholt innerhalb von zwölf Monaten aufgetreten sein. Zur gleichen Zeit dürfen keine anderen psychischen oder Verhaltensstörungen vorliegen (außer akuter Intoxikation mit Substanzen) (Dilling et al. 2011).

1.1.4 Ursachen

Bislang existiert keine einheitliche Erklärung für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit. Man geht vielmehr von einer mutlifaktoriellen Genese aus, dabei werden genetische, biologische, sowie auch psychosoziale und psychodynamische Faktoren als mögliche Erklärungen für den Alkoholismus angesehen (Möller, 2002):

Genetische Faktoren: Die familiäre Häufung beim Alkoholismus ist seit längerem bekannt (Cotton, 1979), da sich jedoch in früheren Studien Genetik und Einflüsse der Umwelt nicht trennen ließen, sprach M. Bleuler vom „Familienbild“, das durch eine unverhältnismäßig hohe Zahl von Alkoholikern in der Verwandtschaft gekennzeichnet ist. Für diese familiäre Häufung können auch psychologische Faktoren wie z.B. Modellernen eine Rolle spielen. Neuere Adoptionsstudien sprechen jedoch für das Vorliegen von genetischen Faktoren, es konnte eine erhöhte Konkordanz bei eineiigen Zwillingen nachgewiesen werden. Cadoret und Kollegen (Cadoret et al. 1980) konnten zeigten, dass 50 % der Adoptierten, deren biologische Eltern Alkoholiker waren, selbst Alkoholiker wurden, im Vergleich zu 7 % bei Adoptierte, die nicht von Alkoholikern abstammten. Bohman und Kollegen (Bohman et al., 1987) zeigten, dass bis zu 39 % der Söhne von Alkoholikern nach einer Adoption wieder Alkoholiker wurden, im Vergleich zu 14 % der Kontrollgruppe. Auch ethnische Unterschiede bei der Alkoholtoleranz weisen auf einen genetischen Einfluss hin. Blomeyer und Kollegen (Blomeyer et al., 2008, Wu et al., 2008) fanden, dass zwei Mutationen im CRHR1-Gen (das einen Rezeptor des Corticotropin Releasing Hormons kodiert) die Anfälligkeit zum gesteigerten Alkoholkonsum beeinflussen. Eine Veränderung des MAOA-Gens (Monoaminoxidase Typ A – Gen) scheint mit Alkoholismus und antisozialem Verhalten in Verbindung zu stehen (Wu et al., 2008).

Veränderung der Transmittersysteme: Alkohol führt bei chronischer Einnahme zu einer Veränderung fast aller Neurotransmittersysteme. Dopamin ist am stärksten betroffen (Bustamante et al., 2008)(Kalivas and Volkow, 2005, Volkow et al., 2006), eine direkte und indirekte Beeinflussung des mesolimbischen Dopaminsystems (das verhaltensbiologisch eng mit Funktionen wie Triebregungen, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Sexualität etc. verbunden ist) kann als mögliche gemeinsame Endstrecke der Wirkung verschiedener Rauschdrogen und psychotroper Substanzen aufgefasst werden. Zudem spielen zusätzlich Veränderungen des noradrenergen (Weinshenker and Schroeder, 2007, Tsai and Coyle, 1998), glutamatergen (Tsai and Coyle, 1998, Tsai et al., 1995) Systems sowie Opioidrezeptoren eine wesentliche Rolle (Soyka and Chick, 2003). Zahlreiche Befunde deuten daneben auf Dysfunktionen im Serotoninsystem (Babu et al., 2009, Ginter and Simko, 2009), am ehesten im Sinne eines Serotoninmangels (Ballenger und Post 1978). Aktuell werden Veränderungen des GABA A – Rezeptors als mögliche Vulnerabilitätsmarker für Alkoholismus diskutiert. Das GABAerge System (Schumann et al., 2005, Krystal et al., 2006) hat für verschiedene Alkoholwirkungen wie Sedation und Anxiolyse eine zentrale Bedeutung, Außerdem ist es möglich, dass es an der Beeinflussung anderer Neurotransmitter wie *Neuropeptid Y* und *G – Proteinen* beteiligt ist. Eine weitere Hypothese stellt die Alkaloidhypothese dar, nach der Alkohol mit den Katecholaminen Noradrenalin und Dopamin zu morphinähnlichen Substanzen, den *Tetrahydroisochinolinen* (TiQs), *Salsolinol* und *Tetrahydropapaverolin* (THP) und mit Indolaminen *Betacarbolinen* (BC) wie *Harman* und *Norhaman* formieren kann. Diese morphinähnlichen Substanzen sollen für die Entwicklung der Sucht mitverantwortlich sein (Möller et al. 2001). Aufgrund erheblicher methodischer Schwierigkeiten kann diese Hypothese bislang nicht als belegt angesehen werden. Die suchtmedizinische Forschung geht davon aus, dass durch die Konditionierung drogenassoziierter Reize, die so genannte Neuroadaption, sich zunehmend ein Suchtgedächtnis entwickelt. Vor allem im Bereich dopaminerger und glutamerger Neurone im limbischen System und im präfrontalen Kortex ist davon auszugehen.

Umweltfaktoren und soziale Einflüsse: Soziale Beziehungen und andere soziale Faktoren des Umfelds können Stressoren Darstellen, hier kann Alkohol als „Problemlöser“ eingesetzt werden. Zudem führt die allmähliche Anpassung an bestimmte Kulturen und soziale Gruppen, zu einer Übernahme der geltenden Normen bezüglich des Alkoholkonsums. Soziale Makrofaktoren bestimmen das Angebot und die Verfügbarkeit des Alkohols auf verschiedener Weise. Preise, Jugendschutz, Gesetze, Werbung und Vorbilder haben einen wesentlichen Einfluss auf den Alkoholkonsum.

Weitere Einflussfaktoren, die zur Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit führen können, sind die Herkunftsfamilie („Broken–Home"-Situation, Vorbildfunktion der Eltern, Geschwister, Werte und Normen), die Schule, Peer – Gruppen, Freunde und Gruppierungen sowie berufsbedingte Einflüsse (Tätigkeit in Hotel- und Gaststättengewerbe, Bauberufe, Geschäftsleute) (Feuerlein 1989).

Lernpsychologische Theorien: Die behavioralen Suchttheorien basieren auf der Annahme, dass der Alkoholmissbrauch ein operant erlerntes Fehlverhalten ist, bei dem die Reduktion von Hemmung, Unsicherheit und Kontaktschwäche, die Vermittlung positiver Empfindungen neben der Beseitigung von Entzugssymptomen die wichtigsten Verstärker für den Alkoholkonsum darstellen. Dabei spielen sowohl externe Faktoren wie Trinksitten, Modellverhalten, soziale Kontrolle, als auch interne Faktoren wie kognitive, emotionale und physiologische Einflüsse (Wahrnehmungen, Stimmungen, Befindlichkeit), und die pharmakologisch-psychotrope Wirkung des Alkohols durch ihre vielfältigen Wechselwirkungen eine wesentliche Rolle (Möller 2005).

Psychodynamische Theorien: Im Mittelpunkt der Theorie steht der Ansatz, dass die süchtige Fehlhaltung der prämorbiden Persönlichkeit auf eine Störung der Persönlichkeitsentwicklung zurückzuführen ist. Die Abhängigkeit wird als Fixation auf die orale Entwicklungsstufe angesehen (Feuerlein 1989). Im Vordergrund können Störungen der Wahrnehmung (mangelnde Trennung von Innen- und Außenwahrnehmung) mit der Folge der mangelnden Differenzierung von Affekten stehen, aber auch Störung der Objektbeziehungen, die sich häufig mit primitiven Abwehrmechanismen (Spaltung, Idealisierung und Identifizierung) verbinden, Frustrationsintoleranz, Störungen der Affekt- und Impulskontrolle und Abhängigkeitskonflikte.

Prämorbide Persönlichkeitsstruktur: Eine zunehmende Veränderung der Persönlichkeit des Alkoholikers ist seit lange beschrieben, Kraepelin schrieb in der 4. Auflage seines Lehrbuches (Kraepelin 1893) folgendes: *„ Der chronische Alkoholiker…wird zum Spielball zufälliger äußerer Verlockungen… das Pflichtgefühl stumpft ab, Alkoholiker haben ein erhöhtes Selbstwertgefühl, neigen zu Prahlereien, kümmern sich nicht um ihre Angehörigen…".* Hinsichtlich der prämorbiden Persönlichkeitsstruktur gibt es jedoch nur wenige Studien. Nach der „Oakland Growth Study" fanden sich bei Untersuchungen mit späteren männlichen Problemtrinkern verstärkt eine nicht-kontrollierte Impulsivität, vermehrte Extraversion, Betonung der

Männlichkeit, geringe Produktivität, Empfindlichkeit und leichte Beeinflussung durch soziale Bedingungen (Jones 1968).

1.2 KOGNITIVE FUNKTIONEN UND ELEKTROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE

1.2.1 Alkohol und kognitive Funktionen

Die toxische Wirkung von Äthanol ist seit längerem bekannt, mögliche Mechanismen der Alkoholtoxizität wurden durch Untersuchungen am Tiermodel vorgeschlagen; so erhöht z.B. eine Konzentration von 0,2 mg/dl Äthanol im Blut über einen Zeitraum von vier Stunden signifikant die neuronalen Apoptose-Raten (Ikonomidou et al., 2001). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Alkoholabhängigkeit mit einer Reihe von kognitiven Dysfunktionen assoziiert ist (Parsons, 1994). Eine Metaanalyse von Knight und Longmore (Longmore and Knight, 1988) zeigte bei abstinenten Patienten zum Beispiel Einschränkungen im Bereich der Problemlösefähigkeit und der taktilen Erkennung, aber auch in der komplexen visuellen Aufmerksamkeit (Parsons and Nixon, 1998). Parsons (1994) fand verminderte Leistung in verschiedenen kognitiven Funktionen wie verbalen Fähigkeiten, mnestische Funktionen und Wahrnehmungsfähigkeit bei Alkoholpatienten ohne manifeste ZNS-Störung. Parsons (1994) führte die Beeinträchtigungen auf eine leicht ausgeprägte generalisierte Einschränkung der Gehirnfunktionen zurück, die sich bei den jeweiligen Individuen zu unterschiedlichen Symptommustern führen kann. Andere Autoren schlugen hingegen vor, dass vor allem Fähigkeiten, die in der rechten Gehirnhemisphäre lokalisiert sind, von einem chronischen Alkoholkonsum beeinträchtigt werden. Dadurch sind Defizite im Bereich der Kritikfähigkeit und Emotionalität, der Problemlösefähigkeit im Bereich der interpersonellen Beziehungen (Nixon et al., 1992) und insgesamt eine Beeinträchtigung der sozialen Interaktionen, erklärbar. Die Defizite der rechten Gehirnhemisphäre (Heilman and Gilmore, 1998) könnten erklärt werden, durch eine stärker ausgeprägten Anfälligkeit der rechten Hemisphäre im Vergleich zur linken gegenüber den neurotoxischen Effekt des Äthanols (Monnot et al., 2001).

Andere Studien konnten belegen, dass entgiftete Alkoholpatienten schlechte Leistungen im Bereich der Exekutivfunktionen zeigten, die vor allem mit der Funktion des

Frontallappens assoziiert sind (Sullivan et al., 2000, Oscar-Berman et al., 1997, Noel et al., 2001, Pfefferbaum et al., 2001). Aus Untersuchungen mit gesunden Personen ist bekannt, dass der Frontallappen eine wesentliche Rolle in einer großen Anzahl von kognitiven Funktionen wie Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und die Regulation von Emotionen spielt (Stuss and Benson, 1984, Miotto et al., 1996). Bislang ist es jedoch nicht vollständig geklärt ob die kognitiven Defizite der Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit ausschließlich toxisch bedingt sind oder ob eine genetische Disposition bzw. Störungen in der neuronalen Entwicklung als prämorbides Charakteristikum bereits vorhanden sind und gegeben falls die Manifestation der Erkrankung sogar begünstigen.

Experimentell lässt sich die Inhibition von Verhaltenstendenzen zum Beispiel mit dem sogenannten Go/NoGo-Paradigma erfassen. Funktionelle Defizite in frontalen Hirnregionen bei alkoholabhängigen Patienten, aber auch bei Patienten die einen Alkoholmissbrauch betrieben haben, konnten bei verschiedenen Studien belegt werden (Gilman et al., 1990) (Martin et al., 1995) (Gansler et al., 2000) (Parks et al., 2002) (Grusser et al., 2004). Es konnte überdies gezeigt werden, dass diese frontale Beeinträchtigungen bei abstinenten Patienten weitervorhanden sind (Hermann et al., 2006). Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass besonders der präfrontale Kortex betroffen ist (Dao-Castellana et al., 1998) (Moselhy et al., 2001).

1.2.2 Neuronale Korrelate der Inhibition.

Eine wichtige Komponente der Exekutivfunktionen ist die Fähigkeit das Verhalten oder Reaktionen zu inhibieren, wenn diese in der aktuellen Situation unpassend sind (Logan et al., 1984). Diese Fähigkeit ist eine essentielle Komponente des normalen Verhaltens. Experimentell lässt sich die Inhibition von Verhaltenstendenzen zum Beispiel mit dem sogenannten Go/NoGo-Paradigma erfassen, in dem der Versuchsteilnehmer innerhalb einer Serie von Stimuli bei einem bestimmten Stimulus reagieren muss aber auch eine Reaktion inhibieren muss bei einem anderen Stimulus. Es gibt eine große Reihe von Studien, welche zugrundeliegende neurobiologische Korrelate der Verhaltensinhibition sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei verschiedenen Erkrankungsbildern wie z.B. der Schizophrenie, der depressiven Störung etc. erfassen (Watanabe, 1986) (Jodo and Kayama, 1992) (Falkenstein et al., 1995) (Shibata et al., 1997) (Weisbrod et al.,

2000) (Kaiser et al., 2003) (Kamarajan et al., 2005). Studien über Effekte von neuronalen Läsionen und Studien mit evoziierten Potentialen (EKPs), Magnetenzephalographie (MEG) und funktionellen Bildgebenden Verfahren (fMRT) belegen evident, dass bei der Inhibition von Reaktionen neuronale Schaltkreise involviert sind, die verschiedene Gehirnareale einbeziehen. So scheint insbesondere der Frontallappen aber auch der Parietallappen bei der Inhibition eine wichtige Rolle zu spielen.

Auf elektrophysiologische Ebene gesehen, scheint der Prozess der Antwortinhibition mit einem negativen evoziierten Potential assoziiert zu sein, mit einem Maximum ca. 200 ms nach der Stimuluspräsentation (N2-Potential) vor allem in frontozentralen Bereichen (Falkenstein et al., 1999). Die Bedeutung des N2-Potentials ist noch nicht ganz klar: sie tritt nicht nur auf, wenn eine Reaktion inhibiert werden soll, sondern ist auch vergrößert, wenn auf selten präsentierte Reize reagiert werden soll, unabhängig von der Art der geforderten Reaktion (Nieuwenhuis et al., 2003) (Donkers and van Boxtel, 2004). Auf diese Ergebnisse basierend, vermuten die Donkers und van Boxtel (Donkers and van Boxtel, 2004), dass die N2 am ehesten einen Reaktionskonflikt widerspiegelt und weniger eine Antwortinhibition. Eine weitere Komponente der EKPs die mit der Antwortinhibition assoziiert ist, stellt die P300 oder P3–Potential dar. Bei dem P300–Potential handelt es sich um ein positives Potential, das im Zeitfenster von 250 bis 500 ms nach Stimuluspräsentation auftritt (Pfefferbaum et al., 1985) (Kopp et al., 1996) (Bruin et al., 2001) (Bekker et al., 2004) (Kamarajan et al., 2005). Defizite der Fähigkeit zur Antwortinhibition waren oft mit elektrophysiologische Veränderungen assoziiert, wie z.B. mit einer reduzierten P300 – Amplitude (Kamarajan et al., 2005) (Cohen et al., 1997) (Fallgatter et al., 1998). Dies konnte in einer EEG-Untersuchung beobachtet werden, bei der die Potentiale von Epilepsie-Patienten mit subduralen Elektroden abgeleitet wurden (Ikeda et al., 1996). Dabei zeigte sich eine verstärkte P300-Ampitude in der supplementär motorischen Area, im Frontallappen und über den medial-frontalen Kortex. Sasaki und Kollegen (1993) stellten während der Antwortinhibition erhöhte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Sasaki et al., 1993).

Aktuelle fMRT-Untersuchungen von regionaler Gehirnaktivität während eines Go-/NoGo-Paradigmas konnten bestätigen, dass verschiedene Frontalregionen eine wichtige Rolle spielen. Casey und Kollegen (1997) fanden eine inhibitionsassoziierte Aktivität im orbitofrontalen Kortex, im dorsalen präfrontalen Kortex und im anterioren cingulärem Cortex. Zusätzlich konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen der Aktivität im orbitofrontalen Kortex und der Anzahl der falschen Reaktionen festgestellt werden. Somit

könnte eine Hypoaktivität im orbitofrontalen Kortex eine schlechtere Inhibitionsfähigkeit prädisponieren. Rubia und Kollegen (1998) berichteten, dass gesunde Probanden verstärkte inhibitionsassoziierte Aktivität im anterioren Gingulum und bilateral im Parietallappen zeigten. Smith und Kollegen (1998) fanden dagegen, dass die stärkste Aktivierung während eines Go-/No-Go-Paradigmas im lateral frontalen Kortex lokalisiert war. Zudem konnten Smith und Kollegen zeigen, dass diese lateral-frontale Aktivität desto stärker ausgeprägt war, je größer der Schwierigkeitsgrad der erwünschten Inhibition war.

Außerdem zeigten weitere Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren, dass die Antwortinhibition mit verstärkten BOLD – Aktivierungen in frontalen Gehirnregionen und insbesondere mit dem Gyrus frontalis medius, dem Gyrus frontalis inferior und der Inselregion (Konishi et al., 1999) (Braver et al., 2001) (Watanabe et al., 2002), den Gyrus cingulus anterior (Casey et al., 1997) (Braver et al., 2001) (Menon et al., 2001) (Liddle et al., 2001) (Durston et al., 2002) (Garavan et al., 2002), sowie mit den prämotorischen und supplementär motorischen Bereichen (Garavan et al., 2002) (Ullsperger and von Cramon, 2001) assoziiert ist. Darüber hinaus scheinen parietale Gehirnregionen ebenfalls mit der Funktion der Antwortinhibition assoziiert sind (Garavan et al., 1999) (Watanabe et al., 2002). Dabei zeigten sich stärkere Aktivierungen im Bereich der rechten Hemisphäre im Vergleich zur linken (Garavan et al., 1999) (Konishi et al., 1999) (Kelly et al., 2004).

1.2.3 Inhibition von Reaktionen bei der Alkoholabhängigkeit

Die Fähigkeit zur Verhaltensinhibition bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit wurde bisher in einigen Studien untersucht. Goldstein und Kollegen (Goldstein et al., 2001) konnten einen unterschiedlichen Einfluss des orbitofrontalen Kortex bei Suchtpatienten (kokain- und alkoholabhängige Patienten) in Vergleich zu gesunden Probanden bei der Inhibition von Reaktionen mittels des Stroop–Paradigmas zeigen; dabei sollen die Probanden die Farben der dargebotenen Wörter benennen, handelt es sich dabei um Farbwörter, die nicht ihrer Druckfarbe entsprechen (z.B. das Wort „blau“ in roter Farbe), steigen Reaktionszeit und Fehlerzahl. Bei Patienten waren ausgeprägtere Aktivierungen im Bereich des orbitofrontalen Kortex mit einem niedrigen Konflikt während der Stroop Aufgabe assoziiert. Für gesunden Probanden dagegen, waren stärkere Aktivierungen mit

einem geringeren Konflikt assoziiert. Darüber hinaus war eine gesteigerte Aktivierung im orbitofrontalen Kortex bei der Baseline mit besseren Ergebnissen für abhängige Patienten, aber schlechtere Ergebnisse für gesunde Individuen assoziiert (Goldstein et al., 2001), was wiederum im Gegensatz zu den Ergebnissen von Casey steht.

Bislang gibt es ausreichende Evidenz dafür, dass ein übermäßiger Alkoholkonsum selektiv die Fähigkeit der Verhaltensinhibition beeinträchtigt. Dagegen bleibt die Fähigkeit zur Verhaltensaktivierung unbeeinträchtigt (Mulvihill et al., 1997) (Fillmore and Vogel-Sprott, 2000) (Fillmore and Vogel-Sprott, 1999). Diese Befunde unterstützen die Annahme, dass die Verhaltensinhibition besonders anfällig gegenüber dem schädigenden Alkoholeffekt ist (Vogel-Sprott et al., 2001).

1.2.4 Alkoholabhängigkeit und Angst

Zur Komorbidität psychiatrischer Störungen mit der Alkoholabhängigkeit existiert eine große Anzahl von klinischen und epidemiologischen Daten. Der klinische Alltag zeigt, dass Patienten mit einer diagnostizierten Alkoholabhängigkeit oft komorbide affektive Symptome zeigen, wie eine depressive Verstimmung, Verzweiflung, Schuldgefühle, Perspektivlosigkeit und Anhedonie, aber auch eine ängstliche Symptomatik. Nicht selten, sind die diagnostischen Kriterien für eine komorbide psychiatrische Erkrankung erfüllt. Regier und Kollegen fanden, dass Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit ein siebenfach erhöhtes Risiko für eine weitere psychiatrische Diagnose haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Insgesamt zeigten 37 % der Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit eine komorbide psychiatrische Diagnose (Regier et al., 1990). Die höchste Prävalenz findet sich dabei für depressive Störungen und Angststörungen (Allen et al., 1995) (Clark et al., 2003) (Kessler et al., 1997) (Cornelius et al., 2003), aber auch schizophreniforme Störungen, bipolare Störungen, ADH-Syndrom und dissoziale Persönlichkeitsstörung sind häufig vorhanden (Robins 1988). Kushner und Kollegen fanden, dass insbesondere Panikstörungen und eine generalisierte Angststörung oft als Folge einer Alkoholabhängigkeit auftreten (Kushner et al., 1990). Bei der sozialen Phobie und der Agoraphobie ist der Zusammenhang antidrom: diese Störungen begünstigen die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit. Die Annahme der hohen Prävalenz einer komorbiden Angststörung bei der Population von alkoholabhängigen Patienten konnte in verschiedenen Untersuchungen bestätigt werden, ca. 9 bis 30 % der Patienten mit einer

Alkoholabhängigkeit erfüllten die Kriterien einer Angststörung (Regier et al., 1990) (Wittchen et al., 1992) (Meyer et al., 2000).

1.2.5 Einfluss der Angst auf die Alkoholabhängigkeit und deren neuronale Korrelate

Neuronale Dysfunktionen und kognitive Beeinträchtigungen bei Angstpatienten konnten durch viele Untersuchungen belegt worden (Asmundson et al., 1994) (Deckersbach et al., 2006) (Pogarell et al., 2007). Einige Studien berichteten von höheren elektrophysiologischen Variationen bei hoch – ängstlichen Personen in Vergleich zu niedrig – ängstlichen Personen (Chattopadhyay et al., 1980) (Boudarene and Timsit-Berthier, 1997a), insbesondere wenn es sich dabei um eine Reaktion auf einen negativen oder sogar bedrohlichen Stimulus handelte (Carretie et al., 2004) (Bar-Haim et al., 2005). Bei gesunden Probanden konnte dies ebenfalls bei der Exposition mit einer angstauslösenden Situation beobachtet werden. In einer Studie von Boudarene und Kollegen (1997) konnte eine vergrößerte P300–Amplitude bei einer Gruppe von ängstlichen Personen festgestellt werden, die ein relativ hohes Scoring in der Spielberger Anxiety – Scale aufwiesen (Boudarene and Timsit-Berthier, 1997a). Allerdings zeigte sich die P300 – Amplitude bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung reduziert. In einer Studie von Enoch und Kollegen konnten reduzierte P300–Amplituden bei Patienten mit einer Alkoholanhängigkeit und vergrößerte Amplituden bei Patienten mit einer Angststörung festgestellt werden (Enoch et al., 2001). Bei alkoholabhängigen Patienten die zusätzlich eine komorbide Angsterkrankung hatten konnte ebenfalls eine reduzierte P300–Amplitude festgestellt werden. Dennoch sind bislang die Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Angst auf die kognitiven Funktionen bei alkoholabhängigen Patienten recht inkonsistent.

Aus den bislang bekannten Befunden kann vermutet werden, dass eine Angstsymptomatik, die neurobiologischen und neurophysiologischen Abnormitäten bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit beeinflusst. Dennoch gibt es bisher kaum Studien, die den Einfluss einer Angstsymptomatik auf die neurokognitiven Fähigkeiten und assoziierte neurophysiologische Reaktionen untersucht haben.

1.3 Hypothesen und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit ist es die neurophysiologischen Korrelate der Inhibition von Reaktionen bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit und gesunden Probanden zu untersuchen. In einem weiteren Schritt soll der Einfluss einer Angstsymptomatik auf diese neurophysiologische Prozesse bestimmt werden. Um das zu untersuchen, wurden simultan EEG und fMRT – Daten erhoben, während die Versuchspersonen (gesunde Probanden und alkoholabhängige Patienten) an einem auditorischen Go/NoGo–Paradigma teilnahmen. Die Annahme ist dabei, dass Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit während der Inhibition von Reaktionen generell reduzierte P300-Amplitude und verminderte assoziierte BOLD–Aktivierungen aufweisen würden. Alkoholabhängige Patienten mit hoher habitueller Angst würden hingegen erhöhte neuronale Reaktionen zeigen, sowohl als verstärkte BOLD–Aktivierung als auch als eine vergrößerte P300–Amplitude.

Fragestellungen:

1) Wie unterscheiden sich die Reaktionszeiten, die Anzahl der richtigen und der unterlassenen Reaktionen zwischen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit und gesunden Probanden?

2) Wie unterscheiden sich die BOLD–Aktivierungen und die elektrophysiologischen Reaktionen zwischen alkoholabhängigen Patienten und gesunden Probanden?

3) Welche Unterschiede hinsichtlich allgemeiner Psychopathologie zwischen alkoholabhängigen Patienten und gesunden Probanden sind festzustellen und wie korrelieren diese mit den neurophysiologischen Unterschiede?

4) Wie unterscheiden sich die Reaktionszeiten, die Anzahl der richtigen Reaktionen und die Anzahl der unterlassenen Reaktionen zwischen Patienten mit hoher und Patienten mit niedriger habitueller Angst?

5) Unterscheiden sich die BOLD–Aktivierungen und die elektrophysiologischen Korrelate zwischen alkoholabhängigen Patienten mit erhöhter habitueller Angst und Patienten mit gering ausgeprägter habitueller Angst?

2 METHODEN

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU genehmigt. Jeder Studienteilnehmer wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und er das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann (Einverständniserklärung siehe Anhang).

2.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBEN

2.1.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Es nahmen 16 männliche alkoholabhängige Patienten nach abgeschlossener Entgiftung (diagnostiziert nach ICD-10) zwischen 34 und 56 Jahre (Durchschnittsalter 41,6) an der Untersuchung teil. Drei Patienten und zwei gesunde Kontrollpersonen, die an der Studie teilnahmen haben die Instruktionen des Go/NoGo–Paradigmas nicht verstanden und wurden somit in keiner Analyse mit einbezogen.

Auswahlkriterien für die Aufnahme in die Studie waren:

- dokumentierte klinische Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10.
- Der Patient musste geschäftsfähig sein und in der Lage, die Patienteninformation zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen und Termine durchzuführen und einer Einverständniserklärung nach erfolgter schriftlicher und mündlicher Aufklärung abzugeben.

Ausschlusskriterien:

- Ausschlusskriterien waren Schlaganfall, Schädelhirntrauma, Anoxie, Enzephalitis, polyvalenter Substanzabusus und komorbide neurologische (Polyneuropathie, Korsakow-Syndrom usw.) oder psychiatrische Erkrankungen (Depression ausgenommen)
- Herzschrittmacher oder magnetisierbare metallische Gegenstände im Körper (z.B. Prothesen, Hörgeräte, Insulinpumpen usw.)
- Platzangst

Die durchschnittliche Abstinenzdauer bis zur Teilnahme an der Untersuchung betrug 12,6 Tage (SD 7,47; zwischen 4 und 28 Tage). Drei Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine psychopharmakologische Therapie; zwei davon eine antidepressive Medikation (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) und ein Patient erhielt eine antikonvulsive Medikation.

2.1.2 Kontrollpersonen

Den alkoholabhängigen Patienten wurden gesunde Kontrollpersonen zugeordnet. Die 16 männlichen Kontrollpersonen wurden aus dem Bekanntenkreis, sowie via schriftliche Aushänge an der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert. Das Durchschnittsalter betrug 39,3 Jahre (zwischen 30 und 55 Jahre alt). Keiner gab psychiatrische, neurologische Vorerkrankungen oder eine Schwerhörigkeit an. Die Probanden wurden anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens über die Untersuchung aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einwilligung ab. Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung von 25,- Euro.

Ausschlusskriterien:

- Ausschlusskriterien waren neurologische (Schlaganfall, Schädelhirntrauma, Anoxie, Enzephalitis usw.) und psychiatrische Erkrankungen
- Herzschrittmacher oder magnetisierbare metallische Gegenstände im Körper (z.B. Prothesen, Hörgeräte, Insulinpumpen usw.)
- Platzangst

2.2 FRAGEBÖGEN UND KLINISCHE SKALEN

Zur Erfassung von Alkohol- und allgemeinpsychiatrischer Anamnese, aktueller Psychopathologie, Händigkeit und Persönlichkeitsvariablen ein breites Spektrum von Testinstrumenten eingesetzt. Alle genannten Testverfahren sind an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU langjährig eingeführt:

a) Demographische Daten
b) Beck Depressions Inventar (BDI) Selbstbeurteilungstest zur Einschätzung des Schweregrads eines depressiven Syndroms
c) State – Trait – Anxiety – Inventory (STAI–X) (Laux et al., 1981)
d) State – Trait – Anger – Expression – Inventory (STAXI) (Schwenkmezger und Hodapp, 1991)
e) Edinburgh - Fragebogens zur Händigkeit (Oldfield 1971)

2.2.1 Demographische Angaben von Patienten und Kontrollpersonen

Patienten und Kontrollpersonen wurden hinsichtlich Alter und verbaler Intelligenz (Wortschatztest; Schmidt & Metzler 1992) gematcht. Die Anzahl der Ausbildungsjahre unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen mit einer signifikant längeren Ausbildung in der Kontrollgruppe (M = 16,3 Ausbildungsjahre) in Vergleich zur Patientengruppe (M = 13,9 Ausbildungsjahre; $p < .05$). 15 der untersuchten Patienten waren Rechtshänder und einer Linkshänder, dagegen waren 14 gesunde Kontrollpersonen Rechtshänder und zwei Linkshänder. Die Händigkeit wurde anhand einer modifizierten Version des Edinburgh-Fragebogens zur Händigkeit (Oldfield 1971) bestimmt. Die situative und habituelle Angst wurden mittels des State – Trait – Anxiety – Inventory (STAI–X) (Laux et al., 1981), Ärger mittels des State – Trait – Anger – Expression – Inventory (STAXI) (Schwenkmezger und Hodapp, 1991) erfasst, des Weiteren beantworteten die Versuchsteilnehmer den Beck Depression Inventory Fragebogen (BDI) (Beck & Steer, 1987).

2.2.1.1 Klinische Skalen: BDI, STAI – state, STAI – trait, STAXI

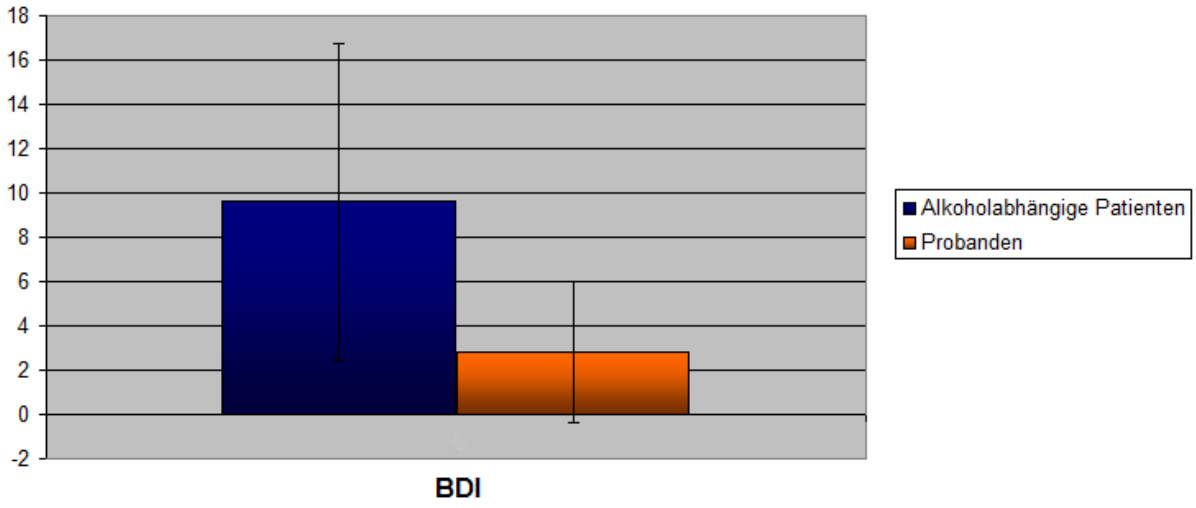
Die alkoholabhängigen Patienten wiesen im BDI (Beck – Depressions – Inventar, Beck and Steer, 1987) einen höheren Depressionswert als die gesunden Probanden: der Durchschnittswert lag bei den Patienten bei 9,6 (SD = 7,13), der Depressionswert der Probandengruppe bei 2,8 (SD = 3,12). Dieser Unterschied war signifikant $T = 3,45$, $p = 0,002$).

	Alkoholabhängige Patienten			Kontrollgruppe	
	M	SD		M	SD
Alter (Jahre)	41,6	7,54		39,3	8,01
Ausbildungsjahre	13,9*	2,51		16,3	3,40
verbale Intelligenz (WST)	107,3	11,31		114,3	10,71
Dauer der Abstinenz (Tage)	12,6	7,47		-	-
Anzahl der stationär-psychiatrischen Entgiftungen	2,1	2,06		-	-

Anmerkungen: M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *signifikanter Unterschied $p < .05$.

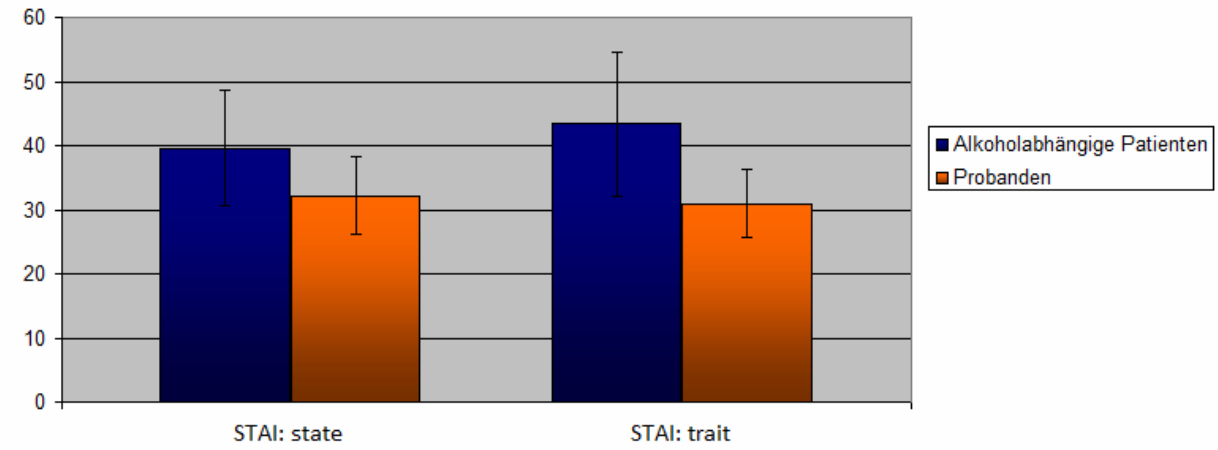
Tabelle 2.1: Demographische Angaben der Versuchsteilnehmer

Beim STAI (STAI: trait and state, Laux et al. 1981) zeigten die alkoholabhängigen Patienten im Bereich der habituellen Angst (STAI: trait) einen Durchschnitts-Wert von



Tab. 2.2 Grafische Darstellung der BDI – Werte (Patienten vs. Probanden).

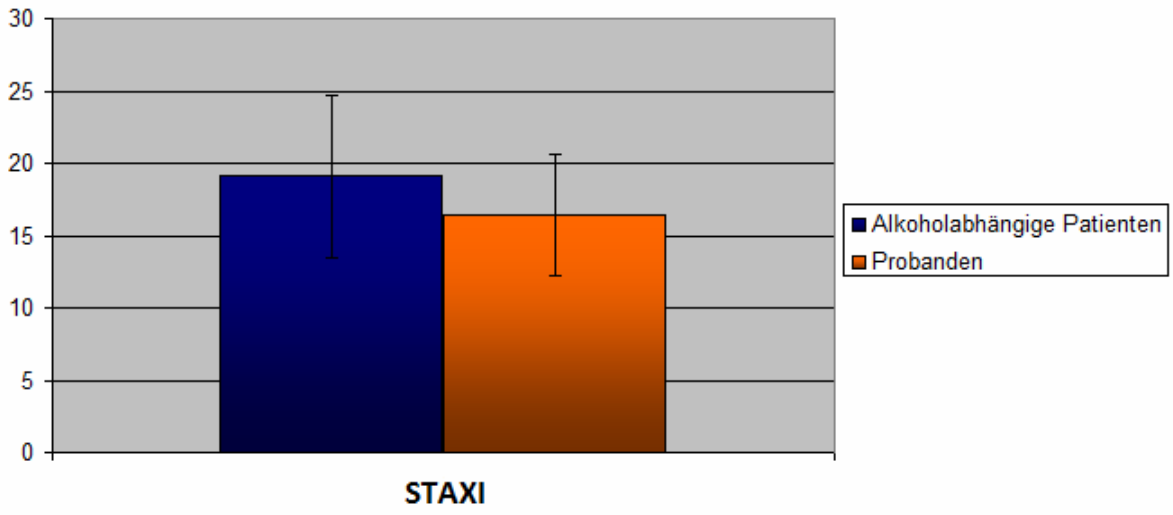
43,4 (SD = 11,20), die gesunden Kontrollpersonen wiesen einen deutlich niedrigeren Wert auf (30,9, SD = 5,28). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (p = 0,001, T = 4,02). Im Bereich der situativen Angst (STAI: state) wurden ebenfalls erhöhte Werte für die alkoholabhängigen Patienten festgestellt (39,6, SD = 8,96), bei den gesunden Probanden lag der Wert der situativen Angst deutlich niedriger (M = 32,2, SD = 5,98). Dieser Unterschied erreichte ein signifikantes Niveau (p = 0,012, T = 2,67).



Tab. 2.3 Grafische Darstellung der STAI: state und trait–Werte (Patienten vs. Probanden).

Der Mittelwert der Ärger–Skala STAXI (state - trait anger expression inventory, Schwenkmezger and Hodapp, 1991) lag bei alkoholabhängigen Patienten bei 19,1 (SD = 5,64), bei gesunden Kontrollpersonen bei 16,4 (SD = 4,21), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (T = 1,5, p = 0,144)

Um den Einfluss der habituellen Angst auf die Fähigkeit zur Verhaltensinhibition untersuchen zu können, wurde anhand des STAI (State – Trait - Angstinventar, Laux et al., 1981) die Gruppe der alkoholabhängigen Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. Diese Unterteilung erfolgte durch ein medianes Split, Patienten mit einem STAI–Wert über 43 wurden der Gruppe „alkoholabhängige Patienten mit hoher habitueller Angst“ zugeordnet. (STAI > 43; M = 52,8 ± 5,01).



Tab. 2.4 Graphische Darstellung der STAXI – Werte (Patienten vs. Probanden).

2.2.3 Patienten mit hoher Angst (alc/anx+)

2.2.2 Patienten mit niedriger Angst (alc/anx-)

Die alkoholabhängige Patienten mit einem STAI – Wert von unter 41 wurden der Gruppe „Patienten mit niedriger habitueller Angst: alc/anx-„ zugeordnet. (STAI < 41, M = 34,0 ± 6,50).

Die Patienten beider Subgruppen waren vergleichbar hinsichtlich Alter (alc/anx+: M = 39,4 ± 7,31; alc/anx-: M = 43,8 ± 7,57; Z = -1,59; p = 0,113), Ausbildungsjahre (alc/anx+: M = 13,9 ± 2,71; alc/anx-: M = 13,9 ± 2,49; Z = -0,27; p = 0,791), verbaler Intelligenz (alc/anx+: M = 106,6 ± 9,40; alc/anx-: M = 108,2 ± 15,09; Z = -0,29; p = 0,774), Dauer der Abstinenz (alc/anx+: M = 13,9 ± 8,03; alc/anx-: M = 11,4 ± 7,19) und Anzahl der stationären Entgiftungen (alc/anx+: M = 2,9 ± 2,36; alc/anx-: M = 1,4 ± 1,51). Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit mit hoher habitueller Angst zeigten des Weiteren erhöhte Depressions – Werte im Vergleich zu alkoholabhängigen Patienten mit niedriger habitueller Angst (alc/anx+: M = 14,4 ± 6,00; alc/anx-: M = 4,8 ± 4,50; Z = -2,74; p = 0,005).

Tabelle 3.1.4: Demographische Angaben der alkoholabhängigen Patienten, unterteilt in alc/angst+ und alc/angst-

	Patienten mit hoher habitueller Angst: alc/anx+			Patienten mit niedriger habitueller Angst: alc/anx-	
	M	SD		M	SD
Alter (Jahre)	39,4	7,31		43,8	7,57
Ausbildungsjahre	13,9	2,71		13,9	2,49
verbale Intelligenz (WST)	106,6	9,40		108,2	15,09
Dauer der Abstinenz (Tage)	13,9	8,03		11,4	7,19
Anzahl der stationär-psychiatrischen Entgiftungen	2,9	2,36		1,4	1,51
Depressionswert (BDI)	14,4*	6,00		4,8	4,50

Anmerkungen: M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *signifikanter Unterschied $p < .05$.

2.2.3 Erfassung der Motivation

Nachdem das simultane EEG – fMRT – Experiment beendet wurde, wurden die Versuchsteilnehmer gebeten, ihre eigenen Leistungen bei der Durchführung des Experiments einzuschätzen (5 – stufige – Skalen, nach Mulert). (Fragebogen siehe Anhang):

1. Das Go – NoGo – Paradigma erscheint mir grundsätzlich als … leicht (1) – schwierig (5).
2. Für mich persönlich war es heute … nicht anstrengend (1) – sehr anstrengend (5).
3. Ich habe mir … keine (1) – sehr viel (5) … Mühe gegeben, schnell und korrekt zu reagieren.

4. In Bezug auf mein persönliches Leistungsvermögen schätze ich meine soeben erbrachte Leistung als … sehr schlecht (1) – sehr gut (5) … ein.

In einer EEG – Studie mit gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Selbstbeurteilung der in die Aufgabe investierten Mühe und Anstrengung mit den Reaktionszeiten der Probanden und der Höhe der N1 Amplituden korrelierte (Mulert et al. 2005). Die Mühe korrelierte des Weiteren mit der Aktivität des anterioren cingulären Cortexes. Es scheint demnach möglich zu sein, mit dem Motivationsfragebogen die bewusste Anstrengung bzw. investierte Mühe des Versuchsteilnehmers zu erfassen (Mulert et al., 2005b).

2.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.3.1 EEG / evozierte Potentiale

Die Elektroenzephalographie (EEG, von griechisch „*encéphalon“* Gehirn, „*gráphein“* schreiben) dient als Untersuchungsmethode der Messung der summierten elektrischen Aktivität des Gehirns durch Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche. Ursache von Potenzialschwankungen sind physiologische Vorgänge einzelner Gehirnzellen, die durch ihre elektrischen Zustandsänderungen zur Informationsverarbeitung des Gehirns beitragen. Bei der Elektroenzephalographie wird die momentane Wirkung eines postsynaptischen Potentials erfasst, das extrazellulär auf einen weiträumigen Bereich verteilt wird, das so genannte kortikale Feldpotential (Zschocke 1995). Von großer Bedeutung bei der Erzeugung dieser Potentiale sind die Pyramidenzellen, dicht stehende Nervenzellen vertikaler Ausrichtung der Großhirnrinde. Wesentlich für den Nachweis neuronaler Aktivität im Elektroenzephalogramm ist ein hoher Grad der Synchronisierung der synaptischen Aktivität. Entsprechend ihrer spezifischen räumlichen Anordnung addieren sich die erzeugten Potenziale auf, so dass sich über den gesamten Kopf verteilte Potentialänderungen messen lassen und die Aussagen über Gehirnaktivität und Bewusstseinszustand ermöglichen.

Die Erfassung ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) stützt sich auf die Methode der klassischen Elektroenzephalographie (EEG). Im Gegensatz zur hirnelektrischen Spontanaktivität sind ereigniskorrelierte Potentiale Ausdruck hirnelektrischer Prozesse,

welche charakteristischer Weise mit zeitlicher Kopplung vor oder nach bestimmten Ereignissen auftreten (Hegerl 1998). Diese werden entweder von Sinneswahrnehmungen ausgelöst oder treten in Zusammenhang mit kognitiven Prozessen, bzw. Gedanken und Sprache auf. Allerdings haben die ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) eine geringere Amplitude in Vergleich zu unspezifischen hirnelektrischen Potentialveränderungen, weshalb es schwierig ist diese voneinander zu trennen. Um die ereigniskorrelierte Potentiale zu erfassen, ist eine große Anzahl von mit einem Ereignis einher gehenden elektrophysiologische Reaktionen notwendig. Diese Reaktionen werden aufsummiert und durch Mittelungstechniken vom Hintergrundrauschen, das durch die Grundaktivität des Gehirns erzeugt wird, separiert, so dass die EKP sichtbar werden. Die komplexe Bearbeitung der Daten setzt eine Digitalisierung voraus.

Als diagnostisches Instrument dienen heutzutage im klinischen Alltag insbesondere visuell evozierte Potentiale (VEP), akustisch evozierte Potentiale (AEP) und somatosensibel evozierte Potentiale (SEP). Überdies gewinnen ereigniskorrelierte Potenziale zunehmend an Bedeutung in der neurophysiologischen und neuropsychiatrischen Forschung, da multiple kognitive Informations-verarbeitungsprozesse mit EKPs in Zusammenhang stehen und bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen verändert sein können.

Die ereigniskorrelierte Potentiale lassen sich je nach Zeitpunkt ihres Auftretens grob unterscheiden in frühe Potentiale, mit einer Latenz von weniger als 100 ms und späten, mit einer Latenz von mehr als 100 ms. Bei frühen Potentialen liegen die erzeugenden Quellen (Generatoren) vor allem im Hirnstamm und ihre intraindividuelle Ausprägung ist insbesondere von physikalischen Stimuluseigenschaften, wie Intensität und Interstimulusintervall erklärbar. Frühe Potentiale sind somit vom kognitiven und psychologischen Zustand der Person überwiegend unabhängig, weshalb sie auch als exogene Komponente bezeichnet werden. Dagegen stehen spätere Potentiale mit Latenzen von mehr als 100 ms in direktem Bezug zu psychischen Prozessen und Status wie zum Beispiel Motivation, Bewusstseinszustand und Konzentration. Überdies spielen die Bedeutung des Stimulus und der Informationsverarbeitungsprozess eine wesentliche Rolle. Aus diesem Grund werden späte Potentiale auch endogene Potentiale bezeichnet.

Unter den verschiedenen Schemata für die Nomenklatur der EKP, ist die Einteilung der EKP nach ihrer Polarität und zeitlichem Auftreten typisch. Ein Potential mit positiver

Polarität wird mit P, mit negativer Polarität mit N bezeichnet. Zudem wird die zeitliche Latenz des Auftretens post Stimulus in die Bezeichnung mit einbezogen. So wird beispielsweise ein positives Potential, welches 300 ms nach dem Stimulus auftritt als P300 bzw. P3 bezeichnet.

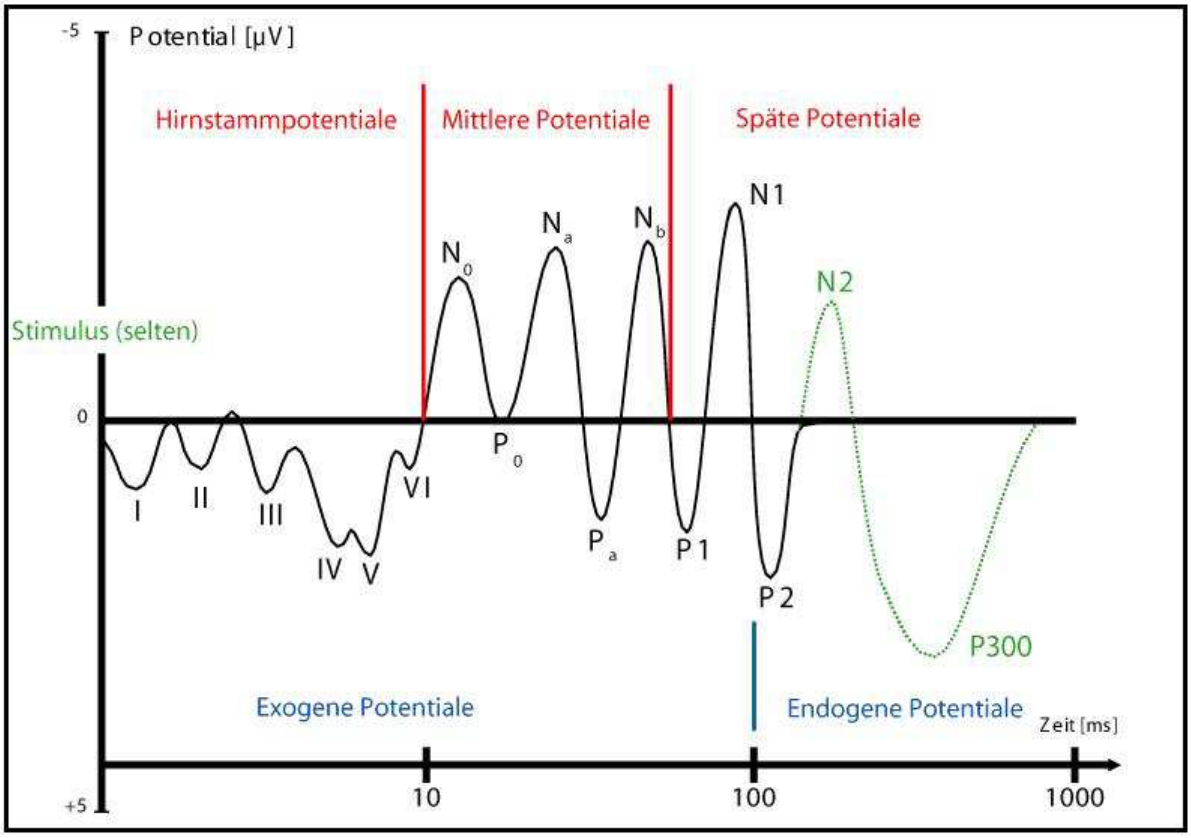


Abb. 2.3.1: Idealisierte Darstellung der ereigniskorrelierten Potentiale mit logarithmischer Zeitachse (modifiziert nach Hegerl, 1998).

Der Vorteil der Elektroenzephalographie besteht vor allem darin, dass eine hoch präzise zeitliche Auflösung im Milisekundenbereich erreicht werden kann. Allerdings lassen sich die Signale und Potentiale, die auf der Kopfoberfläche gemessen werden nur ungenau auf anatomische neuronale Strukturen zurückführen.

2.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt ein relativ junges diagnostisches Verfahren dar. Klinische Bedeutung konnte die fMRT bisher in verschiedenen Bereichen wie präoperative Diagnostik (Ho et al., 2005), Früherkennung psychiatrischer Erkrankungen (Bassett et al., 2006), neurodegenerativen Prozessen (Cuenco et al., 2008) gewinnen. Die fMRT wird aktuell in der Grundlagenforschung für die Untersuchung verschiedener Hirnfunktionen angewandt, z.B. für das visuelle, auditive und das motorische System, Sprachfunktion und Gedächtnis, Geruchs- und Geschmacksinn, Schmerzverarbeitung, Reorganisation nach kortikalen Läsionen, von neurodegenerativen Prozessen (Ecker et al., 2006) (Jancke et al., 2006) (Majerus et al., 2006) oder psychiatrischen Erkrankungen (Kang et al., 2008) (Driesen et al., 2008).

Die Hirnaktivität ist mit lokalen Metabolismusveränderungen eng assoziiert. Insbesondere der Sauerstoff- und Glucoseverbauch des Gehirns beeinflusst über das Phänomen der „neurovaskulären Kopplung“ (Kopplung von Nervenzellaktivität mit der Gefäßregulation) den zerebralen Blutfluss (CBF) und die Oxygenierung des Hirngewebes, d.h. die Anreicherung von Hirnstrukturen mit Sauerstoff. Dies stellt die neurophysiologische Basis der funktionellen Magnetresonanztomographie dar. Vollständig mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin (oxygeniertes Hämoglobin) magnetisiert sich entgegen des externen Magnetfeldes (diamagnetisch) und weist ein Verhalten in einem externen Magnetfeld (Suszeptibilität), welches des peripher gelegen Magnetfeldes entspricht. Im Gegensatz dazu ist sauerstoffarmes Hämoglobin (deoxygeniertes Hämoglobin) paramagnetisch, was dazu führt, dass sich die atomaren magnetischen Momente im externen Magnetfeld ausrichten und die Suszeptibilität verändern (Ogawa et al., 1990, Ogawa et al., 1993). Das Phänomen des Paramagnetismus verändert die magnetische Feldstärke und führt dadurch zu einer Störung der magnetischen Flussdichte (Entstehung von Feldinhomogenitäten) in der Umgebung der Gefäße mit sauerstoffarmem Blut. Diese Feldinhomogenitäten werden im Magnetresonanztomograph als Reduktion der Signalintensität sichtbar. Somit ist es möglich, die Unterschiede der Sauerstoffkonzentration zwischen verschiedenen Hirnregionen mit Hilfe des BOLD – Kontrasts (blood oxygenation level dependent contrast) darzustellen.

Ein hoher Grad der Aktivität einer neuronalen Region verursacht einen hohen Energie- und Sauerstoffbedarf, weshalb es zu einer Steigerung der lokalen Blutzufuhr kommt; der

regionale Blutfluss nimmt dadurch zu. Da der Blutfluss größer als der tatsächliche Sauerstoffverbrauch ist, nimmt die Oxygenierung vor allem auf der venösen Seite der Kapillaren und in den venösen Gefäßen zu. Da der Hauptmechanismus der Blutflusszunahme durch einen Anstieg der Geschwindigkeit verursacht wird, nimmt das deoxygenierte Hämoglobin ab. Diese Abnahme stellt die Basis für den BOLD – Kontrast im funktionellen MRT dar. In T2* gewichteten fMRT Sequenzen wird deoxygeniertes Hämoglobin als paramagnetischer Faktor signalarm dargestellt. Bei Aktivierung einer Gehirnregion, steigt der Anteil des oxygenierten und somit diamagnetischen Hämoglobins an, weshalb sich die Aktivierung in diesen Sequenzen als Signalanstieg darstellen.

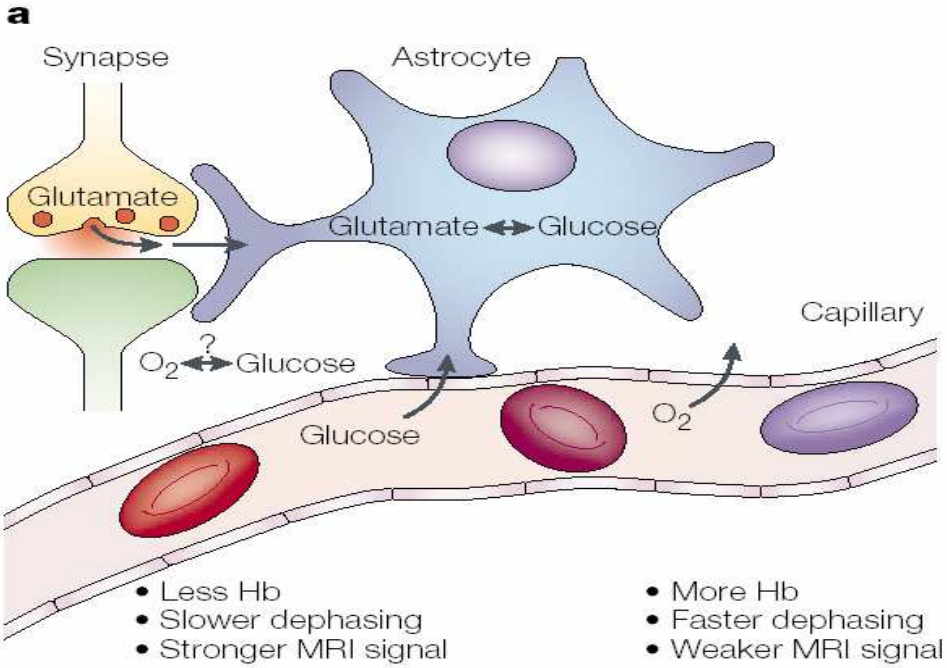


Abb. 2.2 aus (Heeger and Ress, 2002) Zusammenhang der Nervenzellaktivität eines Astrozyten (engl. astrocyte) mit der Utilisation von Glukose und Sauerstoff, Beziehung zum MR- Signal.

Die Magnetresonanztomographie bietet eine sehr gute räumliche Auflösung und ermöglicht eine präzise Darstellung von zugrundeliegenden anatomischen Strukturen. Zurückführen auf anatomische Strukturen. Weniger vorteilhaft ist jedoch, dass die metabolischen Veränderungen mit einer zeitlichen Verzögerung einiger Sekunden eintreten, was die zeitliche Auflösung des Verfahrens stark reduziert.

2.3.3 Zusammenhang zwischen hämodynamischer Aktivität und elektrophysiologischen Prozessen

Der Energiebedarf, der mit der funktionellen Magnetresonanztomographie messbar ist, scheint durch synaptische und hier vor allem durch präsynaptische Aktivität bestimmt zu werden, hingegen weniger

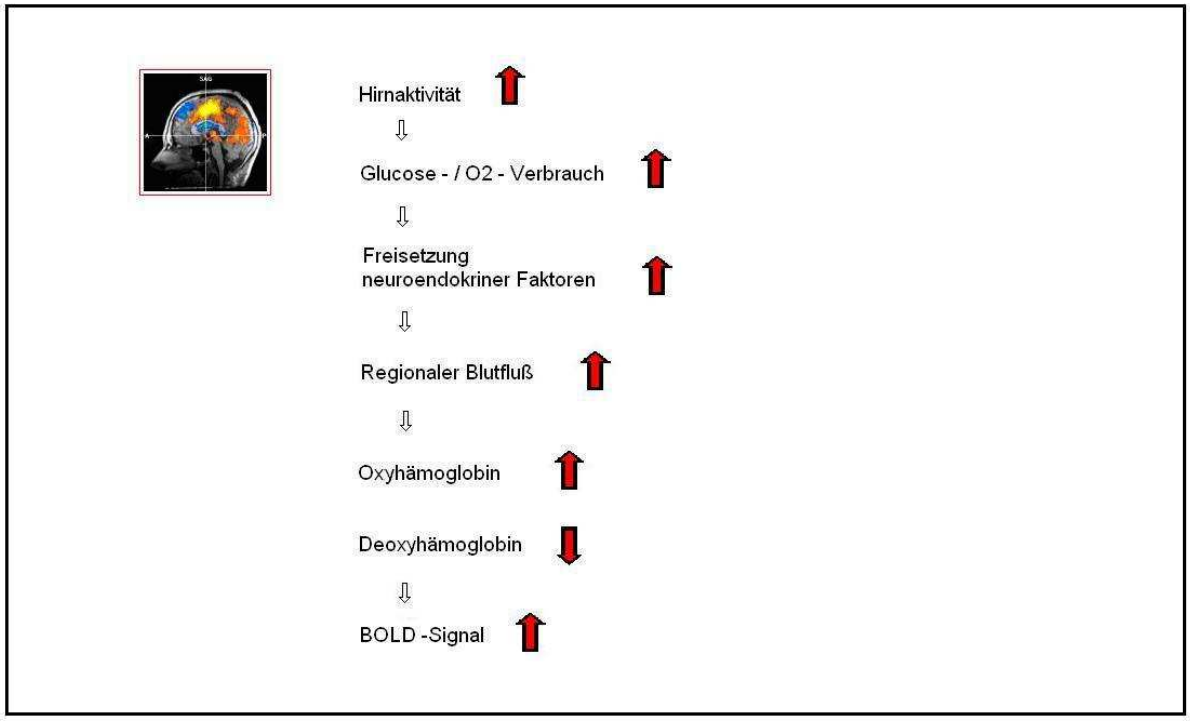


Abb. 2.3 Zusammenhang der Hirnaktivität mit der Konzentration von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin in kapillarvenösen Gefäßen als Grundlage des BOLD-Kontrastes.

durch Aktionspotentiale (Schwartz and Jarl, 1985). Sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Prozesse führen gleichermaßen zu einer Steigerung des Energiebedarfs, Erregung und Hemmung erzeugen gleich geartete Veränderungen, so dass bei der Abbildung des Metabolismus und der Blutflussveränderungen die ursächlichen physiologischen Vorgänge unklar bleiben (Obrig et al., 2000). Der Zusammenhang zwischen dem BOLD Signal der fMRT und der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität wurde von Logothetis und Kollegen (2001) bei anästhesierten Affen untersucht (Logothetis et al., 2001). Durch simultane intrakortikale elektrophysiologische Untersuchungen und Bildgebungsmethoden konnte gezeigt werden, dass eine regional lokalisierte und räumlich begrenzte Zunahme der BOLD Reaktion in einem direkten und

monotonen Zusammenhang mit der Zunahme der neuronalen Aktivität steht. Dabei wurden Aktionspotentiale und synaptische Aktivität separat erfasst; die durchschnittlichen lokalen Feldpotentiale (LFPs) zeigten eine hohe Korrelation mit dem BOLD Signal. Die Ergebnisse zeigten, dass der BOLD Kontrast vor allem den input und intrakortikale Verarbeitungsmechanismen in einem umschriebenen Hirnareal erfasst.

Wie in der Abb. 3.4 zu sehen, sind die BOLD-Signaländerungen (rote Kurve) zeitlich eher träge, d.h. mehrere Sekunden nach der Stimuluspräsentation im Vergleich zu den elektrophysiologischen Signaländerungen, die im Millisekundenbereich liegen. Insgesamt repräsentieren die BOLD-Signaländerungen lokale metabolische Prozesse, die einer komplexen neuroendokrinen/metabolischen Regulation unterliegen.

Ein weiterer Hinweis, dass mit der Elektroenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie die gleichen neuronalen Vorgänge messbar sind, liefern Studien die einen Zusammenhang zwischen EEG – Lokalisationen der P3a und P3b mit LORETA und fMRT - Aktivierungen bei mindestens 50 % der Versuchsteilnehmer zeigen konnten (Pripfl et al., 2006).

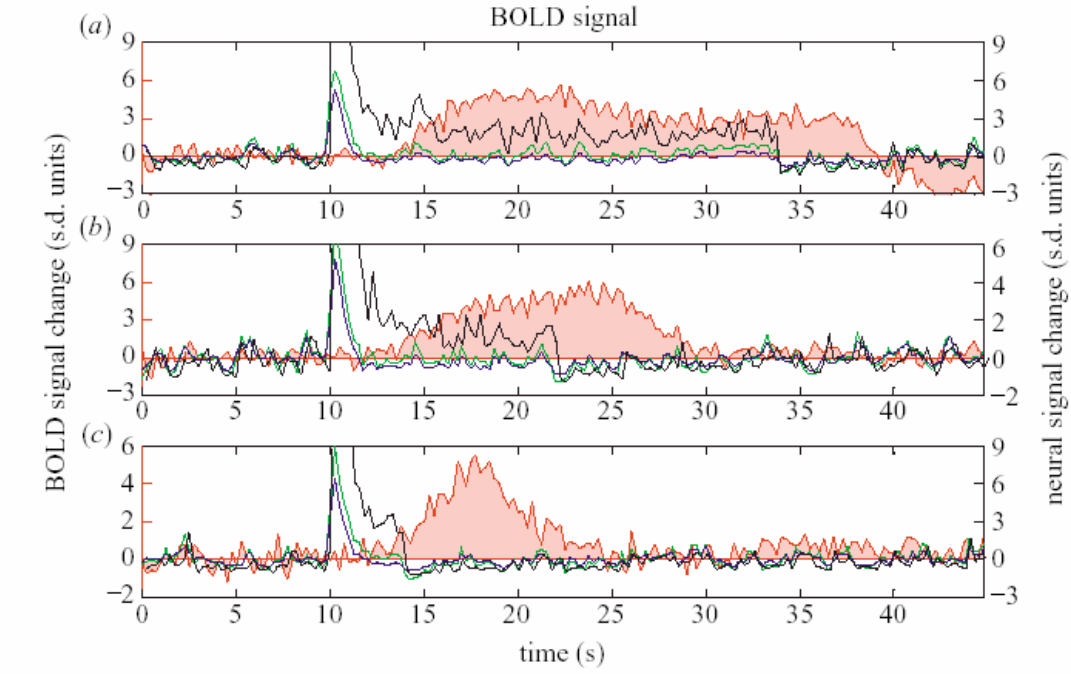


Abb. 2.4 aus (Logothetis, 2002): Der Zusammenhang zwischen neuronaler Signaländerungen im EEG und dem BOLD- Kontrast. Abhängigkeit von der Dauer der Stimuli.

2.3.4 Vorteile und Nachteile der simultanen Erfassung von evozierten Potentialen und fMRT

Da das EEG aber auf der einen Seite eine maximal gute zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich ausweisst, die Methode jedoch zur Lokalisation der zugrunde liegenden Generatoren zu einer unscharfen räumlichen Auflösung führt und auch von mathematischen Modellen, die differente Lösungen implementieren (LORETA, BESA), abhängig ist, scheint es sinnvoll, zusätzlich eine Methode anzuwenden, die eine bessere räumliche Auflösung beinhaltet. Es stellt sich folglich die Frage, inwieweit der Zusammenhang zwischen bestimmten ereigniskorrelierten Potentialen und ihrer möglichen zugrunde liegenden neuronalen Aktivität auch räumlich hoch auflösend verifiziert werden kann. Hierbei bietet sich nicht zuletzt aufgrund fehlender Strahlenbelastung und ihrer exzellenten räumlichen Auflösung im Millimeterbereich die funktionelle MRT als Methode an. In Form einer so genannten „Simultanstudie“, bei der beide Methoden gleichzeitig verwendet werden, lassen sich die Stärken der EEG und der fMRT kombinieren. Eine grundlegende Frage ist dementsprechend, inwieweit die fMRT mit der tatsächlichen neuronalen Aktivität in Verbindung steht.

Wie oben beschrieben, erwartet man sich aus der simultanen Datenerhebung von EEG und fMRT- Daten eine neue Qualität der Aussage über gefundene Hirnaktivität sowohl in räumlicher, als auch in zeitlicher Hinsicht. Dabei ist eine gängige Möglichkeit, die erhobenen Daten getrennt auszuwerten, und danach einen Vergleich anzustellen, welche Aktivierungslokalisation sich in welchen Verfahren und in welcher Form abbildet. Diese Methode erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit, real vorhandene Hirnaktivität abzubilden und auch zeitlich einzuordnen, sie kann aber noch keine enge Verknüpfung beider Verfahren herstellen.

Durch die gleichzeitige Erfassung von EEG und fMRT ist es möglich, die Nachteile der jeweiligen Methoden durch die andere Methode auszugleichen. Somit lässt sich die neurophysiologische Aktivität sowohl zeitlich, als auch räumlich mit hoher Präzision bestimmen. Besonders vorteilhaft ist es hierbei, dass sich probandenabhängige Parameter, wie Aufmerksamkeit und Habituation an die Aufgabe nicht unterscheiden, da beide Untersuchungsmethoden gleichzeitig und unter gleichen Bedingungen stattfinden. Die EEG - Haube samt Elektroden verändert die MRT – Daten nicht, zumindest wenn die Anzahl der EEG – Elektroden nicht mehr als 64 ist (Scarff et al., 2004), bei 128 Elektroden hingegen vermindert sich die signal-to-noise ratio (SNR) der MR Bilder. Auf

der anderen Seite verändert das Magnetfeld des Tomographen und die mit der Aufnahme der funktionellen MR – Bilder eintretenden Veränderungen des Magnetfeldvektors die Qualität der EEG – Aufnahmen erheblich. Insbesondere wenn die Gradienten der Kopfspule ein- und ausgeschaltet werden, treten Magnetfeldveränderungen auf. Die entstehenden Artefakte lassen sich jedoch durch verschiedene Korrekturprogramme zunehmend einfacher und zuverlässiger bearbeiten, so dass diese Artefakte von der Gehirnaktivität getrennt werden können. Daneben können Artefakte weitgehend verhindert werden, wenn die funktionelle MRT – Bilder nicht unmittelbar nach der Präsentation der Stimuli aufgenommen werden, sondern mit einer leichten zeitlichen Verzögerung. Dadurch kann eine weitgehend artefaktarme EEG – Aufnahme erhoben werden, im Zeitfenster kurz vor und nach der Präsentation des Stimulus, die für die Auswertung der evozierten Potentiale genutzt werden kann. Dies ist möglich, weil die hämodynamischen Reaktionen nach der Stimuluspräsentation mit einer zeitlichen Latenz auftreten. Diese zeitliche Abweichung wird bei der Modellierung und Auswertung der stimulusinduzierten neurophysiologischen Reaktionen berücksichtigt.

Des Weiteren treten neben Magnetfeld - induzierten elektroenzephalographischen Artefakten, auch kardioballistische Artefakte auf, d.h. Artefakte, die durch den Herzschlag bedingt sind. Diese Artefakte werden sehr zuverlässig von neurophysiologisch bedingten EEG – Veränderungen separiert. Dabei kommen unterschiedliche Methoden zum Einsatz, die vor allem auf die faktorenanalytische Trennung der verschiedenen EEG – Anteile beruhen. Eine dritte Artefaktquelle bildet die MRT – Kühlungspumpe, die in regelmäßigen Abständen, ca. alle 500 ms Störungen der EEG – Aufnahme verursacht. Diese Störung können jedoch relativ einfach und zuverlässig durch einen Datenfilter eliminiert werden.

2.4 DAS GO/NOGO - PARADIGMA

Bei der vorliegenden Arbeit wurde ein akustisches Go/NoGo – Paradigma eingesetzt. Dabei wurden den Probanden über einen MRT - tauglichen Kopfhörer unterschiedliche Töne präsentiert, die mithilfe des BrainStim Software Packets (Brain Products, München) auf einem Personal Computer erzeugt wurden. Bei den Tönen handelte es sich um Sinustöne von 40 ms Dauer und von 100 dB Lautstärk. Diese wurden stets im Intervall zwischen zwei funktionellen MRT – Aufnahmen dargeboten, 650 ms vor Beginn der

nächsten Aufnahme. In diesem Intervall ist der Magnetresonanztomograph relativ leise und dass EEG wird nur wenig vom MRT gestört, so dass sowohl der Lärm als auch die MRT – bedingten – Artefakte minimal gehalten wurden. Diese EEG – Abschnitte um die Präsentation der Töne wurden im Rahmen der EKP – Analysen ausgewertet.

Das Paradigma bestand aus drei Tönen unterschiedlicher Tonhöhe (800 Hz, 1000 Hz, 1300 Hz), die paarweise im Abstand von 1000 ms präsentiert wurden. Der Ton mittlerer Tonhöhe hatte die Funktion eines Warntons: immer wenn nach diesem der hohe Ton präsentiert wurde, sollten die Probanden mit einem Tastendruck des rechten Zeigefingers reagieren (Kombination 1000 Hz–1300 Hz: Go–Bedingung). Folgte auf den Warnton der tiefe Ton (800 Hz), so sollte nicht reagiert werden (Nogo-Bedingung). Zusätzlich gab es noch zwei Kontrollbedingungen, bei denen auf den tiefen Tön (800 Hz) der hohe (1300 Hz) oder erneut der tiefe Ton (800 Hz) folgte. In beiden Fällen wurden die Probanden angewiesen, nicht zu reagieren. Insgesamt wurden 100 Mal die Go - Bedingung, 100 Mal die Nogo - Bedingung und 300 Mal die Kontrollbedingungen in pseudorandomisierter Abfolge dargeboten. Das Intervall zwischen beiden Tönen betrug stets 1000 ms. Das Interstimulusintervall variierte zwischen drei und sechs Sekunden, die gesamte Paradigmadauer betrug ca. 25 Minuten. Die Probanden wurden gebeten, während des gesamten Versuchs die Augen geschlossen zu halten um Augenbewegungsartefakte zu minimieren.

2.5 VERSUCHSAUFBAU

2.5.1 Ablauf der Untersuchungen

Die Auswahl der Patienten erfolgte mit Hilfe der behandelnden Ärzte/Innen. Die Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil. Sie wurden darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Studie beenden können. (Patientenaufklärung und Einverständniserklärung siehe Anhang).

Alle Versuchsteilnehmer durchliefen das gleiche Studienprotokoll. Alle Untersuchungen fanden im Institut für Radiologische Diagnostik im Klinikum Großhadern statt. Am Untersuchungstag füllten die Versuchsteilnehmer vor Ort einen Fragebogen zu demographischen Informationen, sowie Fragebögen zur Erfassung der

Psychopathologie (State – Trait – Anxiety – Inventory, Laux et al., 1981, State – Trait – Anger – Expression – Inventory, Schwenkmezger und Hodapp, 1991, Beck Depression Inventory Fragebogen, Beck & Steer, 1987) und verbaler Intelligenz aus (Wortschatztest; Schmidt & Metzler 1992). Zudem wurde die Händigkeit erfasst (siehe Anhang).

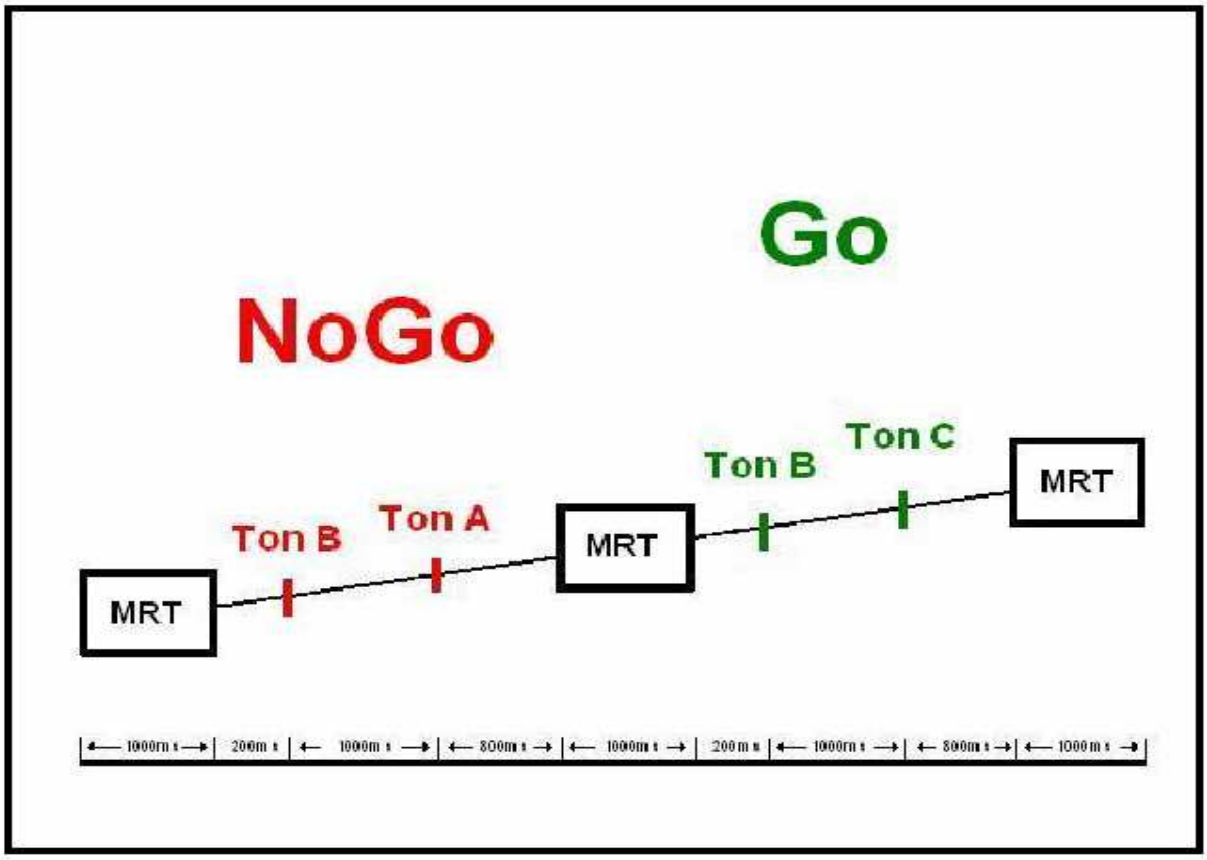


Abb. 2.5: Das Go/NoGo – Paradigma: Ton A: 800 Hz, Ton B: 1000 Hz, Ton C: 1300 Hz Go-Bedingung: Ton B + Ton C (20%), NoGo-Bedingung: Ton B + Ton A (20%), Kontroll-Bedingungen Ton A + Ton A, Ton C + Ton C (60%).

Nach der Beantwortung der Fragebögen folgte das Setzen der 61 – Kanal - EEG – Haube (Dauer ca. 30 min): Zuerst wurde die Kopfhaut mit Alkohol entfettet, im Anschluss wurde eine spezielle EEG – Elektrodenpaste (Abralyt) in die Elektroden appliziert und mit Wattestäbchen verteilt um die Qualität des EEG – Signals zu verbessern. Des Weiteren wurde eine EOG – Elektrode zur Erfassung der Augenbewegungen unter dem rechten Auge platziert. Drei weitere Elektroden (EKG – Elektroden) wurden am Rücken des

Teilnehmers als umgekehrtes gleichschenkliges Dreieck (Abstand zwischen Elektroden ca. 5 – 7 cm) platziert, um später die kardiobalistischen Artefakte eliminieren zu können. Den Versuchsteilnehmer wurde als nächster Schritt ein Kopfhörer aufgesetzt und das Paradigma erklärt; die verwendeten Töne wurden zum besseren Verständnis der Aufgabe zunächst vorgespielt. Anschließend übten die Versuchsteilnehmer die korrekte Durchführung des Paradigmas, Fragen bei Unklarheiten wurden hier beantwortet. Die Probanden wurden schließlich liegend in den Kernspintomographen gefahren. Sie erhielten in die rechte Hand einen MR – kompatiblen Taster, mit dem Zeigefinger sollte die eine bestimmte Taste bei richtiger Antwort betätigt werden.

Zunächst wurde die individuelle Hirnanatomie der Versuchsperson aufgenommen (Dauer ca. 10 min) und im Anschluss wurde das Go/NoGo – Paradigma durchgeführt und parallel die funktionellen MR – Messungen aufgenommen (Dauer ca. 25 min). Der MRT-Scanner wurde dabei von demselben Stimulationsrechner aus gesteuert, der auch die akustischen Signale erzeugte (s. Abb. 3.6). Nach Beendigung der MRT – Sequenzen füllten die Teilnehmer den Motivationsfragebogen aus. Die Gesamtdauer des Versuchs betrug ca. 90 min.

2.5.2 Der Aufbau

Für die Durchführung des Versuchs wurde ein Rechner verwendet, der mit der Brainstim – Software verschiedene Triggersignale sendete (siehe Abb. 3.6): der Kernspintomograph wurde von extern getriggert, so dass immer dann Bilder aufnahm, wenn ein Signal einging. Des Weiteren wurden durch die Brainstim – Software Töne generiert, die über einen Verstärker an die MRT – kompatible Kopfhörer eingespielt wurden. Die Töne wurden dabei zwischen den MRT – Aufnahmen präsentiert: Zum einen konnten dadurch die Töne vom Versuchsteilnehmer besser wahrgenommen werden und vom Gradientengeräusch abgegrenzt werden, zum anderen konnten die evozierten Potentiale mit geringen Artefakten abgeleitet werden. Auf einen zweiten Computer wurden die EEG – Ableitungen kontinuierlich aufgezeichnet, dabei diente die Software Vision Recorder. Dieses Programm nahm nicht nur die Rohdaten des EEG, zeichnete auch die präsentierten Töne auf, als auch die Reaktion des Probanden (den jeweiligen Tastendruck an den MRT - kompatiblen Taster). Darüber hinaus wurden die

Brainstim–Signale ebenfalls in die EEG – Datenspur aufgenommen. Die funktionellen MRT – Daten wurden mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen aufgenommen.

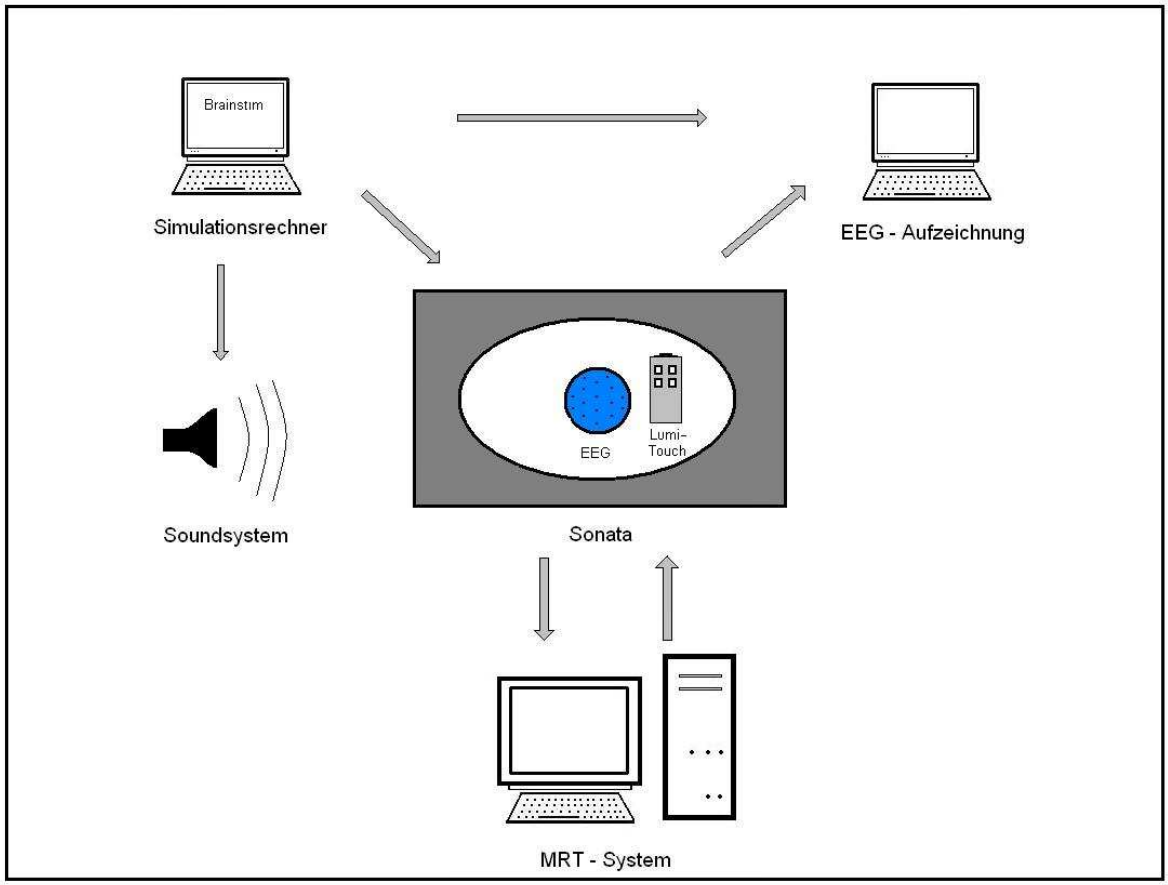


Abb. 2.6 schematischer Untersuchungsaufbau

2.6 DAS EEG – SETUP UND DIE EEG - DATENANALYSE

2.6.1 Die EEG – Aufnahme

Das EEG wurde mit speziellen Verstärkern aufgenommen, die für die Anwendung im Kernspintomographen entwickelt wurden und nur wenig durch das Magnetfeld aufsättigbar sind (Brain Products, München). Zum Einsatz kam eine MRT – kompatible EEG – Haube, es wurden 64 Elektroden abgeleitet entsprechend dem internationalen 10/10 – System (Silber/Silberchlorid – Elektroden; Cz als Referenzelektrode; EOG; drei Elektroden für die Ableitung des Herzschlages; Aufnahmerate 5000 Hz). Die Daten wurden mithilfe der Vision Recorder Software (Brain Products) aufgenommen.

2.6.2 Die EEG – Bearbeitung und Analyse

Zur Reduktion der kardioballistischer Artefakte wurde die auf dem surrogate model basierende automatische Artefaktkorrektur von BESA Version 5.0 © (MEGIS Software GmbH, Gräfelfing) durchgeführt (Siniatchkin et al., 2007). Dabei wurden die Daten zunächst auf die Cz- Elektrode umreferenziert, danach erfolgte die Artefakt - Korrektur, wobei Augenartefakte auf der Grundlage des EOG - Kanals mit einem Amplitudenkriterium von 150 µV und kardioballistische Artefakte auf der Grundlage von den drei EKG- Elektroden mit einem Amplitudenkriterium von ebenfalls 150 µV korrigiert wurden. Die weitere Datenbearbeitung und Analyse erfolgte mit der Vision Analyzer Software© (Brain Products, Version 1.05). Zunächst erfolgte eine Filterung mit einem 30 Hz low–pass – filter (slope 24 dB/oct). Für die weitere Analyse wurde das gesamte kontinuierliche EEG in Epochen segmentiert. Jede Epoche hatte eine Dauer von 750 ms, beginnend 100 ms vor der Präsentation des relevanten Stimulus (zweiter Ton) und endend 650 ms nach der Tonpräsentation. Das 100 ms lange Prästimulus – Intervall wurde für die Baseline – Korrektur verwendet. Danach wurde eine automatische Artefaktkorrektur für die Kanäle Fz, FCz, Cz und Pz mit einem Amplitudenkriterium von -90 µV minimal und 90 µV maximal durchgeführt, d.h. Segmente, die Aktivitäten mit einer Amplitude von ± 90 µV enthielten wurden ausgeschlossen. Die ausgewählten Segmente jedes Teilnehmers wurden gemittelt entsprechend der experimentellen Bedingungen (Go – Bedingung; NoGo – Bedingung, Kontroll – Bedingungen).

Drei Datensätze (ein Patient und zwei Kontrollpersonen) wurden aufgrund exzessiver Artefakte, d.h. weniger als 30 auswertbarer Segmente nach der Artefaktkorrektur, aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Ein weiteres EEG einer Kontrollperson konnte wegen technischer Schwierigkeiten während der Aufnahme nicht verwendet werden. Die Bestimmung der Größe der P3 - und N2 - Amplitude (Peak – Analyse) wurde semiautomatisch mit Hilfe der Vision Analyzer© Software durchgeführt. Die P300 wurde definiert als der positivste Wert im Intervall zwischen 230 ms und 450 ms nach der Stimuluspräsentation. Als Fehler wurden entweder falsche Reaktionen sowie „Nicht - Reaktionen“ innerhalb des Zeitrahmens (also innerhalb 650 ms nach Präsentation des zweiten Tons) gewertet.

2.7 DAS fMRT – SETUP UND DIE fMRT – DATENANALYSE

Die MRT – Messungen wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper – Magnetresonanztomographen durchgeführt (Sonata, SIEMENS Medical Systems, Erlangen).

2.7.1 Die strukturellen Messungen

Für die Erfassung der anatomischen Daten des Gehirns wurde eine hochauflösende T1 - gewichtete Sequenz mit 193 sagittalen Schichten verwendet. Die anatomische Sequenz wurde im Anschluss rekonstruiert. Die durch die funktionellen Messungen erfasste BOLD – Aktivität wurde später auf diesen anatomischen Referenzbilddatensatz überlagert.

2.7.2 Die funktionellen Messungen

Für die Akquisition der funktionellen BOLD- Daten wurden 10 Schichten mit einer T2 gewichteten „Echo Planar Imaging“ (EPI) - Sequenz (TR = 3000 ms; TE = 53 ms; FOV: 180 x 180; Matrix: 128 x 128 interleaved slice aquisition; Schicht-Dicke: 8 mm, interslice gap: 0.4 mm; Pixel size: 2.8 mm x 2.8 mm). Die Schichtführung erfolgte in axialer Orientierung gekippt entlang der Verbundlinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommisur. Alle drei Sekunden wurde ein dreidimensionales Bild des Gehirns erzeugt. Die funktionelle Serie bestand aus 505 Bildern.

2.7.3 Die MRT – Bearbeitung und Datenanalyse

Die Analyse der BOLD – fMRT – Daten erfolgte mit der Brain Voyager © Software, Version 4.96 (Brain Innovation, Rainer Goebel, Maastricht, Niederlande). Für die Analyse wurden 500 Bilder verwendet, die ersten fünf Bilder der funktionellen Bilder wurden wegen des T1 – Sättigungeffekts und der daraus resultierenden Artefakten verworfen. Die 3D – Bewegungskorrektur erfolgte durch trilineare Interpolation mit einem reduzierten Datensatz. Die Aufnahmezeiten der verschiedenen Schichte wurden mit Hilfe

der sinc Interpolation korrigiert. Die Daten wurden mit Hilfe eines Gaussian – Filters mit 8 mm FWHM räumlich geglättet, daneben wurde der lineare Trend aus den Daten entfernt. Die funktionellen Daten wurde manuell mit den anatomischen überlagert (2D–3D–Überlagerung), die räumliche Ausrichtung lag dabei entlang der AC – PC - Linie (anteriore und posteriore Kommisur). Anschließend wurden die fMRT–Daten in das Talairach – Koordinatensystem übertragen (Talairach 1988). Durch diesen Schritt wurden die Daten anhand acht anatomischer Punkte normalisiert (AC: anteriore Kommissur, PC: posteriore Kommissur und den am meisten superior inferior, anterior, posterior, rechts und links gelegenen Punkten des Gehirns). Das Gehirn wird dabei so transformiert, dass interindividuelle Größen- und Formenunterschiede ausgeglichen werden können. Im Anschluss fand die weitere Auswertung des vierdimensionalen Datensatzes (räumlich x -, y - und z - Achse sowie zeitlich) statt.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des General Linear Models (GLM). Dabei werden die erhobenen Messwerte voxelweise mit einem linearen Modell für die hämodynamische Antwort verglichen (Friston et al., 1995). Es wurde das Boynton - Modell verwendet. Ziel der statistischen Analyse der fMRT - Daten ist es, die gemessene hämodynamische Antwort mit dem entsprechend dem Paradigma erwarteten Reaktionen zu vergleichen (s. Abb. 3.7).

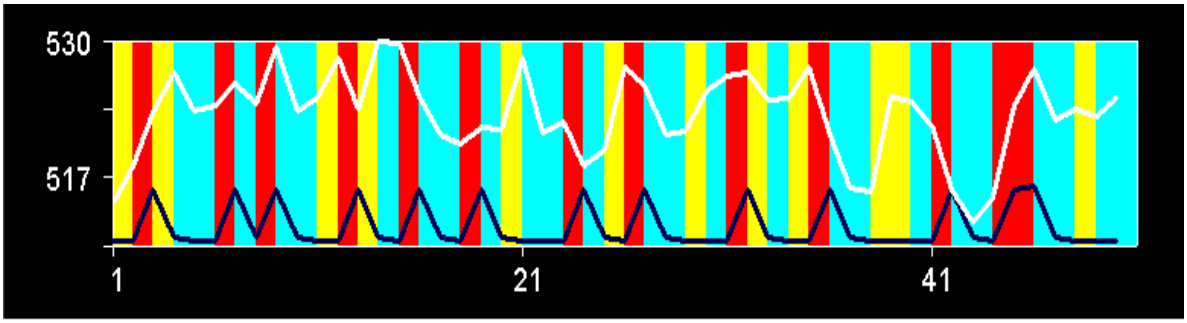


Abb. 2.7 Zeitverläufe der erwarteten hämodynamischen Reaktion (schwarze Kurve) und gemessene hämodynamische Reaktion (weiße Kurve).

Im Modell wurden vier Versuchsbedingungen (unabhängige Variablen) unterschieden: die Präsentation von mittleren und hohen Ton (Go – Bedingung), die Präsentation von mittleren und tiefen Ton (NoGo – Bedingung) und die beiden Kontrollbedingungen (tiefer – hoher Ton und tiefer – tiefer Ton). Bestimmt wurde, welche Aktivitätsänderungen

spezifisch sind für die Verhaltensinhibition (Kontrastvektor: neuronale Aktivität nach Präsentation von NoGo im Vergleich zu Go). Darüber hinaus wurden sowohl die Reaktionen bei der Go – Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung als auch der NoGo – Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung (Kontrastvektor: nach Präsentation mittlerer – tiefer Ton, nach Präsentation tiefer – tiefer Ton) bestimmt.

2.8 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 14.0.1 (SPSS Inc., Illinois, USA). Die P300 – Amplituden und Reaktionszeiten von Patienten und Probanden wurden mit dem t – Test für unabhängige Variablen verglichen. Für den Vergleich von P300 – Amplituden, Reaktionszeiten und Anzahl der Fehler bei alkoholabhängigen Patienten mit hoher und niedriger Angst wurde der Mann – Whitney – U – Test verwendet. Das Signifikanz – Niveau betrug 0.05, p– Werte zwischen 0.05 und 0.10 wurden als Trend gewertet.
Der Vergleich der BOLD – Reaktionen von Kontrollpersonen und alkoholabhängigen Patienten wurde mit einem Signifikanz – Niveau von $p < .001$ durchgeführt, ebenso für alkoholabhängige Patienten mit hohem Angst – Scoring (alc/anx+) und niedrigem Angst – Scoring (alc/anx-).

3 ERGEBNISSE

3.1 VERHALTENSDATEN; FEHLER UND REAKTIONSZEITEN

Bei der Go - Bedingung lag die durchschnittliche Reaktionszeit bei der Patientengruppe bei 370,2 ms (SD = 79,10) und bei der Gruppe der gesunden Probanden bei 352,9 ms (SD = 75,26), der Unterschied war somit nicht signifikant (T = -0,625, p = 0,537). Der Anteil der unterlassenen Reaktionen (Patienten = 4,6, SD = 6,64, Probanden = 5,7, SD = 8,07, T = -0,394, p = 0,697) und der falschen Reaktionen (Patienten = 6,3, SD = 10,12, Probanden = 6,9, SD = 10,19, T = 0,394, p = 0,697) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

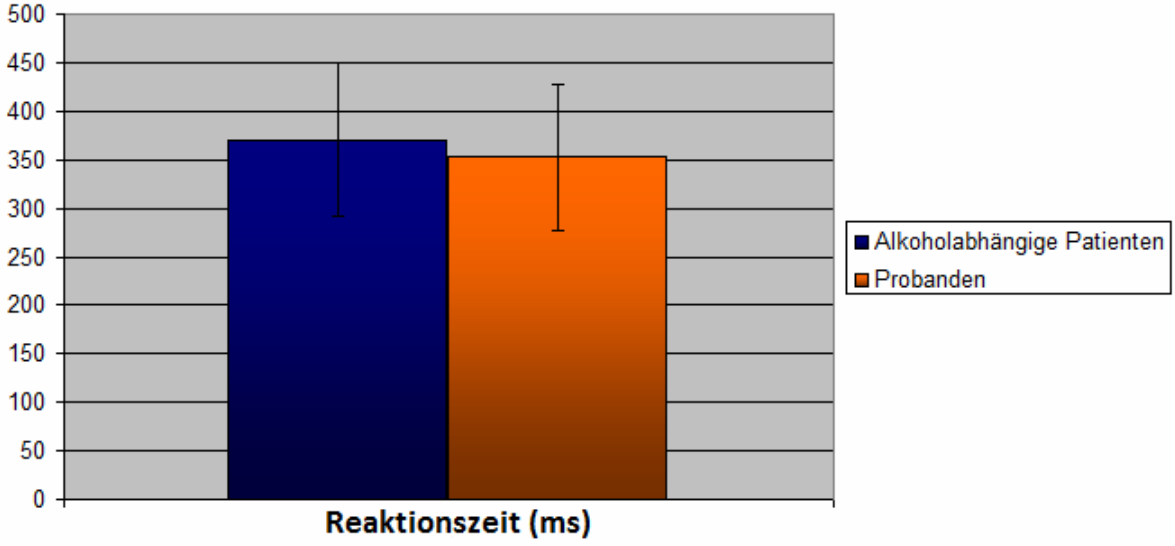


Abb. 3.1 Grafische Darstellung der Reaktionszeiten (Patienten vs. Probanden).

Die Patienten mit einer niedrigen habituellen Angst zeigten leicht verlangsamte Reaktionen (375,7, SD = 45,4) im Vergleich zu den Patienten mit hoher habitueller Angst (330,3, SD = 94,4). Diese Differenz war jedoch nicht signifikant (Z = -1,26, p = 0,208). Patienten mit hoher habitueller Angst verpassten im Durchschnitt 4,4 Reaktionen (SD = 6.7), Patienten mit niedriger habitueller Angst zeigten dagegen im Durchschnitt 8,3 unterlassene Reaktionen (SD = 13,0) (Z = -1,24, p = 0,214). Hinsichtlich der falschen Reaktionen lag der Wert bei den Patienten mit hoher habitueller Angst bei 4,0 (SD = 6,3), bei Patienten mit niedriger habitueller Angst bei 5,3 (SD = 7,4) (Z = -0,89, p = 0,369).

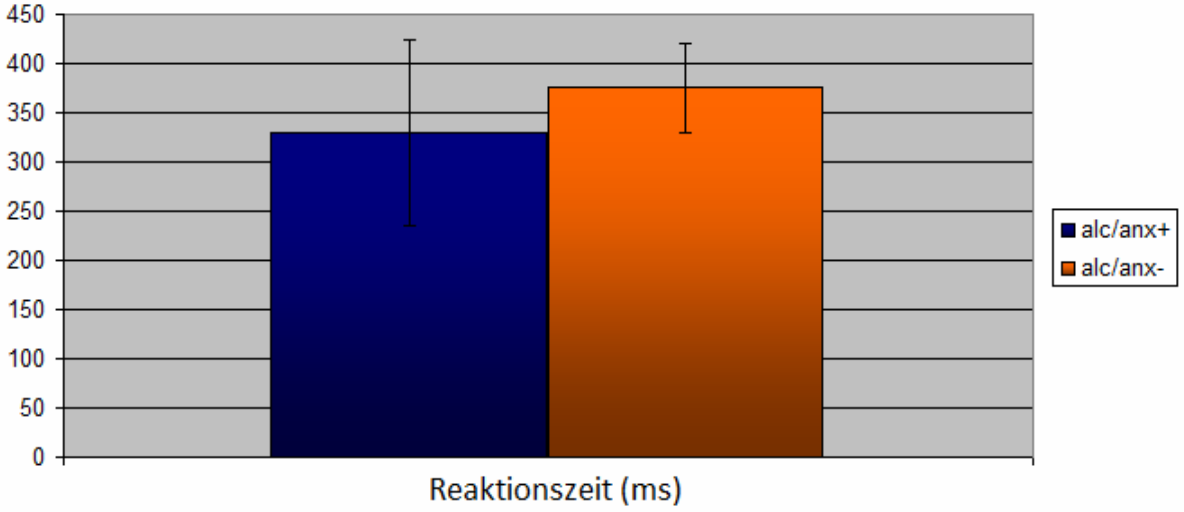


Abb. 3.2 Grafische Darstellung der Reaktionszeiten (alc/anx+ vs. alc/anx-)

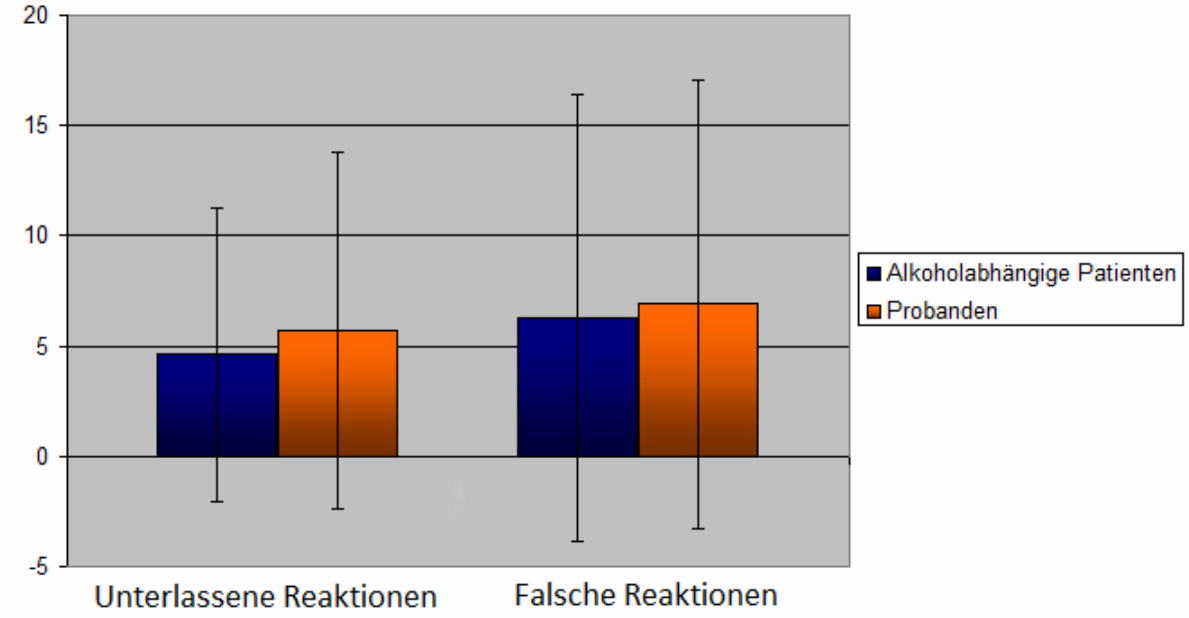


Abb. 3.3 Grafische Darstellung der unterlassenen und falschen Reaktionen (Patienten vs. Probanden)

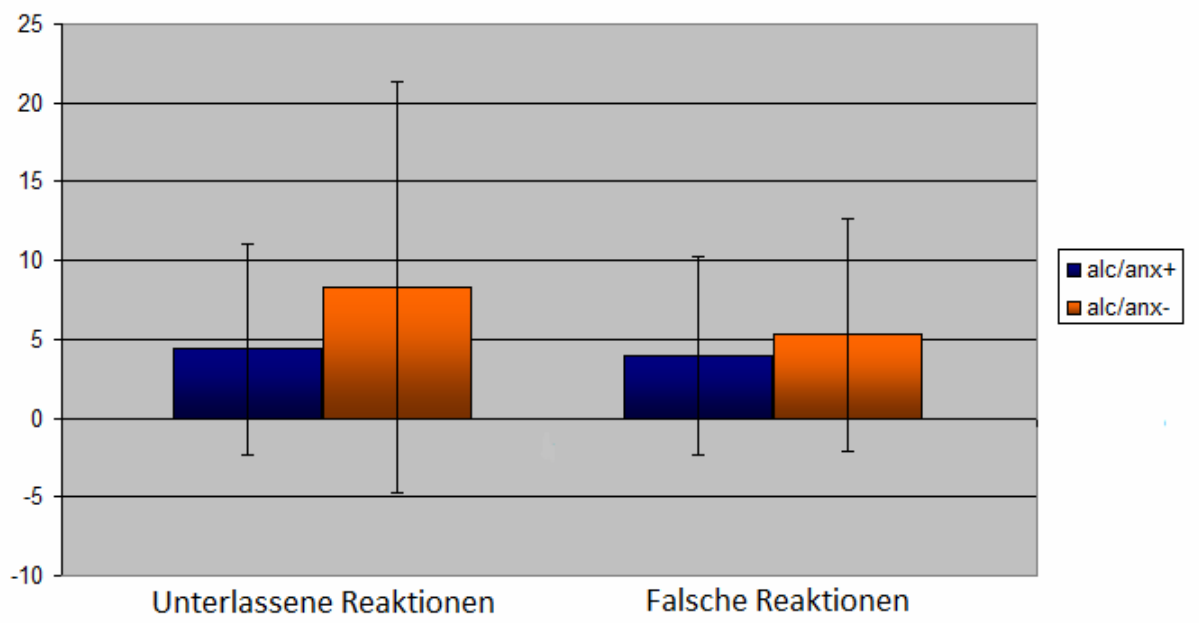


Abb. 3.4 Grafische Darstellung der unterlassenen und falschen Reaktionen (alc/anx+ vs. alc/anx-)

3.2 ANALYSE DER ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHEN DATEN (EEG – Ergebnisse)

Die statistische Analyse der EEG - Daten von alkoholabhängigen Patienten und Probanden ergab hinsichtlich der P300–Amplituden keine signifikante Unterschiede in der NoGo–Bedingung. Fz: Patienten: M = 5,52 ± 2,4 µV; Probanden: M = 4,26 ± 2,5 µV; T = 1,395, p = 0,174, FCz: Patienten: M = 8,70 ± 5,3 µV; Probanden: M = 8,83 ± 4,3 µV; T = -0,070, p = 0,944, Cz: Patienten: M = 9,96 ± 4,4 µV; Probanden: M = 8,19 ± 4,9 µV; T = 0,855, p = 0,400. .

Probanden

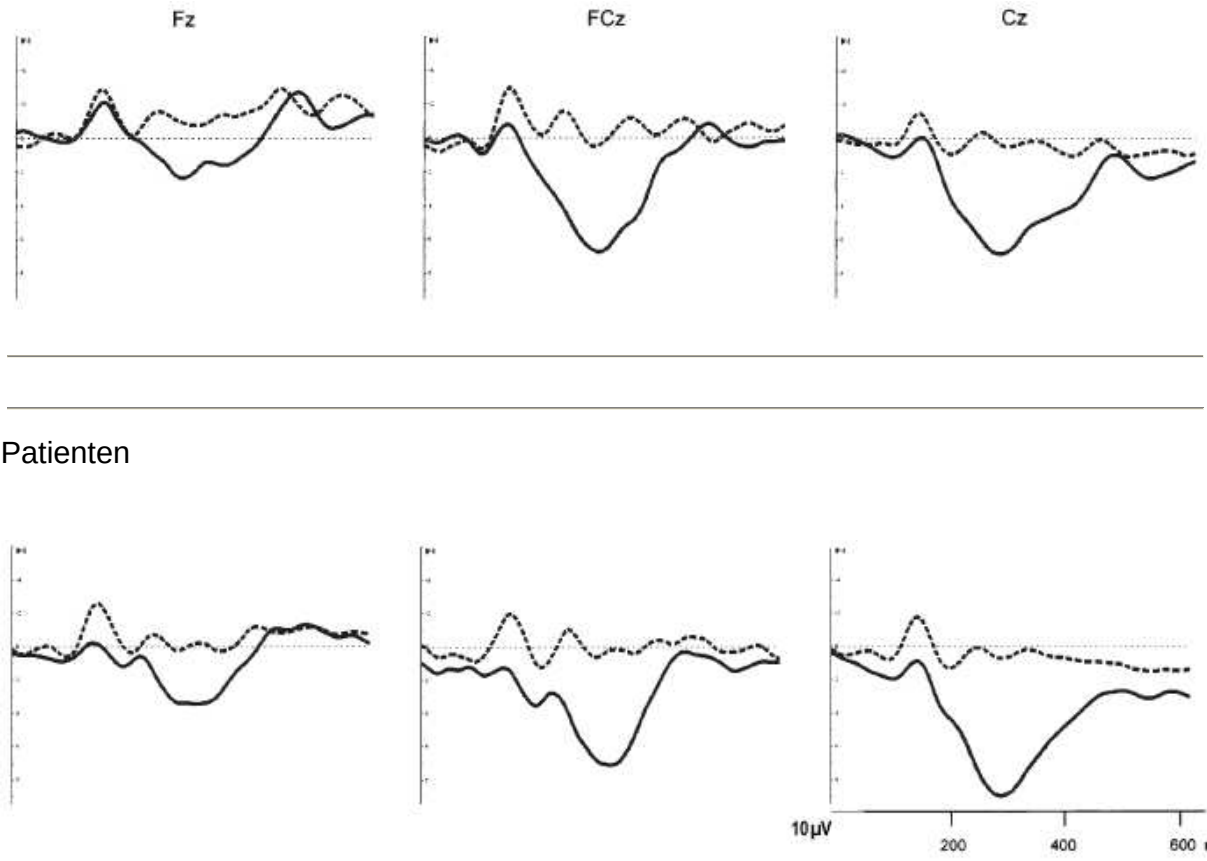


Abbildung 3.5: EKPs der Probanden- und der Patienten – Gruppe frontal (Fz), frontozentral (FCz) und zentral (Cz). Dargestellt wird der Grand – Average. (x-Achse: Zeit in ms; y-Achse: Spannung in µV).

Patienten: NoGo - Bedingung

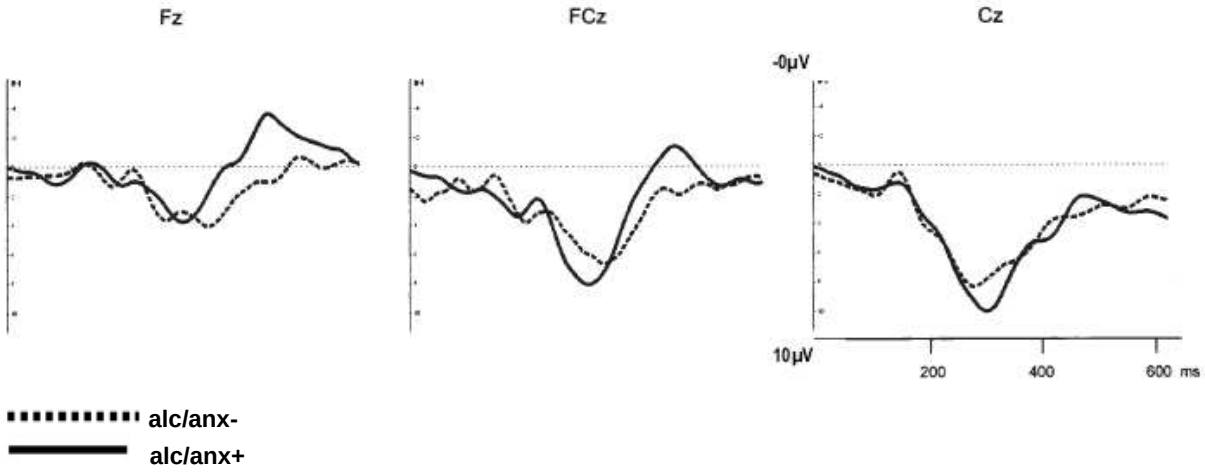


Abb. 3.6: EKPs der Patienten mit niedriger habitueller Angst (alc/anx-) und hoher habitueller Angst (alc/anx+) bei der NoGo - Bedingung, frontal (Fz), frontozentral (FCz) und zentral (Cz). Dargestellt wird der Grand – Average. (x-Achse: Zeit in ms; y-Achse: Spannung in µV).

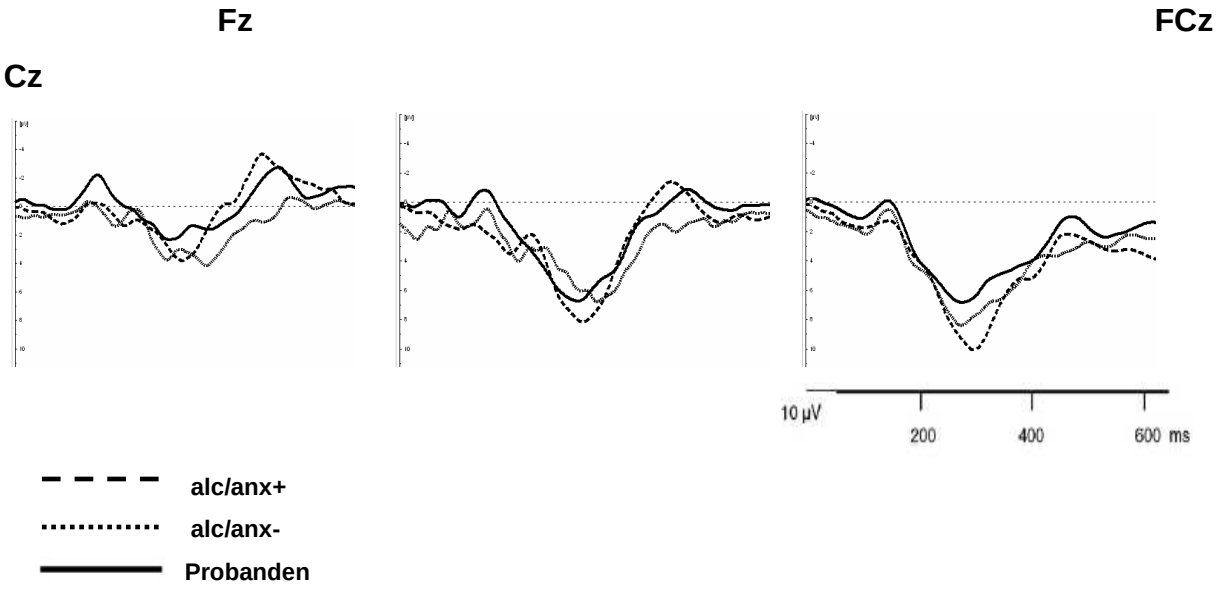


Abb. 3.7.: Graphische Darstellung der P300 – Amplituden bei der NoGo – Bedingung von alkoholabhängigen Patienten und gesunden Probanden.

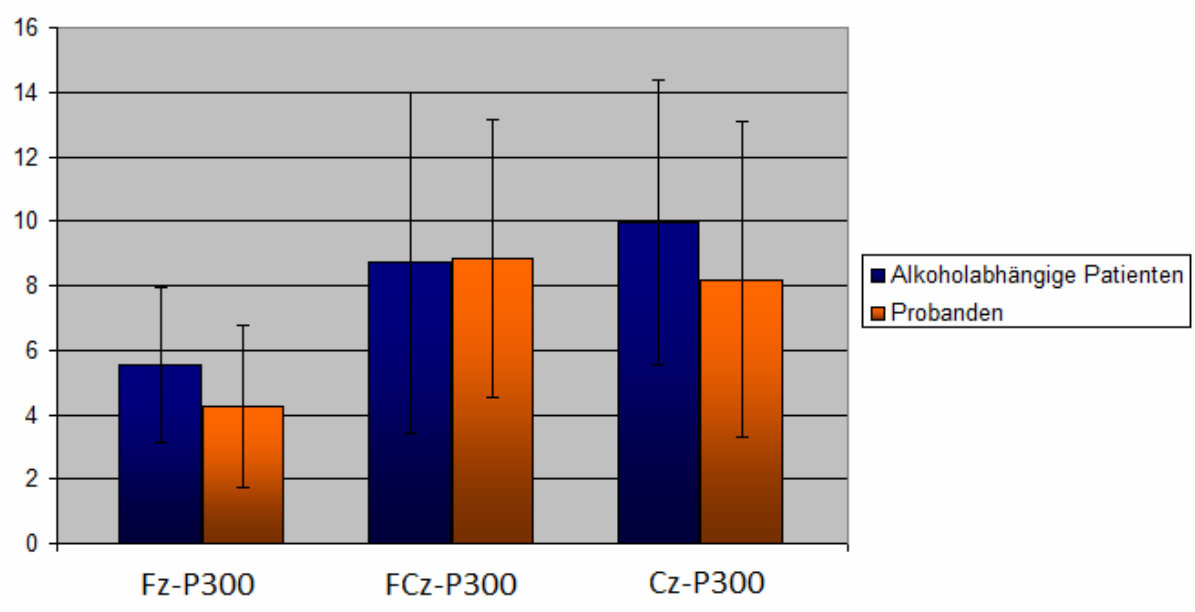


Abb. 3.8: P300 – Amplituden über die Fz -, FCz – und Cz – Elektrode (in µV)

Die P300 - Amplitude war bei Patienten mit niedriger habitueller Angst im Durchschnitt 5,90 µV (SD = 2,0 µV) bei der Fz, ber FCz lag der Grand – Average–Wert der P300 – Amplitude bei 8,47 µV (SD = 4,63 µV) und bei Cz bei 8,98 µV (SD = 3,80 µV) bei der NoGo - Bedingung.

Bei den Patienten mit hoher habitueller Angst (STAI > 43: alc/anx+) war die P300–Amplitude im Durchschnitt 5,10 µV bei Fz mit einer Standardabweichung von ± 3,0 µV. Bei FCz ergab sich ein Grand – Average –Wert von 8,97 µV (SD = 6,33 µV) und bei Cz zeigte sich der Durchschnittswert bei 10,43 µV mit einer Standardabweichung von 4,95 µV. Obwohl insgesamt die Werte der P300 – Amplitude bei den Patienten mit hoher habitueller Angst stärker ausgeprägt waren, insbesondere über zentrale und frontozentrale Hirnregionen, konnte dieser Unterschied kein statistisch signifikantes Niveau erreichen. Für Fz lagen die Signifikanz-Werte bei p = 0,643 (Z = -0,46), für FCz bei p = 0,817 (Z = -0,23) und für Cz, die bei Patienten mit hoher habitueller Angst im Durchschnitt ca. 1,5 µV größer war bei p = 0,418 (Z = -0,81).

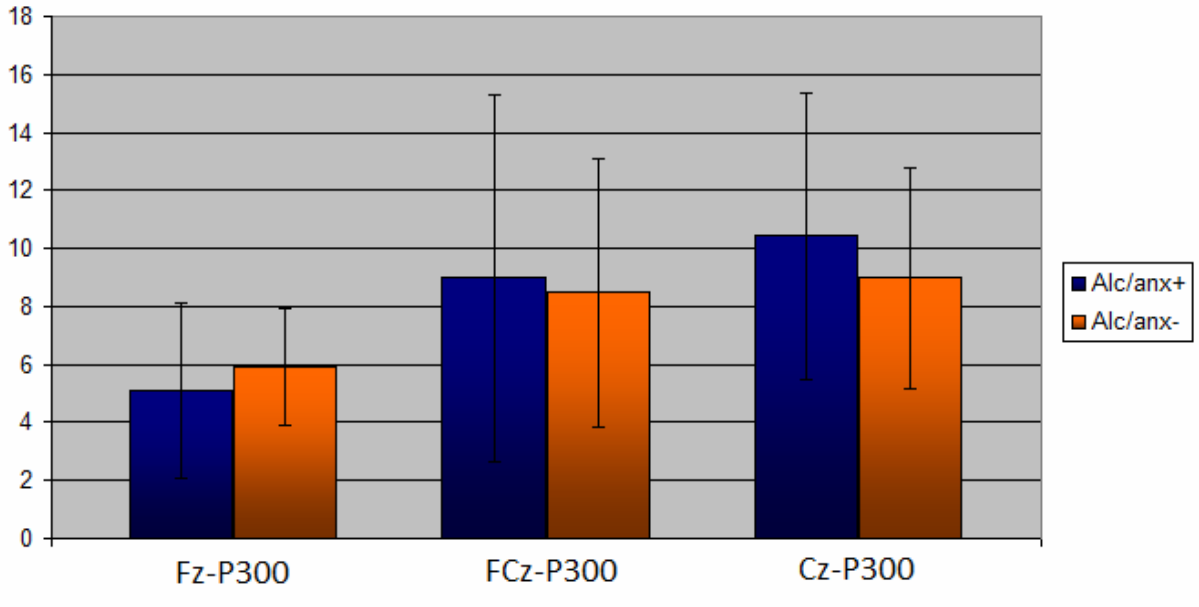


Abb. 3.9: Graphische Darstellung der P300 – Amplituden von Patienten mit hoher (alc/anx+) und niedriger habitueller Angst (alc/anx-).

3.3 ANALYSE DER FNKTIONELLEN MRT - DATEN

3.3.1 Funktionelle MRT – Daten der alkoholabhängigen Patienten und Probanden bei der Verhaltensinhibition (NoGo minus Kontrollbedingung)

In den folgenden Tabellen sind die Lokalisation und das räumliche Ausmaß der gemessenen inhibitionsassoziierten Aktivitäten aufgelistet. Tabelle 4.4.1 stellt die Ergebnisse der Probanden-Aktivitäten dar, in der Tabelle 4.4.2 sind die Ergebnisse der alkoholabhängigen Patienten zu sehen.

Probanden

Hirnregion	Brodmann Areal	Seite	T-Wert	Größe	Center of mass x	y	z
Frontallappen							
Gyrus frontalis superior	6	R	10.52	6327	3	9	54
	9	R	5.54*	514	40	39	32
Gyrus frontalis medius	9	R	8.59	5193	49	8	37
	8	L	5.88	20	-41	29	39
	8	R					
Gyrus frontalis inferior	45/13	R	10.09	7597	47	19	10
/Insel	45/44	L	10.85	7002	-40	19	11
Gyrus praecentralis	6	L	6.90	839	-47	-4	48
Temporallappen							
Gyrus temporalis superior	21/22	R	7.66	1556	56	-20	-1
	22	R	7.99	5448	60	-37	17
	21/22	L	6.48	635	-57	-41	12
Parietallappen							
Lobulus parietalis inferior	40	R	6.08	132	36	-53	43
		L					
Subcortical							
Nucleus caudatus		R	6.62	620	12	5	13
		L	7.02	542	-9	4	15

Tab. 3.1 Aktivierungen während der Verhaltensinhibition in der Kontrollgruppe (NoGo minus Kontrollbedingung). Diese Ergebnisse basieren auf die Analyse von 16 Probanden; *p < .05 (Bonferroni). Koordinaten nach Talairach. R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; Größe: Anzahl der aktivierten Voxel.

Patienten

Hirnregion	Brodmann Areal	Seite	t - Wert	Größe	Center of mass x	y	z
Frontallappen							
Gyrus frontalis superior	6	R	10.97	7381	4	9	53
Gyrus frontalis medius	9	R	10.02	7600	48	7	38
	8	L					
	8	R	5.56*	173	39	40	44
Gyrus frontalis inferior	45/13	R	12.85	8456	43	22	10
/Insel	45/44	L	14.41	9255	-39	19	11
Temporallappen							
Gyrus temporalis superior	22	R	9.69	6132	60	-36	9
Parietallappen							
Lobulus parietalis inferior	40	L	8.80	5253	-50	-37	22
Subcortical							
Nucleus caudatus		R	8.64	1659	15	5	12
		L	8.12	2339	-9	4	14

Tab. 3.2 Aktivierungen während der Verhaltensinhibition in der Patientengruppe (NoGo minus Kontrollbedingung). Diese Ergebnisse basieren auf die Analyse von 16 Patienten; *p < .05 (Bonferroni). Koordinaten nach Talairach. R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; Größe: Anzahl der aktivierten Voxel.

Sowohl die Probanden als auch die alkholabhängigen Patienten zeigten signifikante Aktivierungen (BOLD - Reaktionen) im Bereich des Frontallappens. Dabei die Aktivierungen im Gyrus frontalis superior (Brodmann Areal 6/9), im Gyrus frontalis

medius (Brodmann Areal 8/9), im Gyurs frontalis inferior (Brodmann Areal 45) und im Gyrus praecentralis (Brodmann Areal 6) signifikant. Die frontalen Reaktionen in der rechten Hemisphäre waren stärker ausgeprägt als die der linken Hemisphäre. Es waren lateral frontale Aktivitäten zu eruieren, die vergleichsweise zur lateral frontalen Aktivitäten der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt waren. Es zeigten sich BOLD – Aktivierungen im Bereich des Gyrus temporalis superior (Brodmann Areal 21/22), des Lobulus parietalis inferior (Brodmann Areal 40) und in subkortikalen Gehirnregionen, wie z.B. im Nucleus caudatus.

Im direkten Vergleich der Aktivierungen von alkoholabhängigen Patienten mit den Probanden fielen lediglich kleine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen auf. Im Bereich des rechten und linken Gyrus frontalis superior (Brodmann Areal 8), des rechten Gyrus praecentralis (Brodmann Areal 6/4), der rechten Inselregion (Brodmann Areal 13), des Gyrus cinguli, des linken Gyrus supramarginalis (Brodmann Areal 40) und des linken Cuneus (Brodmann Areal 7) zeigten die Probanden während der Verhaltensinhibition etwas ausgeprägtere Aktivierungen als die alkoholabhängigen Patienten. Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe der alkoholabhängigen Patienten stärkere Aktivierungen im Bereich des rechten und linken Gyrus frontalis medius (Brodmann Areal 6/10), der linken Inselregion (Brodmann Areal 13), des linken Gyrus supramarginalis (Brodmann Areal 40), des rechten Gyrus frontalis inferior und des linken Thalamus.

Probanden

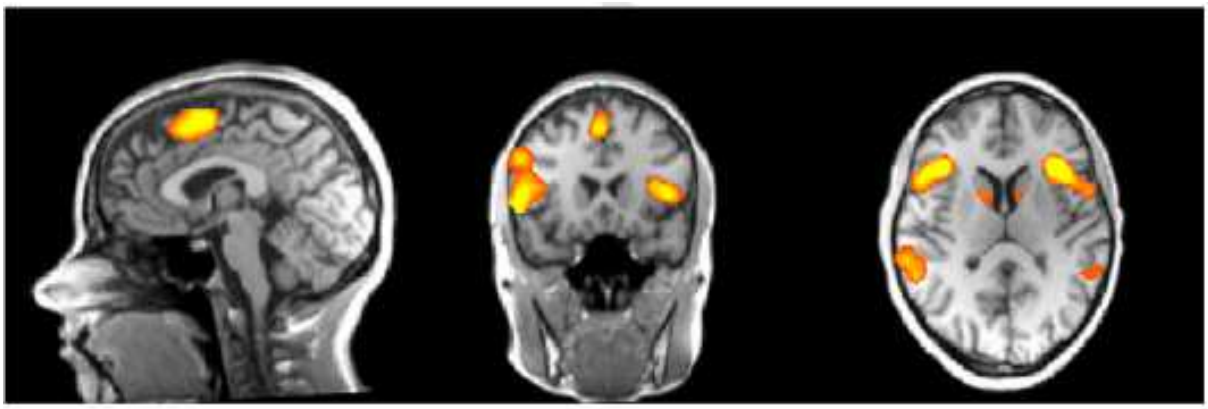


Abb. 3.10: Funktionelle MRT – Aktivierungen bei den gesunden Probanden (N = 16) während der Verhaltensinhibition. (NoGo minus Kontroll – Bedingung). Talairach – Koordinaten: x = 1, y = 17, z = 10).

Alkoholabhängige Patienten

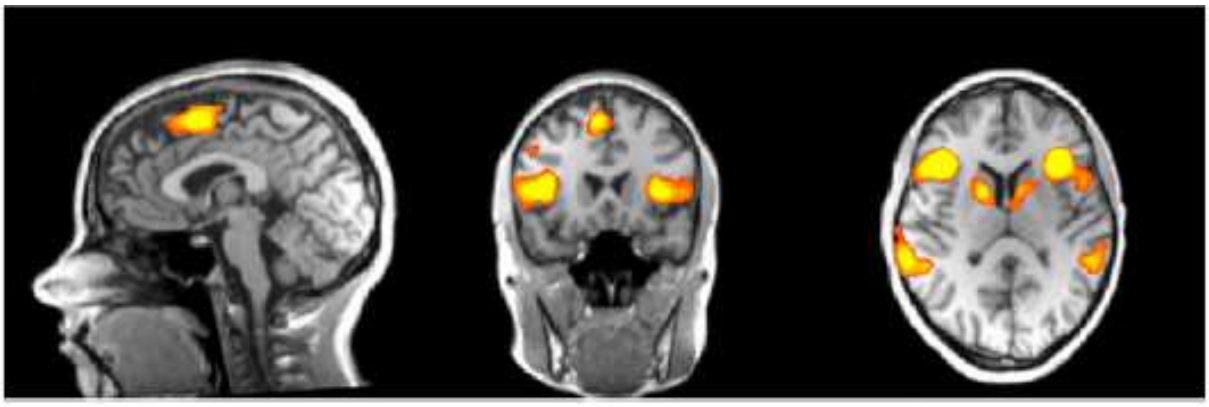


Abb. 3.11: Funktionelle MRT – Aktivierungen bei den alkoholabhängigen Patienten (N = 16) während der Verhaltensinhibition. (NoGo minus Kontroll – Bedingung). Die abgebildeten Talairach – Koordinaten sind folgende: x = 1, y = 17, z = 10).

3.3.2 Funktionelle MRT – Daten von alkoholabhängigen Patienten mit hoher und niedriger habitueller Angst während der Inhibition (NoGo minus Kontrollbedingung)

In der Subgruppe der Patienten mit hoher habitueller Angst waren gesteigerte Aktivierungen während der Verhaltensinihbition in verschiedenen Gehirnarealen zu beobachten, im Vergleich zu Patienten mit niedriger habitueller Angst, insbesondere im Bereich des Gyrus frontalis medius (Brodmann Areal 6/9), des linken und rechten Gyrus frontalis superior (Brodmann Areal 6/8/9) und des rechten Gyrus frontalis inferior. Außerdem waren in der Gruppe mit hoher habitueller Angst (alc/anx+) erhöhte Aktivierungsintensitäten im rechten und linken Gyrus temporalis medius (Brodmann Areal 37), im Lobus parietalis inferior (Brodmann Areal 40), im Bereich des Precuneus (Brodmann Areal 31), des posterioren Cingulum (Brodmann Areal 23) und im Bereich des linken Thalamus. Hingegen waren in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten mit niedriger habitueller Angst (alc/anx-) verstärkte hämodynamische Aktivierungen im Gebiet des rechten superioren Frontallappens (Brodmann Areal 10), des linken und rechten Parietallappens und des linken Gyrus praecentralis (Brodmann Areal 22).

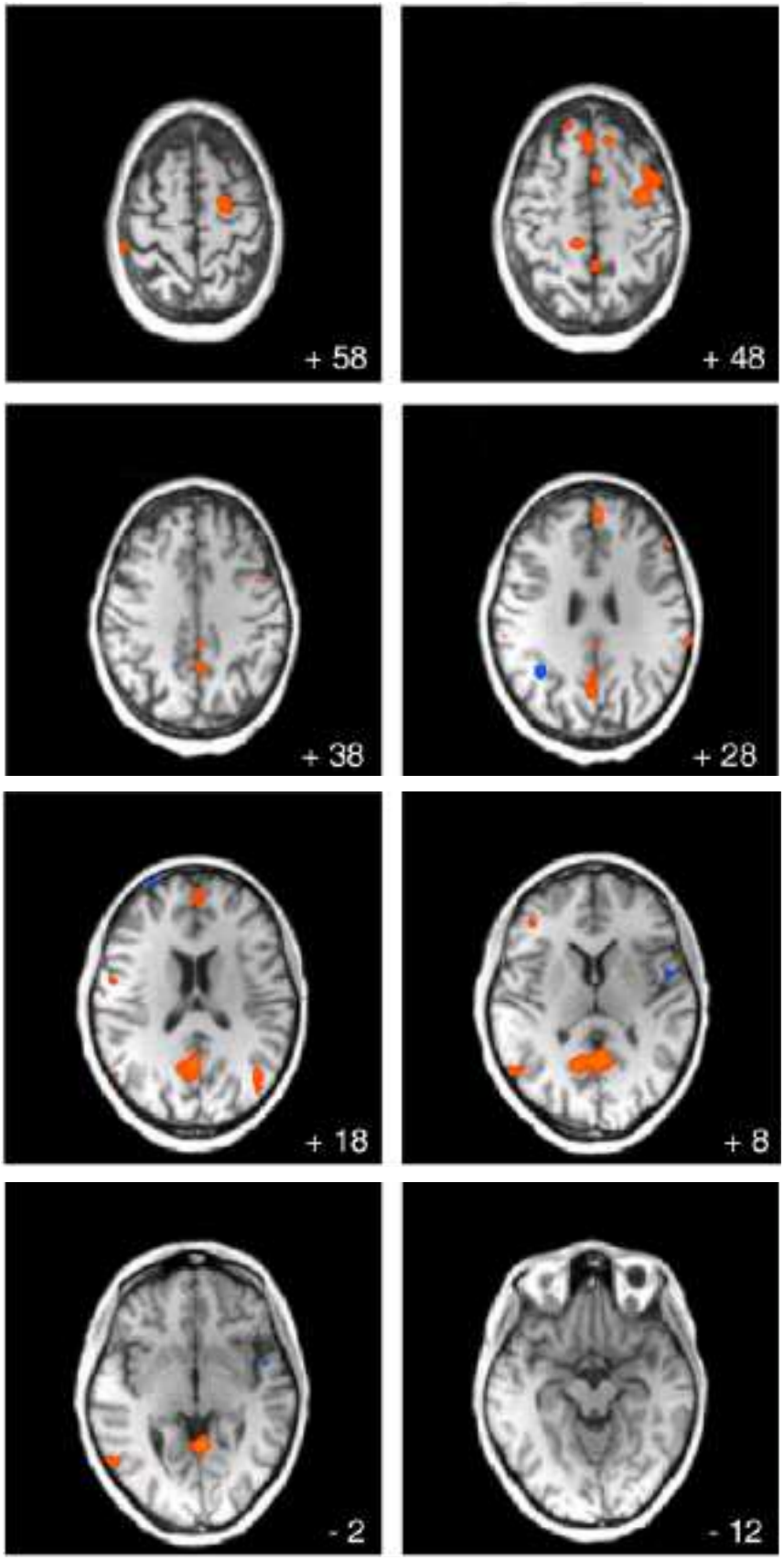


Abb. 3.12 Inhibitionsassoziierte BOLD – Reaktionen bei alkoholabhängigen Patienten mit hoher habitueller Angst im Vergleich zu alkoholabhängigen Patienten mit niedriger habitueller Angst (NoGo minus Kontrollbedingung).

Vergleich	Hirnregion	BA	Seite	T-Wert	Größe	Center of mass x	y	z
alc/anx+ > alc/anx-	**Frontallappen**							
	Gyrus frontalis medius	6	L	4.48	1040	-20	-5	57
		6	L	4.93	2796	-38	6	48
		9	L	4.41	271	-47	34	32
	Gyrus frontalis super.	8	R	4.31	1156	2	34	48
		8	R	3.82	245	16	45	47
		8/6	L	4.56	458	-11	36	51
		6	L	4.36	674	-3	13	50
		9	L	4.97	1641	-3	53	23
	Gyrus frontalis inferior		R	3.77	215	40	38	7
	Temporallappen							
	Gyrus temporalis medius		L	4.97	1184	-41	-68	16
		37	R	4.83	1570	52	-61	6
	Parietallappen							
	Inferiorer Parietallappen	40	L	3.86	317	-64	-31	25
		40	R	4.01	148	48	-34	57
	Subkotrikale / Limbische Areale							
	Precuneus	31	R	4.75	624	9	-32	46
			L	3.99	249	-3	-34	32
	Posteriores Cingulum	23	R	5.77	8717	1	-56	14
	Thalamus		L	3.71	80	-16	-11	3
alc/anx- > alc/anx+	**Frontallappen**							
	Superiorer Frontallappen	10	R	4.45	160	27	65	19
	Gyrus praecentralis	6	R	3.65	55	43	1	31
	Temporallappen							
	Gyrus temporalis super.	22	L	4.54	576	-49	4	4
	Parietallappen		R	4.92	653	34	-53	31
			L	3.61	87	-31	-68	32

Tab. 3.3 Aktivierungen während der Verhaltensinhibition in der Patientengruppe, Vergleich von Patienten mit hoher habitueller Angst (alc/anx+) und niedriger habitueller Angst (anlc/anx-). Diese Ergebnisse basieren auf die Analyse von 8 Patienten pro Gruppe; *p < .05 (Bonferroni Korrektur für multiple Tests). Koordinaten nach Talairach. BA: Brodmann Areal, R: rechte Hemisphäre, L: linke Hämisphäre; Größe: Anzahl der aktivierten Voxel.

3.3.3 Vergleich der elektrophysiologischen und funktionellen MRT – Ergebnisse

Die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen evozierten Potentialen und BOLD – Reaktionen zeigte eine positive Korrelation zwischen der P300 – Amplitude bei Fz (Korrelations - Koeffizient = .640, p < .014), über die Elektrode FCz (= .560, p < .037) und über die Cz (= .618, p < .019). Des Weiteren zeigten sich die frontozentrale P300 – Amplitude signifikant erhöht bei Teilnehmer, die ausgeprägte BOLD – Reaktionen Signale in der linken (FCz: Korrelations - Koeffizient = .618, p < .019; Cz: Korrelations – Koeffizient = .547, p < .043) und rechten Inselregion (FCz: Korrelations - Koeffizient = .543, p < .045), aber auch im Bereich der rechten temporoparietalen Hirnregion (Cz: Korrelations - Koeffizient = .534, p < .049) zeigten. Verstärkte P300 – Latenzzeiten über die Fz waren außerdem mit verminderten BOLD – Aktivitäten im Bereich der linken frontolateralen Hirnregion (CC = -.555, p < .049) assoziiert.

Bei den alkoholabhängigen Patienten korrelierten die Latenzen der P300 – Amplitude bei Fz mit verstärkten BOLD – Reaktionen im rechten Parietallappen (Korrelations - Koeffizient = .625, p < .013). Die Subgruppe der alkoholabhängigen Patienten mit niedriger habitueller Angst zeigte eine signifikante Korrelation zwischen einer hohen hämodynamischen Aktivität im Bereich der rechten Inselregion und NoGo – Amplituden frontozentral (Fz; Korrelations - Koeffizient = -714, p < .047) und im Bereich der linken Inselregion mit der P300 – Amplitude bei FCz (Korrelations - Koeffizient = .786, p < .021). In der Subgruppe der alkoholabhängigen Patienten mit hoher habitueller Angst waren verlängerte Latenzzeiten bei FCz mit einer ausgeprägten Aktivierung im Bereich des rechten Frontallappens (Korrelations - Koeffizient = .821, p < .023) und des rechten Parietallappens (Korrelations - Koeffizient = .786, p < .036) assoziiert.

4 DISKUSSION

Die Alkoholabhängigkeit ist mit verschiedenen kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert, bei abstinenten Patienten zeigen sich beispielsweise Einschränkungen im Bereich der Problemlösefähigkeit, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der visuellen Aufmerksamkeit, im Bereich der verbalen Fähigkeiten, der mnestischen Funktionen aber auch im Bereich der Kritikfähigkeit und der Emotionalität. Die kognitiven Defizite sind insbesondere im Bereich der rechten Gehirnhemisphäre lokalisiert. Die neurobiologische Grundlage hinter den kognitiven Defiziten ist jedoch bislang zum Teil widersprüchlich und uneinheitlich. Ursächlich für die bisherigen unterschiedlichen neurophysiologischen Befunde könnte das Vorhandensein von komorbiden Erkrankungen und komorbiden psychiatrischen Symptomen bei den untersuchten alkoholabhängigen Patienten sein, da das klinische und psychopathologische Bild recht inhomogen ist. Oft findet sich neben dem Syndrom süchtigen Verhaltens auch eine depressive und ängstliche Symptomatik. In dieser Studie wollten wir den Einfluss der Angst auf die Fähigkeit zur Verhaltensinhibition untersuchen. In einem simultanten EEG – und fMRT – Versuch wurde die Verhaltensinhibition bei 16 entgifteten alkoholabhängigen Patienten und 16 gesunden Probanden während eines auditorischen Go/NoGo – Paradigma untersucht. Des Weiteren erhoben wir die verschiedenen neurophysiologischen Korrelate der alkoholabhängigen Patienten im Hinblick auf der angegebenen habituellen Angst, dabei verglichen wir 8 Patienten mit einer hohen und 8 Patienten mit einer niedrigen habituellen Angst.

Die durchschnittliche Reaktionszeiten bei der Go - Bedingung unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant, wobei die Probandengruppe tendenziell schneller reagierte (Patientengruppe = 370,2 ms, SD = 79,10, gesunde Probanden = 352,9 ms, SD = 75,26). Der Anteil der unterlassenen Reaktionen (Patienten = 4,6, SD = 6,64, Probanden = 5,7, SD = 8,07, T = -0,394, p = 0,697) und der falschen Reaktionen (Patienten = 6,3, SD = 10,12, Probanden = 6,9, SD = 10,19, T = 0,394, p = 0,697) zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Patienten mit einer niedrigen habituellen Angst zeigten leicht verlangsamte Reaktionen (375,7, SD = 45,4) im Vergleich zu den Patienten mit hoher habitueller Angst (330,3, SD = 94,4), eine jedoch ebenfalls nicht signifikante Differenz. Alkoholabhängige Patienten mit hoher habitueller Angst verpassten im Durchschnitt 4,4 Reaktionen (SD = 6.7), Patienten mit niedriger habitueller Angst unterließen im Durchschnitt 8,3 Reaktionen (SD = 13,0) (Z = -1,24, p = 0,214). Hinsichtlich der falschen Reaktionen lag der Wert bei den Patienten mit hoher habitueller

Angst bei 4,0 (SD = 6,3), bei Patienten mit niedriger habitueller Angst bei 5,3 (SD = 7,4) (Z = -0,89, p = 0,369).

Die funktionellen MRT – Ergebnisse zeigten einen verhaltensinhibitionsassoziierte BOLD – Aktivierung in der Gruppe der gesunden Probanden insbesondere im Frontallappen, im Bereich des superioren Temporallappens, des rechten inferioren Parietallappens und im Nucleus caudatus. Diese Ergebnisse stimmen mit Vorbefunden aus früheren neurophysiologischen Studien überein (Konishi et al., 1999) (Braver et al., 2001) (Liddle et al., 2001) (Ullsperger and von Cramon, 2001) (Durston et al., 2002) (Garavan et al., 2002) (Kelly et al., 2004). Der direkte Vergleich der funktionellen MRT – Daten von alkoholabhängigen Patienten und Probanden zeigte eine verminderte hämodynamische Aktivität in der Gruppe der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden im linken Gyrus supramarginalis. Die alkoholabhängigen Patienten zeigten jedoch eine leicht verstärkte Aktivierung des linken Parietallappens und des linken Thalamus im direkten Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Hinsichtlich der frontalen Hirnregionen waren die Ergebnisse eher inkonsistent. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen alkoholabhängigen Patienten und gesunden Probanden hinsichtlich der Höhe der NoGo – P300 – Amplituden, der Reaktionszeit und der Anzahl der falschen Reaktionen festgestellt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die BOLD – Aktivierungen nur geringfügig zwischen den alkoholabhängigen Patienten und den gesunden Probanden unterschieden. Dieser Befund erscheint im Einklang mit den elektrophysiologischen (EEG) Ergebnissen sowie mit den Verhaltensdaten. Insgesamt zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Befunden von früheren Studien. Dabei zeigten alkoholabhängige Patienten reduzierte P300 – Amplituden und verminderte BOLD – Aktivierungen im Vergleich zu gesunden Probanden, insbesondere über frontale Gehirnregionen (Gilman et al., 1990) (Martin et al., 1995) (Cohen et al., 1997) (Fallgatter et al., 1998) (Gansler et al., 2000) (Parks et al., 2002) (Schweinsburg et al., 2004) (Kamarajan et al., 2005). Allerdings sind auch widersprüchliche Befunde in der Literatur zu finden, wie z.B. bei den Untersuchungen von Parsons (1998)(Parsons and Nixon, 1998) und Monnot und Kollegen (2001) (Monnot et al., 2001). Parsons und Kollegen konnten zeigen, dass die evoziierten Potentiale bei alkoholabhängigen Patienten sehr unterschiedlich sein können, abhängig von der Menge des täglich konsumierten Alkohols. Monnot und Kollegen fanden zudem, dass alkoholabhängige Patienten

vergleichbare Ergebnisse mit gesunden Probanden hinsichtlich Abstraktionsfähigkeit, verbale Intelligenz und im Bezug auf einem eingesetzten Index zur Erfassung der kognitiven Beeinträchtigung (Shipley Institute of Living Scale). Es besteht die Vermutung, dass ein Unterschied des Schwierigkeitsgrades der geforderten Aufgabe aber auch die Zusammensetzung der Studienteilnehmer (sozioökonomischer Status, Anzahl der Trinkjahre, Trinkmenge) zumindest in einem gewissen Grade eine Rolle für die Diskrepanz der Ergebnisse spielen (Hill et al., 1999) (Rodriguez Holguin et al., 1998).

Um einen möglichen Einfluss der habitueller Angst auf die elektrophysiologische Funktion des Gehirns zu untersuchen, wurden die alkoholabhängigen Patienten in zwei Subgruppen unterteilt: eine mit hoher und eine mit niedriger habitueller Angst. Es zeigten sich reduzierte BOLD – Reaktionen insbesondere in frontalen Hirnregionen in der Subgruppe der alkoholabhängigen Patienten mit niedriger habitueller Angst im Vergleich zu der Subgruppe mit hoher habitueller Angst. Des Weiteren wurden temporale und parietale Hirnregionen aber auch der Precuneus und der Thalamus in der Gruppe der Patienten mit niedriger habitueller Angst weniger aktiviert, als in der Gruppe der Patienten mit hoher habitueller Angst. Allerdings zeigten sich kleine Deaktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis superior und des linken Gyrus praecentralis bei alkoholabhängigen Patienten mit hohen STAI – Werten, verglichen mit Patienten mit niedrigen STAI – Werten.

Die Analyse der elektrophysiologischen und Verhaltensdaten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den alkoholabhängigen Patienten mit hoher und den alkoholabhängigen Patienten mit niedriger habitueller Angst. Dieser Befund konnte zumindest teilweise, durch die kleine Zahl der Teilnehmer beeinflusst worden sein. Die Amplituden der P300 waren über frontozentrale Elektroden ca. 1,5 µV kleiner bei Patienten mit niedriger habitueller Angst, in Vergleich zu Patienten mit hohen STAI – Werten. Allerdings erwies sich der Unterschied aufgrund der Gruppengröße als nicht signifikant.

Die Ergebnisse der funktionellen Kernspintomographie wiesen darauf hin, dass es verschiedene Subtypen von alkoholabhängigen Patienten existieren. Hinsichtlich der BOLD – Aktivierungen, zeigten Patienten mit unauffälligen Werten habitueller Angst mangelhafte Hirnaktivierungen vor allem im Bereich frontozentraler Hirnregionen lokalisiert. Diese Defizite können als Korrelate einer verminderten Verhaltensinhibitionsfunktion interpretiert werden. Demgegenüber, zeigten

alkoholabhängige Patienten mit hoher habitueller Angst relativ ausgeprägte Gehirnaktivierungen. Eine verstärkte Gehirnaktivität im Zusammenhang mit dem Symptom Angst oder mit der Diagnose eine Angsterkrankung wurden bereits in früheren Untersuchungen beschrieben (Asmundson et al., 1994) (Straube et al., 2005) (Deckersbach et al., 2006) (Monk et al., 2006). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, zeigten frühere Untersuchungen zudem eine verstärkte elektrophysiologische Aktivität in ängstlichen Individuen verglichen zu nicht ängstlichen Kontrollpersonen (Chattopadhyay et al., 1980) (Boudarene and Timsit-Berthier, 1997b) (Hajcak et al., 2003) (Carretie et al., 2004). Eine gesteigerte elektrophysiologische Aktivität war ebenfalls bei Patienten mit einer manifesten Angsterkrankung zu beobachten (Pauli et al., 1997) (Kolassa et al., 2005) (Miltner et al., 2005).

Gesteigerte neuronale elektrophysiologische und hämodynamische Reaktionen bei ängstlichen Individuen könnten auf eine gesteigerte Wachsamkeit während kognitiver Prozesse hinweisen. Diese hohe Vigilanz ist vermutlich mit gesteigerter Aufmerksamkeit hinsichtlich angstauslösender Stimuli in der frühen Informationsverarbeitung assoziiert (Mathews and Mackintosh, 1998). Demgegenüber fanden Enoch und Kollegen (2001) reduzierte P300 – Amplituden bei Patienten mit komorbiden Alkoholkonsum und einer diagnostizierten Angsterkrankung (Enoch et al., 2001). Ursächlich für die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen Enoch und Kollegen und der Ergebnissen dieser Untersuchung könnte die unterschiedliche Angstbeurteilung und Bewertung sein. In der Untersuchung von Enoch und Kollegen wurde die Diagnose einer Angsterkrankung mit Hilfe des DSM – III – R gestellt und beinhaltete Phobie, Panikstörung und generalisierte Angststörung. Der STAI Fragebogen für die habituelle Angst misst relativ stabile individuelle Unterschiede hinsichtlich einer Angstneigung und bezieht sich auf eine generelle Tendenz der Person auf bestimmte wahrgenommene Reize bzw. Gefahren in der Umgebung mit Ängstlichkeit zu reagieren.

In der Gruppe der Kontrollpersonen konnte eine hohe Korrelation zwischen frontozentralen NoGo – P300 – Amplituden und BOLD – Aktivierungen im Bereich der Insel, rechts temproparietal und insbesondere im Bereich mediofrontalen Hirnregionen. Diese Ergebnisse stimmen mit Befunden anderer Untersuchungen und weisen auf eine hohe Assoziation zwischen dem Ausmaß von BOLD – Aktivierungen und elektrophysiologischen Reaktionen hin (Mulert et al., 2004) (Mulert et al., 2005a). Zusätzlich zeigten alkoholabhängige Patienten mit einer niedrigen habitueller Angst die erwartete Assoziation zwischen hohen P300 – Amplituden und gesteigerten

hämodynamischen Reaktionen, insbesondere in frontalen Hirnregionen. Überraschenderweise waren die Ergebnisse der elektrophysiologischen Daten von alkoholabhängigen Patienten mit hoher habitueller Angst kaum assoziiert mit den Ergebnissen der ROI – Analyse. Es erscheint wahrscheinlich, dass die neuronalen Prozesse von ängstlichen alkoholabhängigen Patienten uneinheitlich sind und von Person zu Person fluktuieren.

Durch das simultane Einsetzten der Elektroenzephalographie und der funktionellen Magnetresonanztomographie werden die zeitliche Information des EEG (im Millisekundenbereich) und die exakte räumliche Information des fMRT (im Millimeterbereich) gekoppelt und damit eine maximal enge Verbindung beider Verfahren hergestellt. Dadurch kann mit hoher Zuverlässigkeit für bestimmte Zeitfenster Hirnaktivität lokalisiert werden. In Form einer so genannten „Simultanstudie“, bei der beide Methoden gleichzeitig verwendet werden, lassen sich die Stärken der EEG und der fMRT kombinieren.

Allerdings birgt dieser Versuchsaufbau und das Verfahren der simultanen Messung auch Nachteile: innerhalb des MRT – Magnetfeldes und insbesondere durch die rapide Änderung der Richtung des Magnetfeldes beim Umschalten der Gradientenfelder, entstehen im EEG Artefakte. Die Lösung dazu ist, die Stimuli im Zeitfenster zwischen den Gradienten zu präsentieren und die EEG - Aufnahmen im selben Zeitfenster durchzuführen. Außerdem entstehen zusätzlich pulsynchrone Artefakte, die kardioballistische Artefakte genannt werden. Es ist umstritten wie diese entstehen, eine gängige These ist, dass pulssynchrone Bewegungen der Elektroden im Bereich des Magnetfeldes ursächlich sind. Eine zusätzliche Artefakt-Korrektur mithilfe der BESA – Software kann jedoch diese kardioballistischen Artefakte weitgehend eliminieren, allerdings die Existenz von Restartefakten nicht vollständig verhindern. Eine weitere Artefaktquelle stellten die metallischen Ableitungselektroden des EEGs dar. Trotz Abschirmung, stören die Elektroden das magnetische Feld und induzieren Suszeptibilitäts- und Radiofrequenzartefakte (Lazeyras et al., 2001). Es erscheint möglich, dass die verwendeten Kabel und die spezielle Elektrodenpaste weitere Artefaktquellen darstellen (Bonmassar et al., 2001). Außerdem haben frühere Studien gezeigt, dass die innerhalb des Magnetfeldes gemessenen Potentiale im Vergleich zu Potentialen, die vor dem Kernspintomographen gemessen wurden vermindert sind, vor allem die N100 – Amplitude (Mulert et al., 2004).

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei der Kombination der beiden Datenerhebungsmethoden Artefakte jeweils durch die andere Methode entstehen, die beim Einsatz einer Methode im Grunde vermeidbar sind. Allerdings überwiegen die Vorteile der simultanen und kombinierten Datengewinnung, die eine zeitlich hochauflösende und räumlich hochauflösende Dimension bieten.

Ein weiter möglicher Kritikpunkt ist die Größe der untersuchten Patientenpopulation: die Gesamtgruppe der Patienten bestand aus 16 Versuchsteilnehmern, jede der Subgruppen bestand aus 8 alkoholabhängigen Patienten. Trotz der eher geringen Anzahl der Versuchsteilnehmer konnten jedoch wichtige Tendenzen hinsichtlich Neurophysiologie und Persönlichkeitsvariablen festgestellt werden.

Weitere Faktoren, wie z.B. das Vorhandensein von Persönlichkeitsvariablen könnten ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die neurophysiologischen Ergebnisse darstellen. So wurden beispielsweise in früheren Studien veränderte kognitionsassoziierte Gehirnaktivierungen bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen beobachtet (Stevens, 2005) (Abou-Saleh, 2006), beispielsweise bei schizophrenen Patienten (Tost et al., 2005) und bei Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (Bush et al., 2005) (Fassbender and Schweitzer, 2006). Diese gesteigerten kognitionsassoziierten Gehirnaktivierungen sind am ehesten mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Impulsivität, Aggressivität und antisozialem Verhalten assoziiert (Justus et al., 2001) (Gassab et al., 2006) (Hewig et al., 2006) (Most et al., 2006). Des Weiteren stellten Hill und Kollegen (1999) die Vermutung auf, dass Depressivität bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit einen wichtigen Einflussfaktor für die elektrophysiologische Korrelate darstellt (Hill et al., 1999). Leicht gesteigerte Depressions – Werte wurden in unserer Studie ebenfalls in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten mittels des BDI gemessen, im Vergleich zur Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. Da die Depressions – Werte beider Gruppen, obwohl unterschiedlich jedoch noch im Rahmen der Norm waren, fand keine gesonderte Analyse des genaueren Einflusses der depressiven Symptomatik auf die neuronalen Korrelate statt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Alkoholabhängigkeit ist mit einer Reihe von kognitiven Dysfunktionen assoziiert, die auch bei abstinenten Patienten bestehen. Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit stellen jedoch keine homogene Gruppe dar und zeigen oft komorbide affektive Symptome zeigen, wie z.B. eine Angstsymptomatik. Ziel dieser Arbeit war es die neurophysiologischen Korrelate der Inhibition von Reaktionen bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit und gesunden Probanden zu untersuchen und den Einfluss einer Angstsymptomatik auf neurophysiologische Prozesse zu bestimmen. Es wurden simultan EEG und fMRT – Daten erhoben, um hohe zeitliche und räumliche Auflösung der neurophysiologischen Aktivität zu erreichen, während die Versuchspersonen an einem auditorischen Go/NoGo–Paradigma teilnahmen (16 männliche alkoholabhängige Patienten nach abgeschlossener Entgiftung, Durchschnittsalter 41,6, durchschnittliche Abstinenzdauer 12,6 Tage; 16 männlichen Kontrollpersonen, Durchschnittsalter 39,3 Jahre). Gleichzeitig wurde Psychopathologie und Persönlichkeitsvariablen erfasst. Die alkoholabhängigen Patienten wiesen insgesamt höhere Angstwerte auf. Um den Einfluss der Angst zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Subgruppen unterteilt (8 Patienten mit hoher und 8 Patienten mit niedriger habitueller Angst). Durchschnittliche Reaktionszeit und Fehleranzahl unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten und Probanden. Die Patienten mit hoher habitueller Angst zeigten schnellere Reaktionen im Vergleich zu den Patienten mit niedriger habitueller Angst. Die Analyse der EEG - und fMRT - Daten von alkoholabhängigen Patienten und Probanden ergab keine signifikante Unterschiede während der Verhaltensinhibition, hingegen war die P300 - Amplitude bei Patienten mit hoher habitueller Angst in zentralen und frontozentralen Hirnregionen stärker ausgeprägt und es zeigten sich gesteigerte BOLD-Aktivierungen überwiegend in frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis medius, linker und rechter Gyrus frontalis superior, rechter Gyrus frontalis inferio, rechter und linker Gyrus temporalis medius, Lobus parietalis inferior, Precuneus, posteriores Cingulum, linker Thalamus) im Vergleich zu Patienten mit niedriger habitueller Angst. Geringere BOLD-Aktivierungen waren im rechten superioren Frontallappens, im linken und rechten Parietallappens und linken Gyrus praecentralis festzustellen. Es zeigte sich insgesamt ein Zusammenhang zwischen evozierten Potentialen und BOLD – Reaktionen bei der Fz-, FCz- und Cz-Ableitung. Hiermit konnte gezeigt werden, dass eine komorbide Angstsymptomatik bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit die Fähigkeit zur Verhaltensinhibition und neurobiologische und neurophysiologische Abnormitäten signifikant beeinflussen kann.

6 LITERATURVERZEICHNIS

ABOU-SALEH, M. T. 2006. Neuroimaging in psychiatry: An update. *J Psychosom Res,* 61**,** 289-93.

ALLEN, J. P., LITTEN, R. Z. & FERTIG, J. B. 1995. NIDA-NIAAA workshop: efficacy of therapies in drug and alcohol addiction. Strategies for treatment of alcohol problems. *Psychopharmacol Bull,* 31**,** 665-9.

ARISTOTELES, Ethica eudemica (1991). Oxford University Press.

ARISTOTELES, Fragmenta selecta (1955). Oxford University Press.

ASMUNDSON, G. J., STEIN, M. B., LARSEN, D. K. & WALKER, J. R. 1994. Neurocognitive function in panic disorder and social phobia patients. *Anxiety,* 1**,** 201-7.

BABU, D. K., DIAZ, A., SAMIKKANNU, T., RAO, K. V., SAIYED, Z. M., RODRIGUEZ, J. W. & NAIR, M. P. 2009. Upregulation of Serotonin Transporter by Alcohol in Human Dendritic Cells: Possible Implication in Neuroimmune Deregulation. *Alcohol Clin Exp Res*.

BAR-HAIM, Y., LAMY, D. & GLICKMAN, S. 2005. Attentional bias in anxiety: a behavioral and ERP study. *Brain Cogn,* 59**,** 11-22.

BASSETT, S. S., YOUSEM, D. M., CRISTINZIO, C., KUSEVIC, I., YASSA, M. A., CAFFO, B. S. & ZEGER, S. L. 2006. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain,* 129**,** 1229-39.

BEKKER, E. M., KENEMANS, J. L. & VERBATEN, M. N. 2004. Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task. *Clin Neurophysiol,* 115**,** 2001-13.

BLOMEYER, D., TREUTLEIN, J., ESSER, G., SCHMIDT, M. H., SCHUMANN, G. & LAUCHT, M. 2008. Interaction between CRHR1 gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. *Biol Psychiatry,* 63**,** 146-51.

BOHMAN, M., SIGVARDSSON, S., CLONINGER, R. & VON KNORRING, A. L. 1987. Alcoholism: lessons from population, family and adoption studies. *Alcohol Alcohol Suppl,* 1**,** 55-60.

BONMASSAR, G., HADJIKHANI, N., IVES, J. R., HINTON, D. & BELLIVEAU, J. W. 2001. Influence of EEG electrodes on the BOLD fMRI signal. *Hum Brain Mapp,* 14**,** 108-15.

BOUDARENE, M. & TIMSIT-BERTHIER, M. 1997a. [Stress, anxiety and and event related potentials]. *Encephale,* 23**,** 237-50.

BOUDARENE, M. & TIMSIT-BERTHIER, M. 1997b. [Stress, anxiety and event related potentials]. *Encephale,* 23**,** 237-50.

BRAVER, T. S., BARCH, D. M., GRAY, J. R., MOLFESE, D. L. & SNYDER, A. 2001. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb Cortex,* 11**,** 825-36.

BRUIN, K. J., WIJERS, A. A. & VAN STAVEREN, A. S. 2001. Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clin Neurophysiol,* 112**,** 1660-71.

BUSH, G., VALERA, E. M. & SEIDMAN, L. J. 2005. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry,* 57**,** 1273-84.

BUSTAMANTE, D., QUINTANILLA, M. E., TAMPIER, L., GONZALEZ-LIRA, V., ISRAEL, Y. & HERRERA-MARSCHITZ, M. 2008. Ethanol induces stronger dopamine release in nucleus accumbens (shell) of alcohol-preferring

(bibulous) than in alcohol-avoiding (abstainer) rats. *Eur J Pharmacol,* 591**,** 153-8.
CADORET, R.J., CHAIN, C.A., GROVE, W.M.. 1980. Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. Arch Gen Psychiatry 27: 561
CARRETIE, L., MERCADO, F., HINOJOSA, J. A., MARTIN-LOECHES, M. & SOTILLO, M. 2004. Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *J Affect Disord,* 78**,** 119-30.
CASEY, B. J., CASTELLANOS, F. X., GIEDD, J. N., MARSH, W. L., HAMBURGER, S. D., SCHUBERT, A. B., VAUSS, Y. C., VAITUZIS, A. C., DICKSTEIN, D. P., SARFATTI, S. E. & RAPOPORT, J. L. 1997. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* 36**,** 374-83.
CHATTOPADHYAY, P., COOKE, E., TOONE, B. & LADER, M. 1980. Habituation of physiological responses in anxiety. *Biol Psychiatry,* 15**,** 711-21.
CLARK, D. B., WOOD, D. S., CORNELIUS, J. R., BUKSTEIN, O. G. & MARTIN, C. S. 2003. Clinical practices in the pharmacological treatment of comorbid psychopathology in adolescents with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat,* 2**5,** 293-5.
CLONINGER, C. R., BOHMAN, M. & SIGVARDSSON, S. 1981. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry,* 38**,** 861-8.
COHEN, H. L., PORJESZ, B., BEGLEITER, H. & WANG, W. 1997. Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res,* 21**,** 1398-406.
CORNELIUS, J. R., BUKSTEIN, O., SALLOUM, I. & CLARK, D. 2003. Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Dev Alcohol,* 16**,** 361-74.
COTTON, N. S. 1979. The familial incidence of alcoholism: a review. *J Stud Alcohol,* 40**,** 89-116.
CRANACH, D. VON, (1982). Drogen im Alten Ägypten. In: G. Völger, K. Welck: *Rausch und Realität:* Drogen im Kulturvergleich, Rowohlt, Reinbek 1982, IS. 480–487.
CUENCO, K. T., GREEN, R. C., ZHANG, J., LUNETTA, K., ERLICH, P. M., CUPPLES, L. A., FARRER, L. A. & DECARLI, C. 2008. Magnetic resonance imaging traits in siblings discordant for Alzheimer disease. *J Neuroimaging,* 18**,** 268-75.
DAO-CASTELLANA, M. H., SAMSON, Y., LEGAULT, F., MARTINOT, J. L., AUBIN, H. J., CROUZEL, C., FELDMAN, L., BARRUCAND, D., RANCUREL, G., FELINE, A. & SYROTA, A. 1998. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med,* 2**8,** 1039-48.
DECKERSBACH, T., DOUGHERTY, D. D. & RAUCH, S. L. 2006. Functional imaging of mood and anxiety disorders. *J Neuroimaging,* 16**,** 1-10.
DILLING, H. MOMBOUR, W., SCHMIDT, M.-H., (2011) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch diagnostische Leitlienien. Bern, Huber Verlag.
DONKERS, F. C. & VAN BOXTEL, G. J. 2004. The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn,* 56**,** 165-76.
DRIESEN, N. R., LEUNG, H. C., CALHOUN, V. D., CONSTABLE, R. T., GUEORGUIEVA, R., HOFFMAN, R., SKUDLARSKI, P., GOLDMAN-RAKIC, P. S. & KRYSTAL, J. H. 2008. Impairment of working memory maintenance

and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry,* 64**,** 1026-34.

DURSTON, S., THOMAS, K. M., WORDEN, M. S., YANG, Y. & CASEY, B. J. 2002. The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study. *Neuroimage,* 16**,** 449-53.

ECKER, C., BRAMMER, M. J., DAVID, A. S. & WILLIAMS, S. C. 2006. Time-resolved fMRI of mental rotation revisited--dissociating visual perception from mental rotation in female subjects. *Neuroimage,* 32**,** 432-44.

ENOCH, M. A., WHITE, K. V., HARRIS, C. R., ROHRBAUGH, J. W. & GOLDMAN, D. 2001. Alcohol use disorders and anxiety disorders: relation to the P300 event-related potential. *Alcohol Clin Exp Res,* 25**,** 1293-300.

FALKENSTEIN, M., HOORMANN, J. & HOHNSBEIN, J. 1999. ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst),* 101**,** 267-91.

FALKENSTEIN, M., KOSHLYKOVA, N. A., KIROJ, V. N., HOORMANN, J. & HOHNSBEIN, J. 1995. Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 96**,** 36-43.

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 Alcohol,* 33**,** 475-81.

FASSBENDER, C. & SCHWEITZER, J. B. 2006. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev,* 26**,** 445-65.

FEUERLEIN, W. (1989). Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit. Stuttgart. Thieme

FILLMORE, M. T. & VOGEL-SPROTT, M. 1999. An alcohol model of impaired inhibitory control and its treatment in humans. *Exp Clin Psychopharmacol,* 7**,** 49-55.

FILLMORE, M. T. & VOGEL-SPROTT, M. 2000. Response inhibition under alcohol: effects of cognitive and motivational conflict. *J Stud Alcohol,* 61**,** 239-46.

FRISTON, K. J., HOLMES, A. P., POLINE, J. B., GRASBY, P. J., WILLIAMS, S. C., FRACKOWIAK, R. S. & TURNER, R. 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage,* 2**,** 45-53.

GANSLER, D. A., HARRIS, G. J., OSCAR-BERMAN, M., STREETER, C., LEWIS, R. F., AHMED, I. & ACHONG, D. 2000. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J Stud Alcohol,* 61**,** 32-7.

GARAVAN, H., ROSS, T. J., MURPHY, K., ROCHE, R. A. & STEIN, E. A. 2002. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage,* 17**,** 1820-9.

GARAVAN, H., ROSS, T. J. & STEIN, E. A. 1999. Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 96**,** 8301-6.

GASSAB, L., MECHRI, A., DOGUI, M., GAHA, L., D'AMATO, T., DALERY, J. & SAOUD, M. 2006. Abnormalities of auditory event-related potentials in students with high scores on the Schizotypal Personality Questionnaire. *Psychiatry Res*.

GILMAN, S., ADAMS, K., KOEPPE, R. A., BERENT, S., KLUIN, K. J., MODELL, J. G., KROLL, P. & BRUNBERG, J. A. 1990. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol,* 28**,** 775-85.

GINTER, E. & SIMKO, V. 2009. Alcoholism: recent advances in epidemiology, biochemistry and genetics. *Bratisl Lek Listy,* 110**,** 307-11.
GOLDSTEIN, R. Z., VOLKOW, N. D., WANG, G. J., FOWLER, J. S. & RAJARAM, S. 2001. Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport,* 12**,** 2595-9.
GRUSSER, S. M., WRASE, J., KLEIN, S., HERMANN, D., SMOLKA, M. N., RUF, M., WEBER-FAHR, W., FLOR, H., MANN, K., BRAUS, D. F. & HEINZ, A. 2004. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl),* 175**,** 296-302.
HAJCAK, G., MCDONALD, N. & SIMONS, R. F. 2003. Anxiety and error-related brain activity. *Biol Psychol,* 64**,** 77-90.
HEEGER, D. J. & RESS, D. 2002. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci,* 3**,** 142-51.
HEILMAN, K. M. & GILMORE, R. L. 1998. Cortical influences in emotion. *J Clin Neurophysiol,* 15**,** 409-23.
HERMANN, D., SMOLKA, M. N., WRASE, J., KLEIN, S., NIKITOPOULOS, J., GEORGI, A., BRAUS, D. F., FLOR, H., MANN, K. & HEINZ, A. 2006. Blockade of cue-induced brain activation of abstinent alcoholics by a single administration of amisulpride as measured with fMRI. *Alcohol Clin Exp Res,* 30**,** 1349-54.
HEWIG, J., HAGEMANN, D., SEIFERT, J., NAUMANN, E. & BARTUSSEK, D. 2006. The relation of cortical activity and BIS/BAS on the trait level. *Biol Psychol,* 71**,** 42-53.
HILL, S. Y., LOCKE, J. & STEINHAUER, S. R. 1999. Absence of visual and auditory P300 reduction in nondepressed male and female alcoholics. *Biol Psychiatry,* 46**,** 982-9.
HO, Y. C., GOH, K. Y., GOLAY, X., HONG, W. T., LIM, S. H., PAN, A. B., CHUA, V. G., HUI, F. & SITOH, Y. Y. 2005. Functional magnetic resonance imaging in adult craniopagus for presurgical evaluation. *J Neurosurg,* 103**,** 910-6.
HOMER. Odyssee (2011). Insel Verlag
IKEDA, A., LUDERS, H. O., COLLURA, T. F., BURGESS, R. C., MORRIS, H. H., HAMANO, T. & SHIBASAKI, H. 1996. Subdural potentials at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 98**,** 206-12.
IKONOMIDOU, C., BITTIGAU, P., KOCH, C., GENZ, K., HOERSTER, F., FELDERHOFF-MUESER, U., TENKOVA, T., DIKRANIAN, K. & OLNEY, J. W. 2001. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol,* 62**,** 401-5.
JANCKE, L., LUTZ, K. & KOENEKE, S. 2006. Converging evidence of ERD/ERS and BOLD responses in motor control research. *Prog Brain Res,* 159**,** 261-71.
JELLINEK, E.M. (1960), The disease concept of alcoholism. Yale University Press, New Haven.
JODO, E. & KAYAMA, Y. 1992. Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 82**,** 477-82.
JONES, M.C. Personality correlates and antecedents of drinking patterns in adult males. J consult clin Psychol, 32 (1968) 2.

JUSTUS, A. N., FINN, P. R. & STEINMETZ, J. E. 2001. P300, disinhibited personality, and early-onset alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res,* 25**,** 1457-66.

KAISER, S., UNGER, J., KIEFER, M., MARKELA, J., MUNDT, C. & WEISBROD, M. 2003. Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task. *Psychiatry Res,* 122**,** 169-84.

KALIVAS, P. W. & VOLKOW, N. D. 2005. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry,* 162**,** 1403-13.

KAMARAJAN, C., PORJESZ, B., JONES, K. A., CHOI, K., CHORLIAN, D. B., PADMANABHAPILLAI, A., RANGASWAMY, M., STIMUS, A. T. & BEGLEITER, H. 2005. Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biol Psychol,* 69**,** 353-73.

KANG, D. H., KWON, K. W., GU, B. M., CHOI, J. S., JANG, J. H. & KWON, J. S. 2008. Structural abnormalities of the right inferior colliculus in schizophrenia. *Psychiatry Res,* 164**,** 160-5.

KASPER, H. (2004) Ernährungsmedizin und Diätetik. Elsevier, Urban & Fischer Verlag.

KELLY, A. M., HESTER, R., MURPHY, K., JAVITT, D. C., FOXE, J. J. & GARAVAN, H. 2004. Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *Eur J Neurosci,* 19**,** 3105-12.

KESSLER, R. C., CRUM, R. M., WARNER, L. A., NELSON, C. B., SCHULENBERG, J. & ANTHONY, J. C. 1997. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry,* 54**,** 313-21.

KOLASSA, I. T., MUSIAL, F., MOHR, A., TRIPPE, R. H. & MILTNER, W. H. 2005. Electrophysiological correlates of threat processing in spider phobics. *Psychophysiology,* 42**,** 520-30.

KONISHI, S., NAKAJIMA, K., UCHIDA, I., KIKYO, H., KAMEYAMA, M. & MIYASHITA, Y. 1999. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain,* 122 (Pt 5)**,** 981-91.

KOPP, B., MATTLER, U., GOERTZ, R. & RIST, F. 1996. N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 99**,** 19-27.

KRAEPELIN, E. (1893). Psychiatrie, 4. Auflage, Leipzig. Abel

KRYSTAL, J. H., STALEY, J., MASON, G., PETRAKIS, I. L., KAUFMAN, J., HARRIS, R. A., GELERNTER, J. & LAPPALAINEN, J. 2006. Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Arch Gen Psychiatry,* 63**,** 957-68.

KUSHNER, M. G., SHER, K. J. & BEITMAN, B. D. 1990. The relation between alcohol problems and the anxiety disorders. *Am J Psychiatry,* 147**,** 685-95.

LAZEYRAS, F., ZIMINE, I., BLANKE, O., PERRIG, S. H. & SEECK, M. 2001. Functional MRI with simultaneous EEG recording: feasibility and application to motor and visual activation. *J Magn Reson Imaging,* 13**,** 943-8.

LIDDLE, P. F., KIEHL, K. A. & SMITH, A. M. 2001. Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp,* 12**,** 100-9.

LOGAN, G. D., COWAN, W. B. & DAVIS, K. A. 1984. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform,* 10**,** 276-91.

LOGOTHETIS, N. K. 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 357**,** 1003-37.

LOGOTHETIS, N. K., PAULS, J., AUGATH, M., TRINATH, T. & OELTERMANN, A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature,* 412**,** 150-7.

LONGMORE, B. E. & KNIGHT, R. G. 1988. The effect of intellectual deterioration on retention deficits in amnesic alcoholics. *J Abnorm Psychol,* 97**,** 448-54.

MAJERUS, S., PONCELET, M., VAN DER LINDEN, M., ALBOUY, G., SALMON, E., STERPENICH, V., VANDEWALLE, G., COLLETTE, F. & MAQUET, P. 2006. The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: focus of attention or serial order? *Neuroimage,* 32**,** 880-91.

MARTIN, P. R., GIBBS, S. J., NIMMERRICHTER, A. A., RIDDLE, W. R., WELCH, L. W. & WILLCOTT, M. R. 1995. Brain proton magnetic resonance spectroscopy studies in recently abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res,* 19**,** 1078-82.

MATHEWS, A. & MACKINTOSH, B. 1998. A cognitive model of selective processing in anxiety. *Cognit Ther Res,* 22**,** 359-560.

MENON, V., ADLEMAN, N. E., WHITE, C. D., GLOVER, G. H. & REISS, A. L. 2001. Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp,* 12**,** 131-43.

MEYER, C., RUMPF, H. J., HAPKE, U., DILLING, H. & JOHN, U. 2000. [Lifetime prevalence of mental disorders in general adult population. Results of TACOS study]. *Nervenarzt,* 71**,** 535-42.

MILTNER, W. H., TRIPPE, R. H., KRIESCHEL, S., GUTBERLET, I., HECHT, H. & WEISS, T. 2005. Event-related brain potentials and affective responses to threat in spider/snake-phobic and non-phobic subjects. *Int J Psychophysiol,* 57**,** 43-52.

MIOTTO, E. C., BULLOCK, P., POLKEY, C. E. & MORRIS, R. G. 1996. Spatial working memory and strategy formation in patients with frontal lobe excisions. *Cortex,* 32**,** 613-30.

MÖLLER, H.-J., LAUX, G., DEISTER, A. (2005) Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart, Thieme. 306-315.

MÖLLER, H.-J., LAUX, G., KAPFHAMMER, H.-P. (2002) Psychiatrie und Psychotherapie. Heidelberg, Springer. 967-997.

MONK, C. S., NELSON, E. E., MCCLURE, E. B., MOGG, K., BRADLEY, B. P., LEIBENLUFT, E., BLAIR, R. J., CHEN, G., CHARNEY, D. S., ERNST, M. & PINE, D. S. 2006. Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry,* 163**,** 1091-7.

MONNOT, M., NIXON, S., LOVALLO, W. & ROSS, E. 2001. Altered emotional perception in alcoholics: deficits in affective prosody comprehension. *Alcohol Clin Exp Res,* 25**,** 362-9.

MOSELHY, H. F., GEORGIOU, G. & KAHN, A. 2001. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol,* 36**,** 357-68.

MOST, S. B., CHUN, M. M., JOHNSON, M. R. & KIEHL, K. A. 2006. Attentional modulation of the amygdala varies with personality. *Neuroimage,* 31**,** 934-44.

MULERT, C., JAGER, L., PROPP, S., KARCH, S., STORMANN, S., POGARELL, O., MOLLER, H. J., JUCKEL, G. & HEGERL, U. 2005a. Sound level dependence of the primary auditory cortex: Simultaneous measurement with 61-channel EEG and fMRI. *Neuroimage,* 28**,** 49-58.

MULERT, C., JAGER, L., SCHMITT, R., BUSSFELD, P., POGARELL, O., MOLLER, H. J., JUCKEL, G. & HEGERL, U. 2004. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage,* 22**,** 83-94.

MULERT, C., MENZINGER, E., LEICHT, G., POGARELL, O. & HEGERL, U. 2005b. Evidence for a close relationship between conscious effort and anterior cingulate cortex activity. *Int J Psychophysiol,* 56**,** 65-80.

MULVIHILL, L. E., SKILLING, T. A. & VOGEL-SPROTT, M. 1997. Alcohol and the ability to inhibit behavior in men and women. *J Stud Alcohol,* 58**,** 600-5.

NIEUWENHUIS, S., YEUNG, N., VAN DEN WILDENBERG, W. & RIDDERINKHOF, K. R. 2003. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci,* 3**,** 17-26.

NIXON, S. J., TIVIS, R. & PARSONS, O. A. 1992. Interpersonal problem-solving in male and female alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res,* 16**,** 684-7.

NOEL, X., PATERNOT, J., VAN DER LINDEN, M., SFERRAZZA, R., VERHAS, M., HANAK, C., KORNREICH, C., MARTIN, P., DE MOL, J., PELC, I. & VERBANCK, P. 2001. Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measure by 99mTc-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol,* 36**,** 556-63.

OBRIG, H., NEUFANG, M., WENZEL, R., KOHL, M., STEINBRINK, J., EINHAUPL, K. & VILLRINGER, A. 2000. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage,* 12**,** 623-39.

OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. & TANK, D. W. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 87**,** 9868-72.

OGAWA, S., MENON, R. S., TANK, D. W., KIM, S. G., MERKLE, H., ELLERMANN, J. M. & UGURBIL, K. 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J,* 64**,** 803-12.

OSCAR-BERMAN, M., SHAGRIN, B., EVERT, D. L. & EPSTEIN, C. 1997. Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health Res World,* 21**,** 65-75.

PARKS, M. H., DAWANT, B. M., RIDDLE, W. R., HARTMANN, S. L., DIETRICH, M. S., NICKEL, M. K., PRICE, R. R. & MARTIN, P. R. 2002. Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcohol Clin Exp Res,* 26**,** 1368-80.

PARSONS, O. A. 1994. Neuropsychological measures and event-related potentials in alcoholics: interrelationships, long-term reliabilities, and prediction of resumption of drinking. *J Clin Psychol,* 50**,** 37-46.

PARSONS, O. A. & NIXON, S. J. 1998. Cognitive functioning in sober social drinkers: a review of the research since 1986. *J Stud Alcohol,* 59**,** 180-90.

PAULI, P., DENGLER, W., WIEDEMANN, G., MONTOYA, P., FLOR, H., BIRBAUMER, N. & BUCHKREMER, G. 1997. Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *J Abnorm Psychol,* 106**,** 213-20.

PFEFFERBAUM, A., DESMOND, J. E., GALLOWAY, C., MENON, V., GLOVER, G. H. & SULLIVAN, E. V. 2001. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage,* 14**,** 7-20.

PFEFFERBAUM, A., FORD, J. M., WELLER, B. J. & KOPELL, B. S. 1985. ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 60**,** 423-34.

POGARELL, O., MULERT, C. & HEGERL, U. 2007. Event-related potentials in psychiatry. *Clin EEG Neurosci,* 38**,** 25-34.

PRIPFL, J., ROBINSON, S., LEODOLTER, U., MOSER, E. & BAUER, H. 2006. EEG reveals the effect of fMRI scanner noise on noise-sensitive subjects. *Neuroimage,* 31**,** 332-41.

REGIER, D. A., FARMER, M. E., RAE, D. S., LOCKE, B. Z., KEITH, S. J., JUDD, L. L. & GOODWIN, F. K. 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA,* 264**,** 2511-8.

ROBINS, L.N., Alcohol disorders in the community: A report from the Epidemiologic Cathcment Area. In Rose, R.M., Barrett, J.E.,: Alcoholism, Origins and Outcome. New York. Raven. 15-29.

RODRIGUEZ HOLGUIN, S., CORRAL, M. & CADAVEIRA, F. 1998. Visual and auditory event-related potentials in young children of alcoholics from high- and low-density families. *Alcohol Clin Exp Res,* 22**,** 87-96.

SASAKI, K., GEMBA, H., NAMBU, A. & MATSUZAKI, R. 1993. No-go activity in the frontal association cortex of human subjects. *Neurosci Res,* 18**,** 249-52.

SASS, H., WITTCHEN, H.-U., ZAUDIG., M. (2003). Diagnostische Kriterien DSM-IV-TR). Göttingen. Hogrefe Verlag.

SCARFF, C. J., DORT, J. C., EGGERMONT, J. J. & GOODYEAR, B. G. 2004. The effect of MR scanner noise on auditory cortex activity using fMRI. *Hum Brain Mapp,* 22**,** 341-9.

SCHUMANN, G., SAAM, C., HEINZ, A., MANN, K. & TREUTLEIN, J. 2005. [The NMDA receptor system: genetic risk factor for alcoholism]. *Nervenarzt,* 76**,** 1355-62.

SCHWARTZ, H. W. & JARL, D. F. 1985. MRI: unique costing and pricing issues. *Radiol Manage,* 7**,** 15-8.

SCHWEINSBURG, A. D., PAULUS, M. P., BARLETT, V. C., KILLEEN, L. A., CALDWELL, L. C., PULIDO, C., BROWN, S. A. & TAPERT, S. F. 2004. An FMRI study of response inhibition in youths with a family history of alcoholism. *Ann N Y Acad Sci,* 1021**,** 391-4.

SHIBATA, T., SHIMOYAMA, I., ITO, T., ABLA, D., IWASA, H., KOSEKI, K., YAMANOUCHI, N., SATO, T. & NAKAJIMA, Y. 1997. The time course of interhemispheric EEG coherence during a GO/NO-GO task in humans. *Neurosci Lett,* 233**,** 117-20.

SINIATCHKIN, M., MOELLER, F., JACOBS, J., STEPHANI, U., BOOR, R., WOLFF, S., JANSEN, O., SIEBNER, H. & SCHERG, M. 2007. Spatial filters and automated spike detection based on brain topographies improve sensitivity of EEG-fMRI studies in focal epilepsy. *Neuroimage,* 37**,** 834-43.

SOYKA, M. & CHICK, J. 2003. Use of acamprosate and opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: a European perspective. *Am J Addict,* 12 Suppl 1**,** S69-80.

STATISIK DER DEUTSCHEN HAUPTSTELLE GEGEN SUCHTGEFAHREN. www.dhs.de

STEVENS, M. C. 2005. Functional neuroimaging in child and adolescent psychiatry. *Conn Med,* 69**,** 561-70.

STRAUBE, T., MENTZEL, H. J. & MILTNER, W. H. 2005. Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia. *Neuropsychobiology,* 52**,** 163-8.

STUSS, D. T. & BENSON, D. F. 1984. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull,* 95**,** 3-28.

SULLIVAN, E. V., ROSENBLOOM, M. J., LIM, K. O. & PFEFFERBAUM, A. 2000. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology,* 14**,** 178-88.

TARTER, R. E., EDWARDS, K. L., 1987. Vulnerability to alcohol and drug abuse: a behavior-genetic view. *J Drug Issues* 17, 67-81

TOST, H., ENDE, G., RUF, M., HENN, F. A. & MEYER-LINDENBERG, A. 2005. Functional imaging research in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol,* 67**,** 95-118.

TSAI, G. & COYLE, J. T. 1998. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med,* 49**,** 173-84.

TSAI, G., GASTFRIEND, D. R. & COYLE, J. T. 1995. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry,* 152**,** 332-40.

ULLSPERGER, M. & VON CRAMON, D. Y. 2001. Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *Neuroimage,* 14**,** 1387-401.

VOGEL-SPROTT, M., EASDON, C., FILLMORE, M., FINN, P. & JUSTUS, A. 2001. Alcohol and behavioral control: cognitive and neural mechanisms. *Alcohol Clin Exp Res,* 25**,** 117-21.

VOLKOW, N. D., WANG, G. J., BEGLEITER, H., PORJESZ, B., FOWLER, J. S., TELANG, F., WONG, C., MA, Y., LOGAN, J., GOLDSTEIN, R., ALEXOFF, D. & THANOS, P. K. 2006. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry,* 63**,** 999-1008.

WATANABE, J., SUGIURA, M., SATO, K., SATO, Y., MAEDA, Y., MATSUE, Y., FUKUDA, H. & KAWASHIMA, R. 2002. The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances: an event-related fMRI study. *Neuroimage,* 17**,** 1207-16.

WATANABE, M. 1986. Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-Go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Res,* 382**,** 1-14.

WEINSHENKER, D. & SCHROEDER, J. P. 2007. There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology,* 32**,** 1433-51.

WEISBROD, M., KIEFER, M., MARZINZIK, F. & SPITZER, M. 2000. Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry,* 47**,** 51-60.

WITTCHEN, H. U., ESSAU, C. A., VON ZERSSEN, D., KRIEG, J. C. & ZAUDIG, M. 1992. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* 241**,** 247-58.

WU, C. Y., WU, Y. S., LEE, J. F., HUANG, S. Y., YU, L., KO, H. C. & LU, R. B. 2008. The association between DRD2/ANKK1, 5-HTTLPR gene, and specific personality trait on antisocial alcoholism among Han Chinese in Taiwan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet,* 147B**,** 447-53.

XENOPHON. Erinnerungen an Sokrates (1997) Ditzingen, Reclam

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACC	Anterior Cingulate Cortex
AC	Anteriore Kommissur
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts-Syndrom
Alc/anx+	Patienten mit Alkoholabhängigkeit und hoher habitueller Angst
Alc/anx-	Patienten mit Alkoholabhängigkeit und niedriger Angst
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
ca.	circa
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKP	ereigniskorrelierter Potentiale
EOG	Elektrookulogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view
GLM	General linear model
Hz	Hertz
LORETA	Low Resolution Electromagnetic Tomographie
min.	Minuten
MPRAGE	Multi planar rapid aquisation gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
µV	MikroVolt
PC	Posteriore Kommissur
PET	Positronen Emissions- Tomographie
ROI	Region of interest
s	Sekunde

s.	siehe
SD	Standarddeviation
SMA	Supplementär motorisches Areal
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TR	Relaxationszeit
Voxel	kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen analog zum zweidimensionalen Pixel

8 ANLAGEN

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie – Innenstadt
Abteilung für klinische Neurophysiologie
Prof. Dr. med. U. Hegerl

Klinikum der Universität München • Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. U. Hegerl • Nußbaumstraße 7 • 80336 München

Ludwig Maximilians Universität München

München, 10. November 2005

Probanden/Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Für die Studie:

NEUROBIOLOGISCHE KORRELATE KOGNITIVER FUNKTIONEN BEI PATIENTEN MIT SUCHTERKRANKUNGEN - SIMULTANE MESSUNG MIT ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG) UND FUNKTIONELLER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (FMRT)

Verantwortlicher Studienleiter:

Dr. med. Christoph Mulert
Abt. für Neurophysiologie
Klinik für Psychiatrie
Klinikum Innenstadt - LMU München
Nussbaumstr. 7
80336 München
Tel: +49/(0)89/5160/3392
FAX: +49/(0)89/5160/5542

Aufklärender Arzt:

Name, Vorname:
Funktion:

Proband/ Patient:

Name, Vorname:
Geburtsdatum:
Adresse:

N:\Studium\Doktorarbeit\Messungen\01 PATIENTENAUFKLÄRUNG_Alkoholismus_korr.doc – 1/4 – 7374

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

Wir möchten Sie bitten, an der Untersuchung „Neurobiologische Korrelate kognitiver Funktionen bei Patienten mit Suchterkrankungen - Simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)“ teilzunehmen.

Im folgenden werden Sie über den **Hintergrund der Untersuchung, die verwendeten Untersuchungsmethoden, den Ablauf der Untersuchung und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit** informiert.

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

Die Weiterentwicklung der methodischen Möglichkeiten im Bereich der Hirnfunktionsdiagnostik in den letzten Jahren hat zu einem enormen Zuwachs an Wissen hinsichtlich der gesunden Hirnfunktion geführt, eröffnet aber gleichzeitig auch aussichtsreiche Perspektiven hinsichtlich einem besseren Verständnis psychiatrischer Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten. Dabei stand vor allem die funktionelle Bildgebung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie im Vordergrund, die die Möglichkeit schuf, kognitive Vorgänge und deren Lokalisationen im Gehirn präzise zu beschreiben. Da die Stärke dieser Methode jedoch die hohe räumliche Auflösung ist und weniger die zeitliche Auflösung, wurden Methoden und Verfahren entwickelt, die eine gleichzeitige EEG-Untersuchung im Kernspintomographen ermöglichen, um somit gleichzeitig in jeweils optimaler Weise Informationen zu Lokalisation und Zeitverlauf cerebraler Funktionen bzw. derer Störungen zu erhalten. Schließlich ist auch mit beiden Methoden eine weitergehende Aussage über die Zusammenarbeit der beteiligten Hirnregionen möglich.

2. Die verwendeten Untersuchungsmethoden

2.1 Das Oddball (P-300)- Paradigma

Während des Versuchs werden Sie durch einen Kopfhörer Töne unterschiedlicher Höhe hören. Ein hoher Ton kommt relativ selten vor: Wenn Sie diesen Ton hören, sollen Sie nun eine entsprechende Taste drücken. Alle Töne liegen im Bereich der normal üblichen Lautstärke.

2.2 funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie ist ein relativ junges Verfahren, das etwa seit 10 Jahren hauptsächlich in der Hirnforschung eingesetzt wird. Mittels der fMRT ist es möglich geworden, völlig non-invasiv (d.h. ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel) den regionalen Blutfluss im Gehirn und somit indirekt die Hirnaktivität zu messen. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen vollkommen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der fMRT sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lautgestellten Fernseher) sowie die Enge des Tomografen, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann.

2.3 EEG

Das EEG ist die älteste Methode, um Hirnfunktionen zu untersuchen. Hierbei werden mittels auf den Kopf geklebter Elektroden feinste Spannungsunterschiede über dem Gehirn abgegriffen. Heute ist man in der Lage, mittels dieser Spannungsunterschiede die elektrische Aktivität des Gehirns zu lokalisieren und zu charakterisieren. Das EEG ist ebenso vollkommen nebenwirkungsfrei und risikoarm. In sehr seltenen Fallen kann es zu Erwärmungen der Elektroden kommen. Sollten Sie etwas derartiges bemerken, möchten wir Sie bitten, sich sofort bei uns zu melden.

3. Der Ablauf der Untersuchungen

Nachdem in der Klinik einige Eingangsuntersuchungen stattgefunden haben, finden die Untersuchung in den Räumen der Radiologischen Klinik statt.
Hier wird zunächst die EEG-Haube geklebt und der Sitz der EEG-Elektroden überprüft. Dies kann ca. 1 Stunde dauern. Dann folgt die Untersuchung im Kernspin-Tomografen, bei der Sie eine bestimmte, oben beschriebene Aufgaben gestellt bekommen, die sie mittels Tastendruck lösen können. Die gesamte Zeit im Tomografen beträgt ca. 60 Minuten.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern unserer Abteilung betreut. Haben Sie irgendwelche Fragen oder Sorgen zu irgendeinem Zeitpunkt der Untersuchungen, wenden Sie sich bitte sofort an den betreuenden Mitarbeiter. Haben Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchung das Gefühl, die Untersuchung abbrechen zu wollen, so ist das jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. In seltenen Fällen kann es an den EEG-Elektroden zu Erwärmungen kommen. In diesem Fall geben Sie uns bitte sofort Bescheid, damit wir die Untersuchung ggf. abbrechen können.

5. Versicherungsschutz

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschaden-Versicherung nach dem Arzneimittelgesetz, maximale Deckungssumme DM 1 Mio. pro Patient), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können; ausgenommen sind genetische Schäden. Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt, unterziehen; ausgenommen davon sind Notfälle. Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten. Auch müssen Sie eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem behandelnden Prüfarzt und der oben genannten Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

6. Datenschutz

Nur die Prüfer, der Sponsor sowie autorisierte Personen in- und ausländischer Gesundheitsbehörden haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. **Dabei werden die Patientendaten mit einer Studiennummer versehen. In der weiteren Datenauswertung erscheint somit nicht mehr der Name des Patienten, sondern nur die Studiennummer, so dass keine individuelle Zuordnung für dritte möglich ist.** Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich

genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „Neurobiologische Korrelate kognitiver Funktionen bei Patienten mit Suchterkrankungen - Simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)“ durchgeführten Untersuchungen von _____mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme. Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen kann.

München, den _____ _____

Unterschrift der/des Probandin/en/Patientin/en

München, den _____ _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters

MOTIVATIONSFRAGEBOGEN

Visuelle Analogskala zur Motivation und Anstrengung bei der Wahlreaktion

1. Der Versuch erscheint mir grundsätzlich als ...

leicht				schwierig
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

2. Für mich persönlich war es gerade ...

nicht anstrengend				sehr anstrengend
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

3. Ich habe mir ...

keine				sehr viel
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Mühe gegeben schnell und korrekt zu reagieren.

4. In Bezug auf mein persönliches Leistungsvermögen schätze ich meine soeben erbrachte Leistung als ...

sehr schlecht				sehr gut
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

ein.

FRAGEBOGEN ZUR HÄNDIGKEIT

Name:_____ Geburtsdatum:_____

Geschlecht: m ❒ w ❒

Bitte kennzeichnen Sie durch Ankreuzen (+), mit welcher Hand Sie die untenstehenden Tätigkeiten durchführen. Setzen Sie zwei Kreuze (+ +) in das entsprechende Kästchen, wenn Sie die Tätigkeit nur mit einer Hand ausführen können, und es mit der anderen Hand nur versuchen würden, wenn man Sie dazu auffordern würde.
Wenn Sie sich bei einer Antwort nicht im Klaren sind, kreuzen Sie die beiden Kästchen an. Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten, und lassen Sie das Kästchen nur frei, wenn Sie mit der gefragten Tätigkeit keinerlei Erfahrungen haben.

		RECHTS	LINKS
1.	Mit welcher Hand schreiben Sie?	❒	❒
2.	Mit welcher Hand zeichnen Sie?	❒	❒
3.	Mit welcher Hand werfen Sie (z.B. einen Ball)?	❒	❒
4.	Mit welcher Hand halten Sie eine Schere?	❒	❒
5.	Welche Hand hält die Zahnbürste beim Zähneputzen?	❒	❒
6.	In welcher Hand halten Sie das Messer, wenn Sie keine Gabel benutzen?	❒	❒
7.	Welche Hand hält den Löffel?	❒	❒
8.	Welche Hand umfasst beim Kehren das obere Ende des Stielbesens?	❒	❒
9.	Mit welcher Hand entzünden Sie ein Streichholz?	❒	❒
10.	Welche Hand hebt den Deckel beim Öffnen einer Schachtel?	❒	❒

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie – Innenstadt
Abteilung für klinische Neurophysiologie
Prof. Dr. med. U. Hegerl

Ludwig-
Maximilians-
Universität
München
LMU

Datum:

FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung: Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

- Anzahl der Tage seit der Aufnahme: _____
- Geburtsdatum: _____ Geschlecht: ☐ m ☐ w
- Muttersprache: _____
- Anzahl der Schuljahre: _____ Anzahl der Ausbildungs- / Studienjahre: _____
- Höchster Schulabschluß:
  - ☐ Abitur / Fachabitur
  - ☐ Realschule / Mittlere Reife
  - ☐ Volks- / Hauptschule
  - ☐ Sonderschule
  - ☐ kein Schulabschluß
  - ☐ in der Schule:_____
- Berufsausbildung:
  - ☐ Hochschule / Fachhochschule
  - ☐ Meister / Fachschule
  - ☐ Lehre / Ausbildung
  - ☐ keine formale Berufsausbildung
  - ☐ in der Ausbildung
  - ☐ im Studium

  Berufsbezeichnung:_____
- Augenblickliche Tätigkeit: _____
- Ausgeübte Berufe: _____
- Anzahl der Berufsjahre: _____
- Schul-/Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:	Vater:
☐	☐ Hochschule / Fachhochschule
☐	☐ Meister / Fachschule
☐	☐ Lehre / Ausbildung
☐	☐ keine formale Berufsausbildung

Berufsbezeichnung der Mutter:_____
Berufsbezeichnung des Vaters:_____

Medizinische Daten

- Hörbehinderungen / Hörgerät ☐ nein ☐ ja
- Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

☐ Schädel-Hirn-Traumata: ☐ nein ☐ ja Datum: _____

☐ offen _____

☐ gedeckt (commotio, contusio) _____

☐ Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____
☐ Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____

☐ Akute cerebrale Insulte: _____
☐ Migräne mit neurologischen Symptomen _____
☐ Epilepsien: _____
☐ Intracranielle Tumore: _____

☐ Andere: _____

- Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

_____

- Komplikationen bei der Geburt? Entwicklungsprobleme in der Kindheit?

_____

- Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)
  - ☐ Psychiatrische
    - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: _____
    - ☐ Schizophrenie: _____
    - ☐ Affektive Störung: _____
    - ☐ schwere depressive Episoden: _____
    - ☐ schwere manische Episoden: _____
    - ☐ Andere: _____
  - ☐ Neurologische: _____

- Diagnostizierte Erkrankungen zweitgradig Verwandter (Großeltern, Onkel/Tanten, Neffen/Nichten)
  - ☐ Psychiatrische
    - ☐ Substanzmissbrauch / -abhängigkeit: _____
    - ☐ Schizophrenie: _____
    - ☐ Affektive Störung: _____
    - ☐ schwere depressive Episoden: _____
    - ☐ schwere manische Episoden: _____
    - ☐ Andere: _____
  - ☐ Neurologische: _____

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Tabak: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:
seit wie vielen Jahren: _____

	Was ?	Stück / Tag
Letzte 12 Monate		
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

- Sonstige Drogen: ☐ ja ☐ nein

Art der Substanz:
(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:
(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Art der Substanz:
(seit) wie viele(n) Jahre(n): _____

	Letzte 7 Tage	Letzte 3 Monate	Letzte 12 Monate
Häufigkeit			

Project No.	Testcode	Patient/ Subject No.	Day of examination	Investigational Center No.	Initials of Patient/ Subject

Patient/ Subject No.	Date day	month	year	hour	Code of drug or dosage

Signature of Investigator

CIPS

STAI X1

(D)

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jeden Satz durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment, fühlen. Kreuzen Sie bitte jeder Feststellung die entsprechende Zahl an.

1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich, 4 = sehr

1.	Ich bin ruhig.	1	2	3	4	11.	Ich fühle mich selbstsicher.	1	2	3	4
2.	Ich fühle mich geborgen.	1	2	3	4	12.	Ich bin nervös.	1	2	3	4
3.	Ich fühle mich angespannt.	1	2	3	4	13.	Ich bin zappelig.	1	2	3	4
4.	Ich bin bekümmert.	1	2	3	4	14.	Ich bin verkrampft.	1	2	3	4
5.	Ich bin gelöst.	1	2	3	4	15.	Ich bin entspannt.	1	2	3	4
6.	Ich bin aufgeregt.	1	2	3	4	16.	Ich bin zufrieden.	1	2	3	4
7.	Ich bin besorgt, daß etwas schiefgehen könnte.	1	2	3	4	17.	Ich bin besorgt.	1	2	3	4
8.	Ich fühle mich ausgeruht.	1	2	3	4	18.	Ich bin überreizt.	1	2	3	4
9.	Ich bin beunruhigt.	1	2	3	4	19.	Ich bin froh.	1	2	3	4
10.	Ich fühle mich wohl.	1	2	3	4	20.	Ich bin vergnügt.	1	2	3	4

STAI X2

D

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jeden Satz durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen. Kreuzen Sie bitte jeder Feststellung die entsprechende Zahl an.

1 = fast nie, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = fast immer

21.	Ich bin vergnügt.	1 2 3 4	31.	Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.	1 2 3 4
22.	Ich werde schnell müde.	1 2 3 4	32.	Mir fehlt es an Selbstvertrauen.	1 2 3 4
23.	Mir ist zum Weinen zumute.	1 2 3 4	33.	Ich fühle mich geborgen.	1 2 3 4
24.	Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.	1 2 3 4	34.	Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick.	1 2 3 4
25.	Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.	1 2 3 4	35.	Ich fühle mich niedergeschlagen.	1 2 3 4
26.	Ich fühle mich ausgeruht.	1 2 3 4	36.	Ich bin zufrieden.	1 2 3 4
27.	Ich bin ruhig und gelassen.	1 2 3 4	37.	Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.	1 2 3 4
28.	Ich glaube, daß mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.	1 2 3 4	38.	Enttäuschungen nehme ich so schwer, daß ich sie nicht vergessen kann.	1 2 3 4
29.	Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge.	1 2 3 4	39.	Ich bin ausgeglichen.	1 2 3 4
30.	Ich bin glücklich.	1 2 3 4	40.	Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.	1 2 3 4

Fragebogen zur Selbstbeschreibung — STAXI

Name oder Code _____ Datum _____

Geschlecht _____ Alter _____ Jahre

Beruf _____

Teil 1

Anleitung: Im folgenden Teil finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. *in diesem Moment,* fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.
Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren *augenblicklichen* Gefühlszustand am besten beschreibt.

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. Ich bin ungehalten	1	2	3	4
2. Ich bin wütend	1	2	3	4
3. Ich bin sauer	1	2	3	4
4. Ich bin enttäuscht	1	2	3	4
5. Ich bin zornig	1	2	3	4
6. Ich bin aufgebracht	1	2	3	4
7. Ich bin schlecht gelaunt	1	2	3	4
8. Ich könnte vor Wut in die Luft gehen	1	2	3	4
9. Ich bin ärgerlich	1	2	3	4
10. Ich könnte laut schimpfen	1	2	3	4

Teil 2

Anleitung: Im folgenden Teil finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich *im allgemeinen* fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.
Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich *im allgemeinen* fühlen.

	fast nie	manchmal	oft	fast immer
11. Ich werde schnell ärgerlich	1	2	3	4
12. Ich rege mich leicht auf	1	2	3	4
13. Ich bin ein Hitzkopf	1	2	3	4
14. Es macht mich zornig, wenn ich vor anderen kritisiert werde	1	2	3	4
15. Ich bin aufgebracht, wenn ich etwas gut mache und ich schlecht beurteilt werde	1	2	3	4
16. Wenn ich etwas vergeblich mache, werde ich böse	1	2	3	4
17. Ich koche innerlich, wenn ich unter Druck gesetzt werde	1	2	3	4
18. Wenn ich gereizt werde, könnte ich losschlagen	1	2	3	4
19. Wenn ich wütend werde, sage ich häßliche Dinge	1	2	3	4
20. Es ärgert mich, wenn ausgerechnet ich korrigiert werde	1	2	3	4

Bitte wenden!

Teil 3

Anleitung: Von Zeit zu Zeit fühlen wir uns ärgerlich oder wütend, aber Menschen unterscheiden sich in der Art und Weise, wie sie reagieren, wenn sie ärgerlich sind. Dieser Fragebogen enthält Aussagen, die benutzt werden können, um seinen *ärgerlichen* oder *wütenden* Gefühlszustand zu beschreiben. Lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die am besten beschreibt, wie oft Sie in der beschriebenen Weise *im allgemeinen* handeln oder fühlen.
Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie Sie *im allgemeinen* handeln oder fühlen.

	fast nie	manchmal	oft	fast immer
21. Ich halte meine Gefühle unter Kontrolle	1	2	3	4
22. Ich fresse Dinge in mich hinein	1	2	3	4
23. Ich bewahre meine Ruhe	1	2	3	4
24. Ich koche innerlich, zeige es aber nicht	1	2	3	4
25. Ich empfinde Groll, rede aber mit niemandem darüber	1	2	3	4
26. Ich stoße Bedrohungen aus, ohne sie wirklich ausführen zu wollen	1	2	3	4
27. Ich mache Dinge wie Türen zuschlagen	1	2	3	4
28. Ich bin ärgerlicher als ich es zugeben möchte	1	2	3	4
29. Ich kontrolliere mein Verhalten	1	2	3	4
30. Ich bin weit mehr erzürnt als andere es wahrnehmen	1	2	3	4
31. Ich mache häßliche Bemerkungen	1	2	3	4
32. Ich kann mich selbst daran hindern, wütend zu werden	1	2	3	4
33. Nach außen bewahre ich die Haltung	1	2	3	4
34. Ich versuche, tolerant und verständnisvoll zu reagieren	1	2	3	4
35. Ich werde wütend	1	2	3	4
36. Ich kontrolliere meinen Ärger	1	2	3	4
37. Ich platze heraus, so daß andere meinen Ärger zu spüren bekommen	1	2	3	4
38. Ich werde laut	1	2	3	4
39. Ich fahre aus der Haut	1	2	3	4
40. Ich sage mir: Reg' Dich nicht auf	1	2	3	4
41. Ich könnte platzen, aber ich lasse es niemanden merken	1	2	3	4
42. Ich ziehe mich von anderen Menschen zurück	1	2	3	4
43. Ich verliere die Fassung	1	2	3	4
44. Ich bin ärgerlicher als ich es mir anmerken lasse	1	2	3	4

Copyright © 1979, 1986, 1988 by Psychological Assessment Resources, Inc. (P. O. Box 998 / Odessa, Florida 33556) für die amerikanische Originalausgabe (State-Trait Anger Expression Inventory).
Translated and adapted by permission.
Copyright © für die deutsche Ausgabe 1992 by Verlag Hans Huber, Bern.

Beck Depression Inventory (BDI)

Dieser Fragebogen enthält Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch und suchen Sie dann die jeweilige Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich ***in dieser Woche einschließlich heute*** gefühlt haben. Tragen Sie bitte die Ziffer der von Ihnen gewählten Aussage in das nebenstehende Kästchen ein. Lesen Sie bitte auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe durch, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A	❒ 1 - Ich fühle mich nicht traurig. ❒ 2 - Ich fühle mich traurig. ❒ 3 - Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los. ❒ 4 - Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.
B	❒ 1 - Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft. ❒ 2 - Ich sehe mutlos in die Zukunft. ❒ 3 - Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann. ❒ 4 - Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, uns daß die Situation nicht besser werden kann.
C	❒ 1 - Ich fühle mich nicht als Versager. ❒ 2 - Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt ❒ 3 - Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge. ❒ 4 - Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
D	❒ 1 - Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher. ❒ 2 - Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. ❒ 3 - Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen. ❒ 4 - Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
E	❒ 1 - Ich habe keine Schuldgefühle. ❒ 2 - Ich habe häufig Schuldgefühle. ❒ 3 - Ich habe fast immer Schuldgefühle. ❒ 4 - Ich habe immer Schuldgefühle.
F	❒ 1 - Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein. ❒ 2 - Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. ❒ 3 - Ich erwarte, bestraft zu werden. ❒ 4 - Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.
G	❒ 1 - Ich bin nicht von mir enttäuscht. ❒ 2 - Ich bin von mir enttäuscht. ❒ 3 - Ich finde mich fürchterlich. ❒ 4 - Ich hasse mich.
H	❒ 1 - Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen. ❒ 2 - Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler oder Schwächen. ❒ 3 - Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. ❒ 4 - Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- ❒ 1 - Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- ❒ 2 - Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nie tun.
- ❒ 3 - Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- ❒ 4 - Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J

- ❒ 1 - Ich weine nicht öfter als früher.
- ❒ 2 - Ich weine jetzt öfter als früher.
- ❒ 3 - Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- ❒ 4 - Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- ❒ 1 - Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- ❒ 2 - Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- ❒ 3 - Ich fühle mich dauernd gereizt.
- ❒ 4 - Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- ❒ 1 - Ich habe nicht das Interesse an anderen Menschen verloren.
- ❒ 2 - Ich interessiere mich jetzt weniger für andere Menschen als früher.
- ❒ 3 - Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- ❒ 4 - Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- ❒ 1 - Ich bin so entschlussfreudig wie früher.
- ❒ 2 - Ich schiebe jetzt meine Entscheidungen öfter als früher auf.
- ❒ 3 - Es fällt mir schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- ❒ 4 - Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- ❒ 1 - Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- ❒ 2 - Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- ❒ 3 - Ich habe das Gefühl, daß in meinem Äußeren Veränderungen eingetreten sind, die mich unattraktiv machen.
- ❒ 4 - Ich finde mich häßlich.

O

- ❒ 1 - Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- ❒ 2 - Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- ❒ 3 - Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- ❒ 4 - Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- ❒ 1 - Ich schlafe so gut wie sonst.
- ❒ 2 - Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- ❒ 3 - Ich wache ein bis zwei Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
- ❒ 4 - Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- ❒ 1 - Ich ermüde nicht schneller als sonst.
- ❒ 2 - Ich ermüde schneller als früher.
- ❒ 3 - Fast alles ermüdet mich.
- ❒ 4 - Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

8.1.1

❒ 1 - Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
❒ 2 - Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
❒ 3 - Mein Appetit hat stark nachgelassen.
❒ 4 - Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

8.2

❒ 1 - Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
❒ 2 - Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
❒ 3 - Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
❒ 4 - Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

➔ Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

1. ja: ❒ **2. nein:** ❒

T

❒ 1 - Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
❒ 2 - Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie z.B. Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
❒ 3 - Ich mache mir so große Sorgen um meine gesundheitlichen Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
❒ 4 - Ich mache mir so große Sorgen um meine gesundheitlichen Probleme, daß ich an nichts anders mehr denken kann.

U

❒ 1 - Ich habe in letzter Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
❒ 2 - Ich interessiere mich jetzt weniger für Sex als früher.
❒ 3 - Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
❒ 4 - Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

9 DANKSAGUNG

Ich möchte an dieser allen Menschen ganz herzlich danken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Christoph Mulert, dem Leiter der Abteilung für Bildgebung der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf danke ich für die Überlassung des Themas und der Möglichkeit im Rahmen der Dissertation in seiner Abteilung mitzuarbeiten. Dank seiner zahlreichen Hilfestellungen und Ratschläge wurde die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglicht. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. D. Naber, dem ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für die Möglichkeit die Dissertation durchführen zu können und für die Bereitstellung aller zur Durchführung des Projektes erforderlicher Ressourcen.

Ganz besonders möchte ich PD Dr. Dipl. Psych. Susanne Karch und Dr. med. Gregor Leicht danken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Ihre kreativen Ideen, fachliches Wissen und Begeisterungsfähigkeit haben maßgeblich zum Gelingen dieser Promotion beigetragen.

Besonderer Dank gilt auch meinen Mitdoktoranden, zu erwähnen sind vor allem Andreas Stammel und Stefan Troschütz für die kollegiale Zusammenarbeit in einer sehr angenehmen Atmosphäre. Danken möchte ich auch Herrn Dipl. Psych. Jörg Kunz und Dipl. Psych. Saskia Steinmann für die Unterstützung in vielen technischen Fragen.

Allen Probanden die in dieser Studie teilgenommen haben möchte ich für die Teilnahme recht herzlich danken. Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern der psychiatrischen Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitäten München und Hamburg, die mir immer auch kurzfristig Termine ermöglichten und organisatorisch halfen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und beiden Geschwistern bedanken, die mich immer und in allen Lebenslagen unterstützt haben.

10 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name:	Evangelos Karamatskos
Staatsangehörigkeit:	Griechisch
Geburt:	24. Juli 1981
Geburtsort:	Patra Achaias, Griechenland
Familienstand:	ledig
Dienstanschrift:	Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Martinistr. 52 D - 20246 Hamburg
Privatanschrift:	Faaßweg 8 D – 2049 Hamburg

10.1 Mitgliedschaften

Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)
Arbeitskreis Kombination EEG und fMRI (AKBE)

10.2 Wissenschaftliche Tätigkeit

01.2004 – 12.2009	Wissenschaftliche Arbeit in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leiter: PD Dr. C. Mulert).
06.2007 – 11.2009	Wissenschaftliche Arbeit in der Arbeitsgruppe Neuro-psychopharmakologie und Psychoneuroimmunologie mit Schwerpunkt (Leiter: Prof. N. Müller) Psychose und affektive Störungen.
Seit Januar 2010	Wissenschaftliche Arbeit in der Abteilung für Bildgebung (Leiter: Prof. C. Mulert) Psychose und affektive Störungen und in der Abteilung für Psychosen (Leiter: Prof. M. Lambert) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf

10.3 Weiterbildung

05/2007	Ärztliche Approbation
06/2007 – 11/2009	Assistent der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. H.J. Möller), Behandlungsschwerpunkte: Schizophrenie, Depression, bipolar affektive Störungen, Sucht

Seit 01/2010	Assistent der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. D. Naber), Behandlungsschwerpunkte: Schizophrenie und bipolar affektive Störungen
Seit 03/2013	Assistent für Neurologie Bundeswehrkrankenhauses Hamburg, Neurologische Klinik, Leiter: Dr. med. T. Duwe
Seit 03/2010	Weiterbildung zum Psychotherapeuten für Verhaltenstherapie am Aus- und Weiterbildungsinstitut Falkenried, Hamburg (VTFAW)

10.4 Akademische Ausbildung

11.1999 – 04.2007	Studium der Humanmedizin an der Ludwig – Maximilians - Universität München
04.2007	Approbation
10. 1999 – 03.2007	Stipendium für ausländische Studenten des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst

10.5 Schulausbildung

1987 – 1989	Grundschule „Holzhausenschule“, Frankfurt a.M.
1989 – 1990	Grundschule griechisch–deutsche Schule „P. Savva“, Athen
1990 – 1993	Grundschule „Halandri“, Athen
1993 – 1999	Gymnasium Deutsche Schule Athen, Abitur: Note 1,3

10.6 Studienbegleitende Tätigkeiten

04.2006 – 07.2006	1.Tertial des Praktischen Jahres im Fach Innere Medizin, KH Harlaching Abteilung für Kardiologie Prof. Dr. R. Lindlbauer
08.2006 – 11.2006	2.Tertial des Praktischen Jahres im Fach Chirurgie, KH Harlaching, Viszeralchirurgie Prof. Dr. J.Horn, Unfallchirurgie Prof. Dr. H. Hertlein
11.2006 – 02.2007	3.Tertial des Praktischen Jahres im Fach Psychiatrie, Psychiatrische Klinik der LMU München

10.7 Sonstige Aktivitäten

2002 - 2006	Vizepräsident des Vereines Griechischer Studenten (S.E.F)
05/2009 bis 11/2009	Dozent für Psychiatrie an der Berufsfachschule für Krankenpflege Maria- Regina München
09/2012 bis 02/2013	Dozent für Psychiatrie an der Universitären Bildungsakademie, UKE

11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Daten dieser Promotion wurden veröffentlicht in „Influence of trait anxiety on inhibitory control in alcohol-dependent patients: simultaneous acquisition of ERPs and BOLD responses. Karch S., Karamatskos E. et al., J Psychiatr Res. 2008 Jul;42(9):734-45." und in "Influence of anxiety on electrophysiological correlates of response inhibition capacities in alcoholism. Karch S., Karamatskos E et al., Clin EEG Neurosci. 2007 Apr;38(2):89-95.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: ....