

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Jessen

Chronischer Alkoholkonsum als prädisponierender Faktor für
Inhibitionsdefizite in der sensorischen Reizverarbeitung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Maren Kirchhöfer
aus Engelskirchen

promoviert am 07. Oktober 2015

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Juniorprofessor Dr. med. J. Kuhn
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Schroeter

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich keine Unterstützungsleistung erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 30.03.2015 _____

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente sind nach entsprechender Anleitung durch Prof. J. Kuhn und M.sc. S. Kohl im Jahr 2013 von mir selbst durchgeführt worden.

Im Jahr 2014 wurden weitere Messungen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie von der Arbeitsgruppe für Neurobiologie und Neuromodulation psychischer Erkrankungen ohne meine Mitarbeit nach dem gleichen Vorgehen durchgeführt.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Prof. Jens Kuhn. Außerdem bin ich ihm sehr dankbar für die permanente Unterstützung und Aufmunterung, weiterzumachen, sowie seine konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Auch für die Hilfe bei der Patienten-Rekrutierung danke ich ihm herzlich.

Des Weiteren danke ich der gesamten Arbeitsgruppe „Tiefe Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen“ der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln für jegliche Unterstützung und die Beantwortung sämtlicher Fragen sowie die gelegentliche Übernahme von Messungen, falls ich verhindert war.

Mein Dank gilt insbesondere M.Sc.-Psych. Sina Kohl für ihre tatkräftige Hilfe und geduldige Art, mit der sie mir zur Seite stand.

Dr. Theo Gründler vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung der Universität zu Köln danke ich für die technische Unterstützung bei der angewendeten MATLAB®-Toolbox, ohne ihn wäre die Auswertung nicht so unkompliziert gewesen.

Allen Patienten und Normalprobanden danke ich herzlich für ihr Vertrauen und die Teilnahme an meiner Studie.

Dr. Stefan Birkenheuer danke ich für die Ermunterung, nach Abschluss des Studiums erneut eine Dissertation zu beginnen, und die Vermittlung des Kontaktes zu Prof. Jens Kuhn. Ohne Stefan wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich danke herzlich Esther Schuster, für ihre gründliche und schnelle Korrektur meiner Arbeit.

Johanna Hunstig, Britta Böhle und Marina Kley danke ich für ihre Freundschaft und ihre aufbauenden und stets verständnisvollen Worte. Matthias Lorenz möchte ich meinen Dank aussprechen für das uneingeschränkte Überlassen seiner Couch in Köln.

Außerdem bedanke ich mich bei Christoph für seine Hilfe beim Layout dieser Arbeit und dafür, dass er mich liebt.

Ich danke meinen Eltern für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung, außerdem meiner Schwester Julia dafür, dass sie immer für mich da ist.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
1.1 Grundlagen der Schreckreaktion	10
1.1.1 Neuroanatomie des Schreckreflexes	10
1.1.2 Habituation des Schreckreflexes	11
1.2 Grundlagen der Präpulsinhibition	11
1.2.1 Funktion der Präpulsinhibition	12
1.2.2 Neuroanatomie der Präpulsinhibition	13
1.2.3 Abbildung Neuroanatomie des Schreckreflexes und der Präpulsinhibition ..	14
1.2.4 Einflüsse von demographischen Faktoren auf die PPI	16
1.3 Präpulsinhibition bei psychiatrischen Erkrankungen	17
1.3.1 Präpulsinhibition bei Schizophrenie	17
1.3.2 Präpulsinhibition bei Depression und unter antidepressiver Medikation	17
1.3.3 Präpulsinhibition bei anderen Erkrankungen	18
1.3.4 Präpulsinhibition bei Alkoholabhängigkeit	18
1.3.4.1 Allgemeine Informationen zur Alkoholabhängigkeit	18
1.3.4.2 Bisherige Forschungsergebnisse zur sensorischen Reizverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit	20
1.4 Fragestellung und Ziele	21
2. Methodik	23
2.1 Probanden	23
2.1.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit	23
2.1.2 Kontrollgruppe	24
2.1.3 Tabelle Demographische Daten	25
2.2 Vorgehen	26
2.3 Psychologisches Testverfahren	26
2.3.1 BDI-II	26
2.4 Messung der Präpulsinhibition	27
2.4.1 Vorbereitung	27
2.4.1.1 EMG	28
2.4.2 Durchführung	28
2.4.3 PPI-Paradigma	28
2.4.3.1 Tabelle PPI-Paradigma	29
2.4.4 Testsystem	29
2.5 Datenverarbeitung	30
2.5.1 MATLAB®	30
2.5.2 Datenanalyse	30
2.6 Statistische Auswertung	31

3. Ergebnisse.....	34
3.1 BDI-II-Werte	34
3.1.1 Ergebnisse im BDI-II bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	34
3.1.2 Ergebnisse im BDI-II Kontrollgruppe.....	34
3.1.3 Vergleich BDI-II bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	34
3.2 Vergleich Präpulsinhibition (Gesamt-PPI) zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	34
3.2.1 Verteilung der Daten.....	34
3.2.2 Gesamt-PPI Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	34
3.2.3 Gesamt-PPI Normalprobanden.....	35
3.2.4 Gesamt-PPI im Vergleich	35
3.3 Vergleich Schreckamplitude zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	35
3.3.1 Verteilung der Daten.....	35
3.3.2 Schreckamplitude Patienten mit Alkoholabhängigkeit.....	35
3.3.3 Schreckamplitude Normalprobanden	35
3.3.4 Unterschiede in der Schreckamplitude.....	35
3.4 Übersicht.....	36
3.4.1 Tabelle Übersicht Gesamt-PPI und Schreckamplitude Patienten mit Alkoholabhängigkeit/ Normalprobanden	36
3.5 Vergleich PPI- Werte unter verschiedenen PPI-Bedingungen.....	36
3.5.1 Verteilung der Daten.....	36
3.5.2 PPI bei Interstimulus-Intervall von 60 ms VG/KG	36
3.5.3 PPI bei Interstimulus-Intervall von 120 ms VG/KG	36
3.5.4 PPI bei Interstimulus-Intervall von 200 ms VG/KG	37
3.5.5 Varianzanalyse mit Messwiederholung	37
3.5.6 Tabelle Übersicht PPI bei verschiedenen Interstimulus-Intervallen.....	37
3.6 Vergleich der Präpulsinhibition und der Schreckamplitude bei verschiedenen Subgruppen.....	37
3.6.1 Einfluss des Alters bei Beginn der Abhängigkeit – Vergleich Gesamt-PPI und Schreckamplitude <i>early-onset</i> / <i>late-onset</i> Alkoholabhängigkeit.....	37
3.6.1.1 Verteilung der Daten.....	37
3.6.1.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude <i>early-onset</i> Alkoholabhängigkeit	38
3.6.1.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude <i>late-onset</i> Alkoholabhängigkeit.....	38
3.6.1.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI <i>early-onset</i> / <i>late-onset</i> Alkoholabhängigkeit	38
3.6.1.5 Unterschiede – Schreckamplitude <i>early-onset</i> / <i>late-onset</i> Alkoholabhängigkeit	38
3.6.1.6 Tabelle Übersicht Gesamt-PPI/ Schreckamplitude <i>early-onset</i> / <i>late-onset</i> Alkoholabhängigkeit.....	38

3.6.2 Einfluss der Dauer der Abhängigkeit (</ > 10 Jahre).....	39
3.6.2.1 Verteilung der Daten.....	39
3.6.2.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Dauer < 10 Jahre	39
3.6.2.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Dauer > 10 Jahre	39
3.6.2.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI Dauer der Abhängigkeit (</> 10 Jahre)	39
3.6.2.5 Unterschiede Schreckamplitude – Dauer der Abhängigkeit (</> 10 Jahre).....	39
3.6.2.6 Tabelle Übersicht PPI und Schreckamplitude – Dauer der Abhängigkeit (</> 10 Jahre).....	40
3.6.3 Einfluss des Geschlechts auf PPI und Schreckamplitude.....	40
3.6.3.1 Vergleich Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Frauen vs. Männer.....	40
3.6.3.1.1 Verteilung der Daten	40
3.6.3.1.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Frauen.....	40
3.6.3.1.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Männer	40
3.6.3.1.4 Unterschiede Gesamt-PPI Frauen vs. Männer.....	40
3.6.3.1.5 Unterschiede Schreckamplitude – Frauen vs. Männer	41
3.6.3.1.6 Tabelle Gesamt-PPI und Schreckamplitude Frauen vs. Männer	41
3.6.3.2. Vergleich Gesamt-PPI/ Schreckamplitude zwischen Frauen mit Alkoholabhängigkeit und weiblichen Normalprobanden.....	41
3.6.3.2.1 Verteilung der Daten	41
3.6.3.2.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Frauen mit Alkoholabhängigkeit..	41
3.6.3.2.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude weibliche Normalprobanden	41
3.6.3.2.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	42
3.6.3.2.5 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Schreckamplitude weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	42
3.6.3.2.6 Tabelle Gesamt-PPI und Schreckamplitude weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	42
3.6.3.3 Vergleich Gesamt-PPI/ Schreckamplitude zwischen Männern mit Alkoholabhängigkeit und männlichen Normalprobanden.....	42
3.6.3.3.1 Verteilung der Daten	42
3.6.3.3.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Männer mit Alkoholabhängigkeit.	42
3.6.3.3.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude männliche Normalprobanden	43
3.6.3.3.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI männliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden	43
3.6.3.3.5 Vergleich Schreckamplitude zwischen Männern mit Alkoholabhängigkeit und männlichen Normalprobanden.....	43
3.6.3.3.6 Tabelle Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Männer mit	

Alkoholabhängigkeit und männliche Normalprobanden.....	43
3.6.4 Einfluss der täglich konsumierten Menge Alkohol auf PPI und Schreckamplitude	44
3.6.4.1 Verteilung der Daten.....	44
3.6.4.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude <i>light-drinking</i>	44
3.6.4.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude <i>heavy-drinking</i>	44
3.6.4.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI <i>light- / heavy-drinking</i>	44
3.6.4.5 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Schreckamplitude <i>light- / heavy-drinking</i>	44
3.6.4.6 Tabelle PPI und Schreckamplitude <i>light- / heavy-drinking</i>	45
3.6.5. Einfluss von Nikotin-Konsum auf Präpulsinhibition und Schreckamplitude	45
3.6.5.1 Verteilung der Daten.....	45
3.6.5.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Raucher mit Abhängigkeit.....	45
3.6.5.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Nichtraucher mit Abhängigkeit	45
3.6.5.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI Raucher / Nichtraucher mit Abhängigkeit	46
3.6.5.5 Unterschiede Schreckamplitude – Raucher / Nichtraucher mit Abhängigkeit	46
3.6.5.6 Tabelle PPI und Schreckamplitude Raucher / Nichtraucher mit Abhängigkeit	46
3.6.5.7 Vergleich Gesamt-PPI und Schreckamplitude – Rauchende mit Abhängigkeit und Kontrollgruppe.....	46
3.6.5.8 Tabelle PPI und Schreckamplitude Raucher mit Abhängigkeit / Kontrollgruppe	47
4. Diskussion	48
5. Zusammenfassung	58
6. Literaturverzeichnis.....	63
7. Lebenslauf	71

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der Schreckreaktion

Wenn Menschen sich erschrecken, unabhängig von der Art des Reizes – akustisch, taktil oder visuell –, führt dies zu einer universell auftretenden motorischen Reflexantwort (*startle reflex*). Der *startle reflex* zählt zu den Hirnstammreflexen, die der Regulation durch höhere Hirnzentren unterliegen. Hierbei kommt es zu einer nicht unterdrückbaren, protektiven Reaktion, die schnell habituiert und in der Regel zum Zusammenschrecken mit Augenschluss führt. Das Zusammenkneifen der Augen wird gefolgt von einer generalisierten Flexions- und Extensionsbewegung, die am Kopf beginnt und sich über die Schultern zu den Armen fortsetzt. Außerdem kommt es bei dem sich erschreckenden Organismus zu einer Orientierungsreaktion, die zu Veränderungen des Vegetativums führen.

Der *startle reflex* eines Menschen, beispielsweise auf ein plötzlich auftretendes lautes Geräusch, lässt sich anhand des Blinzelflexes messen (*startle blink reflex*). Der Muskel, welcher durch Kontraktion zum Blinzeln führt, ist der *Musculus orbicularis oculi*. Dessen Aktivität lässt sich mittels Elektromyographie erheben [9]. Die Messung der Intensität eines *startle reflexes* am *Musculus orbicularis oculi* hat sich etabliert, da die *blink reflex*-Komponente den stabilsten und schnellsten Anteil der Schreckreaktion darstellt. Zudem unterliegt sie dem Habituationsreflex nur minimal [44], [127].

1.1.1 Neuroanatomie des Schreckreflexes

Neuroanatomisch verläuft der Reflexbogen des *startle reflexes* auf einen akustischen Reiz bei Säugetieren auf Höhe der *Medulla oblongata* und des *Mesencephalon* über vier Synapsen: Fasern der *Radix cochlearis* ziehen zum *Nucleus cochlearis ventralis*, von hier projizieren die zweiten Neurone sowohl ipsi- als auch kontralateral in den ventralen *Nucleus* des *Lemniscus lateralis*. Hier erfolgt die Umschaltung auf die dritten Neurone, welche zum *Nucleus reticularis pontis caudalis* ziehen. Von hier werden nun direkt die motorischen Neurone des *Nucleus nervi facialis* angesteuert, die über Äste des *Nervus facialis* (*Rami temporales* und *Rami zygomatici*) den *Musculus orbicularis oculi* innervieren [30]. Der primäre Reflexbogen unterliegt der Steuerung durch kortikale und subkortikale Strukturen, dadurch kann der *startle reflex* verändert werden, was als Plastizität bezeichnet wird.

1.1.2 Habituation des Schreckreflexes

Wenn einem Individuum ein den Schreckreflex auslösender Reiz mehrfach rasch hintereinander präsentiert wird, kommt es zum Phänomen der Habituation, das heißt zur deutlichen Amplitudenabnahme im Elektromyogramm des *Musculus orbicularis oculi* [93], [85], [42], [13], [18], [12]. Die Funktion der Habituation liegt in der Möglichkeit eines Individuums, Reize ohne Neuigkeitswert zu ignorieren. Das bedeutet, dass die Habituation von großem Wert für die selektive Aufmerksamkeit ist.

Es konnte festgestellt werden, dass in der frühen Phase wiederholter Reizdarbietung die Sensibilisierung des Individuums stattfindet, das heißt, die Reaktionsfähigkeit und -bereitschaft des Organismus steigt. Durch wiederholte Reizung wird dann das Habituationssystem aktiviert, dieses dämpft die Reaktionsbereitschaft ab, was als Habituation bezeichnet wird. Dies ist ein stabiler Zustand, welcher erst durch Unterbrechung der Reizserie beendet wird. Unter Disinhibition versteht man die Tatsache, dass durch Darbietung eines Zwischenreizes anderer Qualität die Reaktion auf den anschließend wieder ertönenden Originalreiz durch erneutes Sensibilisieren wieder ansteigt [51].

1.2 Grundlagen der Präpulsinhibition

Unter den Begriff der Plastizität des *startle reflexes* fällt neben der Inhibition auch die Präpulsinhibition. Darunter versteht man die Tatsache, dass der Schreckreflex durch die Präsentation eines leiseren, subtilen Reizes (*prepulse*) unmittelbar vor dem eigentlichen Stimulus (*pulse*) inhibiert werden kann [17].

Entscheidend ist, dass der Präpuls-Stimulus dem Schreck-Stimulus zwischen 30 und 500 Millisekunden (ms) vorangehen muss [57], [47], [59].

Die maximale Präpulsinhibition bis hin zum vollständigen Erlöschen des *startle reflexes* wird bei einem Zeitintervall von 100 bis 150 ms erreicht [47]. Eine Zunahme der Präpulsinhibition kann außerdem durch Zunahme der Dauer (20 bis 50 ms) und der Stärke (von 40 auf 85 dB) des Präpulses gelingen [36], [86], [109]. Die stärksten Effekte der Präpulsinhibition werden mit diskreten Stimuli bis 50 ms eines breiten Frequenzspektrums (weißes Rauschen) beobachtet [128], [16]. Die Intensität des *startle reflex* - auslösenden Stimulus und die oben beschriebenen Inhibitionsprozesse beeinflussen das Ausmaß der Präpulsinhibition jedoch nicht [80].

Interessant ist, dass PPI bei allen Säugetieren auftritt und nicht durch Konditionierung entsteht. Die Schreckreaktion auf einen akustischen Schreckreiz lässt sich ab der ersten Exposition des Säugetiers durch die Darbietung einer Kombination aus Präpuls-Stimulus und Schreck-Stimulus hemmen[11].

Das Phänomen der Präpulsinhibition lässt sich auch dann beobachten, wenn der eigentliche Schreck-Reiz und der Präpuls nicht den gleichen Sinnes-Modalitäten entsprechen, was man als Cross-Modalität bezeichnet [10], [48], [56]. Auch bei plötzlicher Unterbrechung eines lauten Hintergrundrauschens ist PPI nachweisbar [75]. Es ist also davon auszugehen, dass nicht das Refraktärverhalten beteiligter Neurone oder die Aktivität des Mittelohrmuskels (Stapediusreflex) die PPI bedingen [10], [102], [60].

1.2.1 Funktion der Präpulsinhibition

Die Funktion dieser Präpulsinhibition (PPI) wird verstanden als ein Prozess der sensorischen Reizverarbeitung des Zentralen Nervensystems: Ein gesundes Individuum kann seine Aufmerksamkeit durch präattentive Ausblendung weniger wichtiger Reize auch in einer reizüberflutenden Umgebung auf das Wesentliche konzentrieren [15]. Die Präpulsinhibition entspricht also etwa einer Filterfunktion des Gehirns.

Sie ermöglicht dem Organismus Mechanismen, die Masse an sensorischen Stimuli und Informationen zu filtern, was als *sensorimotor gating* bezeichnet wird. Die sensorischen Einflüsse auf das Gehirn werden also von hemmenden Prozessen reguliert, was eine ungestörte Informationsverarbeitung gewährleistet (*protecting of processing*) [15].

Die Untersuchung der Präpulsinhibition stellt eine operationalisierte Methode dar, um die Funktion eines Wahrnehmungsfilters auf basaler, unbewusster Ebene der frühen Stimulusverarbeitung zu analysieren und die präattentive Informationsverarbeitung zu erfassen [15].

Präpulsinhibition und die oben beschriebenen Habituationsprozesse gewährleisten also scheinbar durch Regulation des sensorischen Inputs und Filtern störender Stimuli eine selektive und somit effiziente Verarbeitung relevanter Informationen und schützen so vor Überladung mit sensorischen Reizen. Nach Geyer und Braff scheint die Funktion der PPI nicht nur darin zu liegen, externe Stimuli zu hemmen, sondern auch interne Reize, wie Gedanken und Impulse, zu unterdrücken [15]. Dieser Hypothese folgend, wird verständlich, dass die Analyse der Präpulsinhibition auf psychiatrischem Fachgebiet auf großes Interesse stößt.

Auch wenn Habituation und Präpulsinhibition unterschiedliche Prozesse des Zentralen Nervensystems darstellen, scheinen auf neuroanatomischer Ebene die gleichen Strukturen in der Regulation involviert zu sein. Die Habituation scheint überwiegend von der Intensität und Frequenz der Stimuli abhängig zu sein und auf der Ebene von Interneuronen des Hirnstamms abzulaufen [50], [76], [96].

Inwiefern sich Habituation und Präpulsinhibition gegenseitig beeinflussen, wurde häufig untersucht. Tierexperimentell und, von Blumenthal belegt, auch beim menschlichen *startle reflex* zeigte sich durch wiederholte Präsentation von Präpuls kein Einfluss auf die Präpulsinhibition. Das heißt, die repetitive Darbietung von Präpuls führt scheinbar nicht zur Habituation [8].

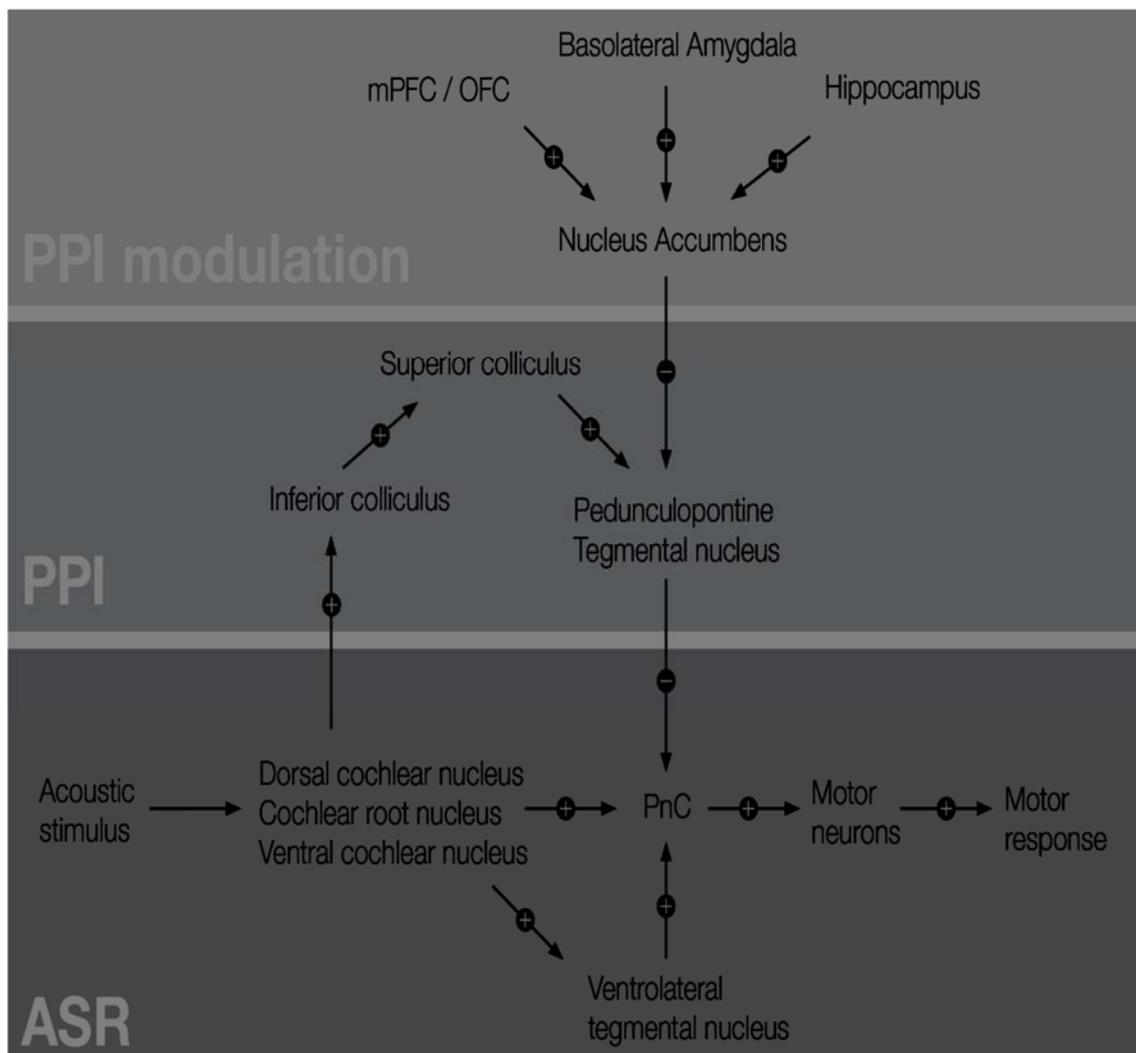
1.2.2 Neuroanatomie der Präpulsinhibition

Auf neuroanatomischer Ebene verläuft die Reflexverschaltung der PPI über die Erregung des Nucleus cochlearis und des Nucleus reticularis pontis. Diese durch den Präpuls bedingte Aktivierung induziert die Erregung des pontinen Tegmentums, welches hemmende Einflüsse auf den Nucleus reticularis pontis hat und damit wiederum hemmend in die Verarbeitung des anschließend auftretenden *startle stimulus* eingreift [31], [67].

Die hemmenden Einflüsse des Präpuls im Hirnstamm können von dem Zusammenspiel verschiedener Kreisläufe des zentralen Nervensystems reguliert werden: zum einen von den kortiko-striato-pallido-pontinen Strukturen und zum anderen von den damit verwandten kortiko-striato-pallido-thalamischen Regelkreisen [120], [118], [78]. Das bedeutet, dass die Präpulsinhibition die Aktivität der sensorischen Reizverarbeitung, die von neuronalen Regelkreisen des Vorderhirns reguliert wird, widerspiegelt [31].

Es lässt sich also sagen, dass die Sichtbarmachung einer Schreckreaktion mittels Elektromyogramm und die Untersuchung der Präpulsinhibition ein Korrelat der neuronalen Reizverarbeitung des zentralen Nervensystems darstellt.

1.2.3 Abbildung Neuroanatomie des Schreckreflexes und der Präpulsinhibition



Die neuroanatomischen Substrate von PPI wurden bislang in diversen Studien sowohl an Menschen als auch an Tieren ausführlich untersucht [118], [10], [71]. Hierbei standen bislang vor allem die verschiedenen regulatorischen Einflüsse von Hirnstamm und Mesencephalon (Mittelhirn) auf die Reaktion eines Säugetiers auf einen Schreck-Stimulus im Fokus [39].

Die kognitive Antwort eines Individuums auf einen Schreck-Stimulus wird augenscheinlich von einem komplexen neuronalen Netzwerk moduliert. Dieses zieht sich von Kerngebieten des Hirnstammes über den Thalamus bis hin zu übergeordneten kortikalen Gebieten [71], [39], [106], [26], [91].

Zu den übergeordneten regulierenden Strukturen zählen neben dem Hippocampus auch der mediale präfrontale Kortex sowie die basolaterale Amygdala. Diese aktivieren mittels Glutamat den Nucleus accumbens, welcher GABAerg hemmend auf das Pallidum internum einwirkt. So fällt die inhibierende GABAerg vermittelte Wirkung des Pallidum internum auf das Tegmentum pontis weg, was zu einer Aktivierung von eben diesem führt

und damit über cholinerge Efferenzen zu einer Hemmung der über die Formatio reticularis vermittelten Präpulsinhibition führt.

Zur Identifikation der beteiligten Hirnstrukturen und Transmittersysteme waren bislang vor allem tierexperimentelle Studien an Ratten notwendig. Hierbei und in weiteren pharmakologischen Studien konnte herausgestellt werden, welche verschiedenen Transmittersysteme regulierend und modulierend den Regelkreis der PPI beeinflussen. Hierzu zählen das dopaminerge, das serotonerge, cholinerge, GABAerge und das glutamaterge System [41].

Das dopaminerge System spielt hier eine wesentliche Rolle: Zum einen ist das Dopamin von entscheidender Bedeutung bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise der Schizophrenie, zum anderen ist es der Transmitter in der PPI-Forschung, der tierexperimentell am besten untersucht ist.

Über glutamaterge Efferenzen wird nicht nur der Nucleus accumbens, der eine zentrale Rolle im mesolimbischen System und auch bei der Entstehung von Suchterkrankungen spielt, sondern auch das ventrale Tegmentum von übergeordneten kortikalen Strukturen eingebunden. Dieses wiederum beeinflusst über aufsteigende dopaminerge Bahnen seinerseits den Nucleus accumbens. Bei einer hier vorliegenden erhöhten dopaminergen Transmission kommt es zu einer Inhibierung des Nucleus accumbens über den D2-Rezeptor und daraus resultierend zu einer Unterbrechung der nachgeschalteten, absteigenden Regulationskette, also einer geringeren Präpulsinhibition. Dies zeigt sich in pharmakologischen Studien mit direkten Dopaminagonisten wie Apomorphin [116], [87], [55] ebenso wie mit indirekten Dopaminagonisten wie dem D-Amphetamin [87], [62], [129], welche zu einer Verminderung der Präpulsinhibition führen. Diese Verminderung ist bei der Gabe von Dopaminrezeptorantagonisten reversibel [87], [119], [117], [122].

Bei psychiatrische Erkrankungen, insbesondere den Suchterkrankungen, besteht auch deswegen ein erhöhtes Interesse am Dopamin als Transmitter, da dopaminerge Bahnen, die von der Area ventralis tegmentalis unter anderem zur „Shell“-Region des Nucleus accumbens projizieren, an der Vermittlung von positiver Verstärkung beteiligt sind. In der „Shell“-Region des Nucleus accumbens führen Belohnungsreize wie Nahrungsaufnahme, sexuelle Aktivität, aber auch der Konsum psychotroper Substanzen, wie Alkohol, zu einer Erhöhung der Dopaminfreisetzung [33].

Das Dopamin selbst ist nicht in der Lage, subjektive Empfindungen wie Euphorie oder Freude zu vermitteln, aber seine *gating*-Funktion für verstärkende Reize signalisiert dem Gehirn die Relevanz der auf den Organismus eintreffenden Reize [33], [112].

Dass Empfindungen wie Freude oder Begeisterung, aber auch Rausch wahrgenommen werden können, wird im Gehirn durch die Endorphine, körpereigene Opiodpeptide, vermittelt. Diese werden vor allem in der Hypophyse und im Hypothalamus produziert und binden an G-Protein gekoppelte Opiodrezeptoren, welche im zentralen Nervensystem, aber auch in vielen anderen Geweben vorkommen [40]. Endorphine sind an der Regelung des Motivations- und Belohnungssystem beteiligt [40]. Da bei dem Konsum von Alkohol neben den angeführten Mechanismen über Dopamin ebenfalls Endorphine ausgeschüttet werden, ist dies ein zentraler Punkt in der Entstehung von Abhängigkeit [108].

Eine Verminderung der Präpulsinhibition zeigte sich auch bei cholinergischer Aktivierung muskarinergischer Rezeptoren [25], wohingegen eine Stimulation der nikotinergen Rezeptoren zu einer Zunahme der PPI führte [2]. In einer klinischen Studie von Cadenhead wurde deutlich, dass auch Zigarettenkonsum im Mittel zwar zu einer Zunahme der PPI führt, allerdings auch zu einer Abnahme der Startle-Reaktivität. Das bedeutet, dass es bei Präsentation eines Schreck-Stimulus ohne Präpuls zu einer verminderten Amplitude im EMG des Musculus orbicularis oculi unter Zigaretten-Einfluss kommt [24]. Durch eine Stimulation des mesokortikalen Dopamin-stoffwechsels bedingt durch starken Zigarettenkonsum [98], [95] nimmt die Präpulsinhibition jedoch ab [58].

Weiter zeigte sich eine Veränderung der PPI durch verschiedene andere Substanzen: So reduzierte beispielsweise die Infusion von Serotoninagonisten im Tiermodell die Präpulsinhibition, was wiederum durch die vorherige Gabe von Serotoninantagonisten verhindert wurde [65], [103], [110], [89].

Bei Gabe von NMDA- Antagonisten wie Ketamin zeigte sich in Studien eine deutliche Abnahme der Präpulsinhibition [63]. Allerdings scheinen unterschiedliche Dosen dieser Substanzen die PPI gegensätzlich zu beeinflussen, denn neuere Studien zeigten gegensätzliche Ergebnisse [35], [1].

1.2.4 Einflüsse von demographischen Faktoren auf die PPI

Eine Studie von Ludwig et al. von 2003 zu den Effekten von Alter und Geschlecht auf die Modulation des Schreckreflexes untersuchte insgesamt 55 Menschen (27 Männer, 28 Frauen) zwischen 20 und 60 Jahren. Hier wurden Probanden ohne persönliche oder familiäre Dispositionen auf psychiatrische Erkrankungen, Substanzenmissbrauch oder Schwierigkeiten mit dem Gehör ausgewählt. Es fanden sich keine Unterschiede in der PPI bei den verschiedenen Altersgruppen. Allerdings zeigte sich ein insgesamt stärkeres

Erschrecken bei jüngeren Probanden.

Auch ein Einfluss des Geschlechts auf die PPI konnte in der genannten Arbeit nicht nachgewiesen werden [81].

1.3 Präpulsinhibition bei psychiatrischen Erkrankungen

Bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen konnten bislang Defizite in der Präpulsinhibition festgestellt werden. Diese Erkrankungen umfassen vor allem solche, bei denen eine Dysfunktion der Substrate, die auch die Präpulsinhibition regulieren, bekannt sind [10].

1.3.1 Präpulsinhibition bei Schizophrenie

Eine verminderte Fähigkeit zur Präpulsinhibition wurde beispielsweise vor allem bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis beobachtet [10], [19], [18], [20], [12], [73], [72], [126]. Gestörte Aufmerksamkeitsprozesse sind schon lange bekannt als ein entscheidendes Symptom schizophrener Psychosen [7]. Bei Patienten mit Schizophrenie kann die verminderte Präpulsinhibition als neurophysiologisches Korrelat des gestörten „sensorimotor gating“ betrachtet werden, also der mangelnden Fähigkeit, sensorisches Input ausreichend zu filtern und zwischen Irrelevanz und Relevanz zu unterscheiden, was sich klinisch in der erhöhten Ablenkbarkeit schizophrener Patienten zeigt. Die fehlende präattentive Selektion sensorischer Reize dadurch, dass die Filterfunktion des Zentralen Nervensystems ausfällt, kann zu einer Überbelastung mit irrelevanten Stimuli führen und in einer kognitiven Desorganisiertheit resultieren. Typische klinische Symptome wie formale Denkstörungen scheinen auf dieser Störung der Filterfunktion zu basieren [125], [90], [46], [18].

Außerdem zeigt sich ein PPI-Defizit bei den nicht-medikamentös behandelten, nicht-psychotischen schizotypischen Patienten[23].

1.3.2 Präpulsinhibition bei Depression und unter antidepressiver Medikation

In einer Untersuchung an Patienten mit unipolarer Depression von 2003 fanden sich keine Defizite in der PPI. Auch in der Habituation zeigten sich keine Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit unipolarer Depression[82].

Ein Vergleich zwischen Patienten unter antidepressiver Medikation und solchen ohne genannte Medikamente erbrachte ebenfalls keine Unterschiede in der PPI [82]. Auch eine Tierstudie aus dem Jahre 1997 hatte schon aufgezeigt, dass durch Einnahme von

Antidepressiva die PPI nicht beeinflusst wird [88].

1.3.3 Präpulsinhibition bei anderen Erkrankungen

Des Weiteren finden sich Defizite in der Präpulsinhibition bei Patienten mit Zwangsstörungen (*obsessive compulsive disorder, OCD*) [115]. Auch bei Patienten mit Chorea Huntington (*Huntington's disease, HD*) konnten Störungen der PPI festgestellt werden [121]. Ebenso bei Patienten mit nächtlichem Einnässen (*nocturnal enuresis*) und Erkrankungen aus dem Formenkreis der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivität-Syndrome (*attention deficit disorder*) fand man Veränderungen in der Präpulsinhibition [92].

Weiter konnten bei Erkrankungen wie dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (*Tourette's Syndrome*) [27], Blepharospasmus [45], nicht-Epilepsie-bedingten Krampfanfällen [99] und eventuell auch bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (*post-traumatic stress disorder, PTSD*) [49] Beeinträchtigungen in der Fähigkeit zur Präpulsinhibition beobachtet werden.

Prägnant ist, dass den Patienten bei diesen verschiedenen Erkrankungen mit den unterschiedlichsten psychiatrischen Symptomen ein Verlust in der sensorischen, motorischen oder kognitiven Reizverarbeitung gemeinsam ist und dass in einigen dieser Krankheiten Anomalien im kortiko-striato-pallido-pontinen Regelkreis bekannt sind; dieser Regelkreis wiederum moduliert unter anderem, wie oben angeführt, die Präpulsinhibition [17].

PPI-Defizite sind demnach nicht auf eine bestimmte Psychopathologie beschränkt, sondern fügen sich ein in ein Gesamtbild von kortiko-striato-pallido-pontinen (CSPP) und kortiko-striato-pallido-thalamischen (CSPT) Dysfunktionen verschiedenster Krankheiten [17].

1.3.4 Präpulsinhibition bei Alkoholabhängigkeit

1.3.4.1 Allgemeine Informationen zur Alkoholabhängigkeit

Eine weitere bedeutsame psychiatrische Erkrankungsgruppe sind die stoffgebundenen Abhängigkeiten. Zu den am weitesten verbreiteten psychotropen Substanzen gehört Alkohol. In Deutschland sind circa 2 Millionen Menschen alkoholabhängig (Bundesamt für Statistik). Man schätzt, dass Alkohol weltweit für 3,2% aller Todesfälle verantwortlich ist [40].

Nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) gilt ein Patient als alkoholabhängig, wenn mindestens drei der folgenden sechs Kriterien über 12 Monate auftreten [32]:

- starkes Verlangen oder Zwang, Alkohol zu konsumieren
- verminderte Kontrollfähigkeit in Bezug auf Menge, Beginn oder Ende des Konsums
- körperliche Entzugserscheinungen bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
- Toleranzentwicklung gegenüber der Alkoholwirkung
- Einengung auf das Alkoholtrinken und dadurch bedingtes Vernachlässigen des Soziallebens
- anhaltender Alkoholkonsum trotz eindeutiger schlechter Folgen (sozial, psychisch und physisch)

Auf Grund der Häufigkeit dieser Erkrankung und der zentralnervösen Veränderungen bei diesen Patienten erscheint es interessant, die Auswirkungen von Alkoholabhängigkeit auf die Präpulsinhibition zu untersuchen.

Spätestens nach Etablierung einer Alkoholabhängigkeit, also bei Erfüllung der o.g. Kriterien, geht man von einer neurologisch determinierten Erkrankung aus. Diese verläuft chronisch rezidivierend und ist äußerst schwierig therapeutisch zu beeinflussen.

Auf kognitiver Ebene vermutet man Störungen der Inhibition, die Rückfälle mit erklären können. Zudem scheint, auch bedingt durch positive Verstärkungsprozesse im mesolimbischen System, ein spezifisches Alkoholgedächtnis zu existieren, was das Auftreten von Rückfällen auch nach langjähriger Abstinenz erklären könnte [113].

Ob auch ein partiell automatisiertes Inhibitionsphänomen wie Präpulsinhibition bei Alkoholabhängigkeit beeinträchtigt ist, gilt es im Rahmen dieser Arbeit zu analysieren. Dies liegt auch deswegen nahe, da bei Alkoholabhängigkeit eine Störung des Belohnungssystems mit dem Nucleus accumbens als Korrelatstruktur zu unterstellen ist. Wie oben angeführt spielt der Nucleus accumbens eine zentrale Rolle im Belohnungssystem des Gehirns und damit bei der Entstehung von Suchterkrankungen. Entsprechend der vorherigen Erläuterungen ist der Nucleus accumbens auch in die Prozessierung der Präpulsinhibition eingebunden. Veränderungen in der sensorischen Reizverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit sind schon Gegenstand verschiedener Studien gewesen, die Ergebnisse hier werden in 1.3.4.2 aufgeführt.

1.3.4.2 Bisherige Forschungsergebnisse zur sensorischen Reizverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit

Es ist bekannt, dass Patienten, die sich im Alkoholentzug befinden, anfälliger sind für Krampfanfälle und ein anschließend auftretendes Delirium tremens, wenn schon Alkoholentzüge vorangegangen sind [4], [14], [21], [77]. Als Grund hierfür wird eine durch wiederholten Alkoholmissbrauch verursachte Sensibilisierung des Gehirns angenommen [6], [34].

Auch eine Arbeit von Krystal und seiner Arbeitsgruppe 1997 zeigte, dass die Anzahl der Episoden von Alkoholmissbrauch ein wichtiger Faktor für die Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit sind; erhöhte neuronale Erregbarkeit wird hier verstanden als eine erhöhte Schreckreaktion auf einen akustischen Reiz [68].

Allerdings bleibt unklar, ob die erhöhte Schreckamplitude des *startle reflexes* bei Alkoholabhängigkeit auf eine erhöhte Prädisposition für Alkoholabhängigkeit hinweist (*trait marker*) oder einen Indikator für einen nicht sehr ausgeprägten (subakuten) Alkoholmissbrauch (*state marker*) darstellt oder aber die zunehmende Neurotoxizität assoziiert ist mit exzessivem Alkoholgenuss oder früheren Entgiftungen (*residual marker*) [68].

In einer Studie von Schellekens et al. 2012 konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Erkrankung (*early-onset alcohol dependence*) zu einer erhöhten Schreckreaktion auf einen akustischen Schreckreiz führt [107]. Allerdings konnte ein Unterschied in der Präpulsinhibition zwischen *early-onset* (Beginn der Erkrankung vor dem 25. Lebensjahr), *late-onset* und gesunden Vergleichsprobanden hier nicht nachgewiesen werden [107]. Der erhöhte *startle reflex* in der Gruppe der *early-onset* Alkoholabhängigen scheint also auch hier eher ein Zeichen von Übererregung zu sein als von einem Defizit der sensorischen Reizverarbeitung zu zeugen [107].

Auch vorher wurden schon Untersuchungen zum Thema Schreckreflexe bei Alkoholabhängigkeit durchgeführt. Auch hier fand sich eine verstärkte Antwort auf einen akustischen Schreckreiz [64], [68].

1.4 Fragestellung und Ziele

In der vorliegenden Arbeit sollen Unterschiede in der Reizverarbeitung und der Präpulsinhibition bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht werden.

Hierbei werden verschiedene Faktoren beobachtet:

- 1) Gibt es einen generellen Unterschied in der Präpulsinhibition zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunden Normalprobanden? An dieser Stelle wird auch die Schreckamplitude der genannten Gruppen verglichen. Es soll untersucht werden, ob Patienten mit Alkoholabhängigkeit stärker erschrecken bzw. eine höhere Schreckamplitude erreichen als gesunde Probanden.
- 2) Welchen Einfluss hat der Zeitraum zwischen Präpuls und Schreck-Stimulus? Zur Untersuchung dieses Faktors werden in der vorliegenden Arbeit verschiedene PPI-Bedingungen generiert (Interstimulus-Intervalle) und die daraus resultierende Inhibition bzw. Schreckamplitude zwischen erkrankten und gesunden Probanden verglichen.
- 3) Dass das Alter zu Beginn der Alkoholabhängigkeit eine entscheidende Rolle spielt, wird deutlich, wenn die zusätzlichen Komorbiditäten bei *early-onset* Alkoholabhängigen (Beginn der Alkoholabhängigkeit vor dem 25. Lebensjahr) betrachtet werden: frühzeitige Alkoholabhängigkeit ist assoziiert mit höherer Erbllichkeit von Alkoholismus, impulsiven Persönlichkeitseigenschaften und einem höheren Schweregrad der Alkoholabhängigkeit [124], [22], [28], [29], [79], [97]. Zeigt sich in der hier untersuchten Stichprobe ein Unterschied in der Präpulsinhibition oder der Schreckamplitude zwischen *early-onset* Alkoholabhängigkeits-Erkrankten und *late-onset* Erkrankten? Ein Vergleich der PPI/ Schreckamplitude zwischen Normalprobanden und den *early-onset* Alkoholabhängigkeits-Erkrankten wird in der vorliegenden Arbeit ebenfalls dargestellt.

Der Einfluss weiterer Faktoren wie Geschlecht, Dauer der Abhängigkeit, Menge an täglich konsumiertem Alkohol und Nikotinkonsum werden in der vorliegenden Arbeit ebenso dargestellt:

- 4) Finden sich bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die kürzer als 10 Jahre alkoholabhängig sind, deutlich andere Werte in PPI oder Schreckamplitude im Vergleich zu denjenigen, deren Abhängigkeitserkrankung länger als 10 Jahre andauert?

- 5) Unterscheidet sich die Präpulsinhibition von weiblichen/ männlichen Patienten mit Alkoholabhängigkeit von weiblichen/ männlichen Normalprobanden? Liegt ein signifikanter Geschlechterunterschied in der Schreckamplitude vor?
- 6) Welchen Einfluss hat die täglich konsumierte Menge an Alkohol auf die sensorische Reizverarbeitung? Unterscheiden sich die PPI-Werte und die Schreckamplitude von Probanden, die mehr als 10 Gläser Alkohol am Tag trinken, signifikant von denjenigen, die weniger als 10 Gläsern trinken?
- 7) Spielt Nikotinkonsum eine Rolle? Wird die Präpulsinhibition vom Zigarettenrauchen beeinflusst? Bieten Probanden, die regelmäßig rauchen, signifikant andere Werte in der Schreckamplitude im Vergleich zu Nichtrauchern?

In der vorliegenden Arbeit werden zur Untersuchung der genannten Hypothese die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude von einer Stichprobe von Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit einer nicht-psychiatrischen Kontrollgruppe verglichen.

2. Methodik

2.1 Probanden

2.1.1 Patienten mit Alkoholabhängigkeit

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 19 Patienten, die die Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), also mindestens drei oder mehr der Kriterien starker Wunsch oder Zwang, Kontrollverlust, Abstinenzverlust, Toleranzbildung, Entzugssyndrom und Rückzug aus dem Sozialleben erfüllen, einbezogen.

Die Rekrutierung erfolgte in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln sowohl von den geschützten als auch den offenen Stationen über einen Zeitraum von 28 Monaten, nachdem die Ethikkommission der Uniklinik Köln die Studie bewilligt hatte. Unter den Alkoholabhängigen waren 13 Männer und 6 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 48.79 Jahre (SD 9.93). 6 der Alkoholabhängigen waren jünger als 25 Jahre bei Beginn der Abhängigkeit (so genannte *early-onset* Alkoholiker [107]). Abgesehen vom Alter bei Beginn der Abhängigkeit wurde außerdem die Dauer der Abhängigkeitserkrankung dokumentiert. 7 Patienten waren kürzer als 10 Jahre erkrankt, bei 11 Patienten dauerte die Erkrankung zum Zeitpunkt der Messung bereits länger als 10 Jahre an. Zur Feststellung, ob eine Depression, hier im Sinne einer depressiven Symptomatik, vorlag, wurde das Beck-Depression-Inventar II (BDI-II) durchgeführt. Hier erreichten 10 Patienten einen Wert > 14 . Eine genaue Erläuterung zum BDI-II findet sich unter 2.3.1.

Insgesamt waren unter den Alkoholabhängigen 14 Raucher, bei 5 von diesen lag die Inhalation der letzten Zigarette weniger als 30 Minuten vor der Messung. Andere psychotrope Substanzen nahm keiner der Abhängigen zu sich. Eine weitere Variable, die notiert wurde, waren Medikamente, die die Patienten zum Zeitpunkt der Messung einnahmen. Allerdings wurde dies nur bei 11 der Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht. Von diesen 11 nahm nur 1 Patient keine Medikamente ein. Von den übrigen 10 nahmen 4 ausschließlich Antidepressiva ein. Weitere 5 nahmen Antidepressiva und andere Medikamente wie Blutdrucksenker, Magensäureblocker oder Vitaminpräparate ein. Ein Patient nahm nur Blutdrucksenker ein. Antidepressiva werden während des Alkoholentzuges vor allem zur Behandlung der depressiven Begleitsymptomatik eingesetzt. Zu Medikamenten dieser Substanzgruppe, die bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit eingesetzt wurden, zählen die klassischen Tri- und Tetrazyklischen

Antidepressiva wie Doxepin, Opipramol und Mirtazapin. Außerdem wurden Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wie Citalopram und die Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) wie Venlafloxin verwendet. Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Patienten, die unter dem Einfluss von Benzodiazepinen standen, da diese die Aufmerksamkeit und die Reaktion auf einen Schreckstimulus vermindern [105]. Zudem wurde als Zeitspanne der Abstinenz 24 Stunden als Minimum festgelegt. 7 Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung weniger als eine Woche abstinent.

Ausgeschlossen wurden außerdem Alkoholabhängige mit einer psychiatrischen Störung wie einer Schizophrenie als Komorbidität, da bei den Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis Defizite in der Präpulsinhibition bekannt sind [18], [19].

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig, den Patienten wurde das Vorgehen genau erläutert. Ein Abbrechen war jederzeit möglich.

Zur besseren Übersicht sind die Ein- und Ausschlusskriterien im Folgenden noch einmal aufgeführt:

Einschlusskriterien:

- Alter über 18 Jahre
- die diagnostischen Kriterien für Alkoholabhängigkeit erfüllend (nach ICD-10)
- Abstinenz >24 Stunden
- eigenständig unterschriebene Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Schwerhörigkeit
- Einnahme von Benzodiazepinen
- gleichzeitiger Missbrauch anderer psychotroper Substanzen
- Schizophrenie oder psychotische Störung als Komorbidität
- Ablehnung durch Probanden

2.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollprobanden wurden insgesamt 18 gesunde Normalprobanden ausgewählt. Hier wurde insbesondere darauf geachtet, dass kein pathologischer Konsum von psychotropen Substanzen vorlag. Rekrutiert wurden die Normalprobanden vor allem aus dem Personal der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Köln. Das

Durchschnittsalter lag in der Kontrollgruppe bei 44.72 (SD 12.72). In der Gruppe waren 10 Männer und 8 Frauen. Raucher fanden sich in der Kontrollgruppe nicht, eine Medikamenteneinnahme fand hier ebenfalls nicht statt. Auch die Kontrollgruppe wurde gebeten, den BDI-II auszufüllen. Von den 18 Normalprobanden füllten nur N=11 den genannten parametrischen Test aus.

Einschlusskriterien:

- Alter über 18 Jahre
- physische und psychische Gesundheit
- eigenständig unterschriebene Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Einnahme psychotroper Substanzen in den letzten 24 Stunden
- Schwerhörigkeit
- Ablehnung

2.1.3 Tabelle Demographische Daten

	Patienten Abhängigkeit (N=19)	mit Normalprobanden (N=18)
Alter (Jahre)	48.79 (9.93)	44.72 (12.72)
Geschlecht		
Männer	12	10
Frauen	7	8
BDI – II	17.58 (11.73)	2.45 (3.75)
Nikotinabusus		
Ja	14	-
Nein	5	18
Dauer der Abhängigkeit		
< 10	7	-
> 10	12	-
Beginn der Abhängigkeit		
early onset	6	-
late onset	13	-

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

2.2 Vorgehen

Nach Absetzen der Benzodiazepine, welche in der Frühphase des Entzuges häufig zur Behandlung von Entzugssymptomen und zur Prophylaxe eines Delirs sowie epileptischen Anfällen (Alkoholentzugsanfälle) eingesetzt werden, erfolgte zunächst die Befragung zur freiwilligen Teilnahme an der genannten Studie. Den Patienten wurde erläutert, dass für sie weder Vor- noch Nachteile entstehen würden. Anschließend erfolgte die Einwilligungserklärung über die anonymisierte Datenerhebung und Datenverwertung und die Aushändigung von einem psychologischen Testverfahren (BDI II). Daraufhin wurden Zusatzinformationen erfragt, wie beispielsweise das Alter bei Beginn der Abhängigkeit, Komorbiditäten und Medikamenten-Einnahme zum Zeitpunkt der Messung.

Nachfolgend wurde die Messung zur Präpulsinhibition durchgeführt. Diese fand in einem Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln statt. Hier konnte sichergestellt werden, dass es nicht zu Störungen während der laufenden Messungen kam. Die Messung an sich dauerte circa 20 Minuten.

Das Vorgehen bei den Gesunden war gleich. Auch diese wurden zunächst aufgeklärt, willigten in die Datenerhebung ein und erhielten dieselben psychologischen Testverfahren.

Das BDI-II wurde ohne Zeitdruck nach der Messung von den Patienten und Gesunden in ruhiger Atmosphäre ausgefüllt.

2.3 Psychologisches Testverfahren

2.3.1 BDI-II

Das Beck-Depression-Inventar II entspricht einem Selbstbeurteilungsinstrument, anhand dessen die Schwere depressiver Beschwerden zum Zeitpunkt der Testdurchführung erfasst werden können [69]. Mit dem BDI-II wird kein Zeitkriterium erfasst, es werden nur die vorangegangenen zwei Wochen durch den Ausfüllenden beurteilt. Das BDI-II kann ab dem 13. Lebensjahr angewandt werden und umfasst 21 Items mit Themen aus klinischen Symptombereichen einer Depression wie zum Beispiel Traurigkeit, Pessimismus, Schuldgefühle, Suizidalität, Wertlosigkeit oder Appetitverlust. Das heißt, das BDI-II wurde nach Kriterien für eine Depression der DSM IV entwickelt [3]. Es gibt keine zeitliche Begrenzung zur Durchführung der Tests, die durchschnittliche Bearbeitungsdauer liegt bei 5-10 Minuten. Jedes Item wird auf einer 4-Punkte-Skala mit

aufsteigender Schwere bewertet. Bei der Auswertung werden die angekreuzten Aussagen mit jeweils der höchsten Ziffer addiert. Anschließend erfolgt die Auswertung anhand einer Skala. Objektivität in den Bereichen Durchführung, Auswertung und Interpretation ist durch die standardisierte Vorgabe und Anweisung zur Bestimmung und Interpretation des Summenwertes gegeben. Unter 13 Punkten entspricht keiner Depression bzw. klinischer Unauffälligkeit oder Remission. Bei 14 bis 19 Punkten spricht man von einem leichten depressiven Syndrom, bei 20-29 von einem mittelgradigen depressiven Syndrom. 30 oder mehr als 30 Punkte weisen auf ein schweres depressives Syndrom hin.

Das BDI II weist in klinischen und nicht-klinischen Studien gute psychometrische Kennwerte auf, die psychometrischen Gütekriterien wie Validität, Objektivität und Reliabilität sind erfüllt. Die Inhaltsvalidität ist durch Anlehnung der Items an die Kriterien von DSM IV gegeben, auch die Retestreliabilität ist gegeben. Daher kann das BDI II zur Erfassung der selbstbeurteilten Schwere einer Depression angewendet werden [69].

2.4 Messung der Präpulsinhibition

Die Messung selbst wurde nach den Guidelines für die Messung des menschlichen Schreckreflexes nach Therry D. Blumenthal konzipiert [9]. Anhand eines Elektromyogramms über dem Musculus orbicularis oculi rechts wurde der Schreckreflex erfasst. Die Schreckreaktion selbst wurde mittels eines akustischen Reizes ausgelöst.

2.4.1 Vorbereitung

Zunächst erfolgte die Reinigung der Haut des Probanden um das rechte Auge über dem Musculus orbicularis oculi und über dem Os mastoideum rechts mit alkoholischem Antiseptikum (Sterilium®). So sollte der natürliche Fettfilm der Haut verringert werden und etwaige Rückstände von Cremes, Make-up oder toten Hautschüppchen entfernt werden. Hierbei wurde dem Probanden empfohlen, das rechte Auge zu schließen, um eine Irritation zu vermeiden. Anschließend wurden die Elektroden vorbereitet. Hierzu wurde jeweils ein doppelseitig klebender Aufkleber aufgebracht. Danach erfolgte die Applikation von einem Elektroden-Gel (signa gel®, highly conductive multi-purpose electrolyte der Firma Parker Laboratories, INC). Eine Elektrode wurde dann direkt unter das rechte untere Augenlid geklebt. Die andere Elektrode wurde 1-2 cm lateral hiervon aufgebracht. Die Anbringung der dritten Elektrode, der Neutral-Elektrode, erfolgte über dem Os mastoideum rechts. Zunächst erfolgte dann eine Test-Ableitung des EMGs ohne Kopfhörer. Hierzu wurde das EMG abgeleitet, der Proband aufgefordert, mehrfach zu

blinzeln, und je nach Aufzeichnung eine Korrektur der Elektroden vorgenommen.

2.4.1.1 EMG

Mit dem Elektromyogramm (EMG) besteht die Möglichkeit, die Funktion eines Muskels durch Analyse der vom Muskel ableitbaren elektrischen Potentiale zu untersuchen. Hierbei werden Summenaktionspotentiale von Skelettmuskelfasern registriert [66]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode des Oberflächen-EMGs genutzt, das heißt, es wurden Potentialänderungen auf der Haut gemessen.

Hierfür wurden so genannte Miniaturelektroden (Napfelektroden) mit einem Durchmesser von 0,25 cm verwendet. Der Hauptfrequenzbereich eines Oberflächen-EMGs liegt zwischen 10 und 250 Hz, die Amplitude, die hierbei aufgezeichnet wird, zwischen 1 μ V und 1 mV, was den Einsatz eines Verstärkers nötig macht.

In der vorliegenden Arbeit wurde das in 2.4.4 beschriebene SR-HLAB der Firma San Diego Instruments genutzt. Dieses hat einen integrierten Verstärker, welcher eine Aufzeichnung des EMGs möglich machte.

2.4.2 Durchführung

Der Proband wurde nun gebeten, ruhig sitzen zu bleiben, die Augen geöffnet zu halten und entspannt geradeaus zu schauen. Direkt in Blickrichtung der Probanden befand sich ein Fenster mit Sicht auf eine Grünfläche, diese sollte im Idealfall anvisiert werden.

Die Reaktionen selbst wurden mittels SR-HLAB (*startle-system* der Firma San Diego Instruments, San Diego, CA, USA) generiert und aufgenommen. Hierzu wurden dem Probanden Kopfhörer aufgesetzt und die Testsession gestartet. Während der gesamten Messung war je ein Mitarbeiter der Arbeitsgruppe bei dem jeweiligen Probanden. Die Messung konnte jederzeit abgebrochen werden. Nach Ablauf der Messung wurden dem Probanden die Kopfhörer abgenommen und die Elektroden vorsichtig entfernt.

2.4.3 PPI-Paradigma

Das PPI-Paradigma, welches in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, umfasste insgesamt 60 *trials*. Die verschiedenen *trial*-Typen waren *pulse alone*, also der Schreck-Reiz allein, *prepulse alone*, das heißt nur der Präpuls ohne schreckauslösenden Reiz, sowie Interstimulus-Intervalle (ISI) von 60 ms, 120 ms und 200 ms. Hier lag also jeweils der Präpuls 60 ms, 120 ms oder 200 ms vor dem schreckauslösenden Reiz. Die Intertrial-Intervalle lagen bei 10 s, 15 s, 20 s und 25 s. Während der gesamten Messung wurde der Proband einem Hintergrundrauschen (*background white noise*) von 70 dB (A) SPL

ausgesetzt. Der Schreck-Reiz wurde mit 110 dB (A) SPL appliziert, der Präpuls mit 80 dB (A) SPL. Vor dem ersten *pulse alone* erfolgte eine fünfminütige Akklimatisierungsphase, in der nur das Hintergrundrauschen zu hören war. Dann ertönte im ersten Block 5-mal nur der *pulse alone*. Der zweite Block umfasste 10-mal *pulse alone*, 10-mal *prepulse alone*, 10-mal *prepulse* und *pulse* mit einem ISI von 60 ms, dann von 120 ms und dann von 200 ms. Zum Abschluss schloss sich Block drei mit 5-mal *pulse alone* Stimuli an.

2.4.3.1 Tabelle PPI-Paradigma

Trial types	dB (A) SPL
	<i>Background white noise</i> 70 dB
<i>Pulse alone</i>	110 dB
<i>Prepulse alone</i>	80 dB
Interstimulus-Intervall	
60 ms	
120 ms	
200 ms	
Intertrial-Intervall	
10 Sek.	
15 Sek.	
20 Sek.	
25 Sek.	
Paradigma	
Block 1	5x <i>pulse alone</i>
Block 2	10x <i>pulse alone</i> , 10x <i>prepulse alone</i> , 10x ISI 60, 10x ISI 120, 10x ISI 200
Block 3	5x <i>pulse alone</i>

2.4.4 Testsystem

Zur Schreck-Reiz-Generierung und gleichzeitigen Aufzeichnung des Elektromyogramms wurde das SR-HLAB EMG-System der Firma San Diego Instruments („SDI systems“, San Diego, CA, USA) genutzt. San Diego Instruments stellt seit mehr als 30 Jahren Systeme zur neurowissenschaftlichen Verhaltensforschung an Menschen und Tieren zur Verfügung. Das SR-HLAB *startle response system* wurde zur Messung des Schreckreflexes bei Studien am Menschen entwickelt und liefert sowohl die Hard- als auch die Software zur Applikation der Pulse und gleichzeitigen Messung und Aufzeichnung des Elektromyogramms über dem Musculus orbicularis oculi. Das SR-

HLAB nutzt die Möglichkeiten des Windows-Betriebssystems, was die Weiterverarbeitung der erhobenen Daten vereinfachte.

2.5 Datenverarbeitung

Nach Erhebung des Elektromyogramms wurde die mittels SR-HLAB-Software entstandene Datei in ein Tab-separated-values-Format (.tsv) umgewandelt, welches dann in MATLAB® importiert werden konnte.

2.5.1 MATLAB®

MATLAB® leitet sich von Matrix Laboratory ab und ist eine Software des Unternehmens MathWorks zur Lösung mathematischer Probleme. MATLAB® ist eine höhere Programmiersprache, die zur Datenanalyse, Algorithmen-Entwicklung und Erstellung von Modellen und Anwendungen dient. Anwendung findet MATLAB® in vielen Industriezweigen und in der Wissenschaft zur Berechnung und Datenauswertung.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Unterstützung von Dr. Theo Gründler vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, Köln, eine MATLAB®-Toolbox angewendet, mit der die Datenanalyse, -Visualisierung und -Auswertung durchgeführt wurde.

2.5.2 Datenanalyse

Hierbei wurde wiederum nach den Guidelines für die Messung des menschlichen Schreckreflexes nach Therry D. Blumenthal vorgegangen [9].

Zunächst wurde die *baseline* festgelegt; das gelang, indem Ausschnitte des aufgezeichneten EMGs angesehen wurden, in denen keine Schreck-Pulse oder Präpulse appliziert wurden. Von diesen Arealen wurden dann Abschnitte ausgewählt, in denen auch keine spontanen Augenbewegungen oder Blinzeln vorkamen. So erhielt man die „Grundaktivität“ des Musculus orbicularis oculi ohne Bewegungen und Artefakte.

Nach den Guidelines von Therry D. Blumenthal wurde festgelegt, dass als Schreckreaktion ein *peak* gewertet werden konnte, der zwei Standardabweichungen über der *baseline* lag [9]. Außerdem wurde hiernach eine Latenzzeit bestimmt, in der die Reaktion – also das Schließen des Auges – auftreten musste. In der vorliegenden Arbeit wurde diese auf 20-150 ms festgelegt. Trat ein Blinzeln – entweder spontan oder als vorzeitige Schreckreaktion – davor auf, wurde der entsprechende *trial* ausgeschlossen. War in dem vorgesehenen Zeitfenster gar keine Reaktion zu bemerken, wurde der

entsprechende *trial* nur von der Magnituden-Analyse ausgeschlossen. Bei Reaktionen im Anschluss an das genannte Zeitfenster wurden diese in der Auswahl belassen, da für die Berechnung durch die MATLAB®-Toolbox nur das genannte Zeitfenster bedacht wurde. Nach Festlegen der *baseline* wurde nun jeder einzelne *trial* der oben angeführten Blocks (Block 2: 10-mal *pulse alone*, 10-mal ISI 60, 10-mal ISI 120 und 10-mal ISI 200) in der MATLAB®-toolbox angesehen und bewertet. Bei der *pulse alone*-Bewertung wurden jeweils die ersten beiden *trials* ausgeschlossen, da die Schreckreaktion hier bei allen Individuen als zu stark bewertet wurde. Zudem führte eine sehr starke Schreckreaktion in der Regel zu Artefakten.

Die nachfolgenden *trials* wurden nach oben angeführter Methode bewertet:

- Liegt die Reaktion in dem vorhergesehenen Zeitfenster?
- Ist die Amplitude höher als zwei Standardabweichungen über der *baseline*?
- Befinden sich vor dem vorhergesehenen Zeitfenster Reaktionen?

Nach diesem Vorgehen wurden alle aufgezeichneten *trials* einzeln angesehen und bewertet.

Ein Studienteilnehmer wurde als *non responder* gewertet, wenn insgesamt mehr als 50% der *trials* für ungültig erklärt wurden, das heißt pro *pulse alone* mit ISI 60, ISI 120 und ISI 200 mehr als 50% ausgeschlossen wurden.

Nach Ausschluss der *non responder* wurde mittels MATLAB® ein Datensatz errechnet, welcher dann in eine Excel-Tabelle importiert wurde. Insgesamt erhielt man für die Patienten-Gruppe und für die Kontrollgruppe zwei Datensätze, einmal die Werte aus allen enthaltenen *trials* und zum anderen die, bei denen die Magnituden ausgeschlossen wurden. Die Daten der Excel-Tabellen wurden dann in SPSS (SPSS® Statistics, Version 21 und Version 22) importiert und ausgewertet.

2.6 Statistische Auswertung

Nach Auswertung der Daten mittels MATLAB® nach oben angeführten Kriterien entstanden zwei Gruppen:

- Patienten mit Alkoholabhängigkeit N=19
- Normalprobanden N=18

Für die weiteren statistischen Berechnungen wurde ein *outlier* bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit ausgeschlossen, dieser zeigte negative Werte für die PPI (-74,18%). Dies wird verstanden als eine entweder durch den Präpuls oder zufällig verursachte

Verstärkung der Schreckreaktion.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS, Version 21 und 22. Zunächst wurde eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt. Hierbei wurden deskriptive statistische Werte wie Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane für die jeweiligen Gruppen ermittelt.

Dann erfolgten messwiederholte Varianzanalysen zur Verifizierung der Hypothesen.

Eine Varianzanalyse (engl.: ANOVA =Analysis of Variance) ist ein multivariantes Analyseverfahren, mit dessen Hilfe die Wirkung einer oder mehrerer unabhängiger Variablen (Faktoren) auf eine oder mehrere abhängige Variablen untersucht werden kann [38]. Mit der Varianzanalyse wird das Vorliegen signifikanter Mittelwertunterschiede zwischen zwei oder mehr Gruppen überprüft [38].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine messwiederholte ANOVA errechnet. Bei einer messwiederholten ANOVA ist ein Faktor (unabhängige Variable) messwiederholt, wenn er mehrfach gemessen, also erhoben wird [101].

Es gibt zwei Voraussetzungen für die messwiederholte ANOVA, die erfüllt sein müssen [52]:

- Die Messwerte müssen annähernd der Normalverteilung entsprechen.
- Sphärizität muss gegeben sein.

Sphärizität bedeutet, dass die Differenzen zwischen den Faktorstufen gleich sind [52]. Dies wird mit dem Mauchly-Test überprüft. Ist der Mauchly-Test signifikant, wurde die Sphärizitäts-Annahme verletzt [52].

Die Normalverteilung der Daten wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Der Shapiro-Wilk-Test ist ein Signifikanztest, mit dessen Hilfe auch trotz kleiner Stichproben mit hoher Teststärke berechnet werden kann, ob die Grundgesamtheit einer Stichprobe normalverteilt ist [84].

In der vorliegenden Arbeit waren die genannten Voraussetzungen gegeben, sodass die messwiederholte ANOVA angewendet werden konnte.

Als messwiederholter Faktor wurde jeweils die Präpulsinhibition bei den verschiedenen Interstimulus-Intervallen (60 ms, 120 ms und 200 ms) betrachtet.

Außerdem wurde die Schreckamplitude zwischen den beiden Gruppen verglichen. Hierzu wurde ein T-Test zur Analyse von Mittelwerten angewendet. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde hier der U-Test von Mann und Whitney (Mann-Whitney-U-Test) gerechnet. Hiermit werden genau wie beim T-Test zwei Stichproben dahingehend verglichen, ob sie sich in der Größe einzelner Messwerte signifikant unterscheiden [61].

In der statistischen Datenanalyse der vorliegenden Arbeit galten Werte bis zu einem

Signifikanzniveau von 5 % als signifikant ($p = .05$), Werte zwischen $p = .05$ und $p = .1$ wurden als Trend festgehalten. Das Konfidenzintervall wurde bei 95 % festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 BDI-II-Werte

3.1.1 Ergebnisse im BDI-II bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Insgesamt lag der Mittelwert des BDI-II in dieser Gruppe (N=19) bei 17.58 (SD 11.73). Der kleinste Wert des BDI-II war bei 0, der größte bei 40. Die Werte waren normalverteilt ($p = .369$).

3.1.2 Ergebnisse im BDI-II Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe füllten N= 11 Probanden das BDI-II aus. Hier errechnete sich ein Mittelwert von 2.45 mit einer Standardabweichung von 3.75. Der kleinste Wert betrug hier 0, der größte 11. Hier lag keine Normalverteilung vor ($p = .000$).

3.1.3 Vergleich BDI-II bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

Zum Vergleich der Ergebnisse im BDI-II zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den Normalprobanden wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser erbrachte einen signifikanten Unterschied ($U = 27.0$, $z = -3.37$, $p = .000$).

3.2 Vergleich Präpulsinhibition (Gesamt-PPI) zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

3.2.1 Verteilung der Daten

Eine Normalverteilung der Werte für die Präpulsinhibition (in %) wurde auch hier mit dem Shapiro-Wilk-Test in beiden Gruppen bestätigt (Patienten mit Alkoholabhängigkeit $p = .520$, Kontrollgruppe $p = .064$).

3.2.2 Gesamt-PPI Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Die mittlere Gesamt-Präpulsinhibition lag hier bei 54.73 % (SD 26.95 %), mit dem Minimum bei 5.18 % und Maximum bei 96.56 %.

3.2.3 Gesamt-PPI Normalprobanden

Für die Kontrollgruppe errechnete sich ein Mittelwert von 65.79 %. Die Standardabweichung lag bei 20.09 %. Der kleinste Wert war 17.55 %, der größte 89.88 %.

3.2.4 Gesamt-PPI im Vergleich

Zum Vergleich der Mittelwerte für die Gesamt-PPI zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamt-PPI zwischen den genannten Gruppen ($t(34) = 1.4$, $p = .172$ n.s.).

3.3 Vergleich Schreckamplitude zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

3.3.1 Verteilung der Daten

Als nächstes wurden die Schreckamplituden (in μV) verglichen. Die Verteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft (Patienten mit Alkoholabhängigkeit $p = .004$, Kontrollgruppe $p = .027$).

3.3.2 Schreckamplitude Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Die mittlere Schreckamplitude bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit lag bei 140.1 μV (SD 120.05 μV). Die minimale Amplitude war 28.42 μV , die maximale 449.97 μV .

3.3.3 Schreckamplitude Normalprobanden

Unter den Normalprobanden wurde eine mittlere Schreckamplitude von 151.2 μV erreicht. Die Standardabweichung war 95.9 μV . Das Minimum lag bei 27.55 μV , das Maximum bei 402.25 μV .

3.3.4 Unterschiede in der Schreckamplitude

Da die Daten in der Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit nicht normalverteilt waren, wurde zum Vergleich der Messwerte zwischen den zwei Stichproben hier der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Schreckamplitude zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden an ($U = .192$, $z = .949$, $p = .355$ n.s.).

3.4 Übersicht

3.4.1 Tabelle Übersicht Gesamt-PPI und Schreckamplitude Patienten mit Alkoholabhängigkeit/ Normalprobanden

		Patienten mit Alkoholabhängigkeit (N=18)	Normalprobanden (N=18)	Signifikanz
Gesamt-PPI MW	(%) (SD)	54.73 (26.95)	65.79 (20.09)	p= .172 n.s.
Schreckamplitude MW (SD)	(μ V)	140.1 (120.05)	151.2 (95.9)	p= .355 n.s.

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)
n.s., nicht signifikant*

3.5 Vergleich PPI- Werte unter verschiedenen PPI-Bedingungen

3.5.1 Verteilung der Daten

Auch hier wurde die Normalverteilung für alle 3 PPI-Bedingungen mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft, die Daten waren alle normalverteilt (Patienten mit Alkoholabhängigkeit ISI 60ms: p= .700; ISI 120 ms: p= .113, ISI 200 ms: p= .303; Kontrollgruppe ISI 60 ms p= .761, ISI 120 ms: p= .066, ISI 200 ms: p= .274).

3.5.2 PPI bei Interstimulus-Intervall von 60 ms VG/KG

In der Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit lag die PPI im Mittel bei 49.18 % (SD 24.85 %) bei einem Interstimulus-Intervall von 60 ms. Das Minimum lag bei 9.36 %, das Maximum bei 95.61 %.

Bei der Kontrollgruppe maß der Mittelwert unter diesen Bedingungen 55.52 % mit einer Standardabweichung von 21.8 %. Der kleinste Wert war 9.1 %, der größte 88.4 %.

3.5.3 PPI bei Interstimulus-Intervall von 120 ms VG/KG

Der Mittelwert für die PPI bei einem Interstimulus-Intervall von 120 ms lag in der Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei 65.31 % (SD 27.44 %) mit einem kleinsten Wert von 12.05 % und einem größten von 98.45 %.

Von den Normalprobanden wurde ein Mittelwert von 76.14 % (SD 22.29 %) erreicht. Der minimale Wert lag bei 23.7 %, der maximale bei 99.9 %.

3.5.4 PPI bei Interstimulus-Intervall von 200 ms VG/KG

Bei einem Interstimulus-Intervall von 200 ms erreichten die Patienten mit Alkoholabhängigkeit eine mittlere PPI von 51.98 % (SD 36.05 %). Der niedrigste Wert für die PPI lag hier bei -21.31 %, der höchste bei 102.52 %.

Die Gruppe der Normalprobanden hatte bei diesem Interstimulus-Intervall eine mittlere PPI von 66.42 % (SD 23.21 %). Das Minimum lag bei 20.2 %, das Maximum bei 97.4 %.

3.5.5 Varianzanalyse mit Messwiederholung

Bei der messwiederholten ANOVA wurden die verschiedenen Interstimulus-Intervalle als messwiederholter Faktor eingesetzt, die Zugehörigkeit zu einer der Gruppen (Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder Normalprobanden) galt als unabhängiger Faktor. Hierbei errechnete sich ein signifikanter Unterschied in der PPI unter verschiedenen Interstimulus-Intervallen ($F(2,30) = 14.93, p = .000$).

Die Wechselwirkung zwischen der PPI und Alkoholabhängigkeit/ Normalprobanden war jedoch nicht signifikant ($F(2,30) = .712, p = .494$ n.s.).

3.5.6 Tabelle Übersicht PPI bei verschiedenen Interstimulus-Intervallen

Interstimulus-Intervall	Patienten mit Alkoholabhängigkeit (N=18)	mit Normalprobanden (N=18)	Signifikanz
ISI 60 ms	49.18 (24.85)	55.52 (21.8)	p = .494 n.s.
ISI 120 ms	65.31 (27.44)	76.14 (22.29)	
ISI 200 ms	51.98 (36.05)	66.42 (23.21)	

Mittelwert (M), Standardabweichung (SD)

3.6 Vergleich der Präpulsinhibition und der Schreckamplitude bei verschiedenen Subgruppen

3.6.1 Einfluss des Alters bei Beginn der Abhängigkeit – Vergleich Gesamt-PPI und Schreckamplitude *early-onset* / *late-onset* Alkoholabhängigkeit

3.6.1.1 Verteilung der Daten

Die Normalverteilung der Präpulsinhibition wurde in beiden Gruppen mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigt (*early-onset*: $p = .679$; *late-onset*: $p = .721$). Bei der Schreckamplitude zeigte sich für die Patienten, die schon vor dem 25. Lebensjahr erkrankten, ebenfalls eine Normalverteilung ($p = .241$). In der anderen Gruppe lag jedoch keine Normalverteilung für die Schreckamplitude vor ($p = .011$).

3.6.1.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude *early-onset* Alkoholabhängigkeit

Zu dieser Gruppe zählten N=5 Patienten. Diese erreichten in der Gesamt-PPI einen Mittelwert von 61.86% (SD 26.57 %). Das Minimum lag bei 22.5%, das Maximum bei 89.1%. Die mittlere Schreckamplitude war 186.91 μ V (SD 166.12 μ V), der kleinste gemessene Wert betrug 53.0 μ V, der größte 450.0 μ V.

3.6.1.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude *late-onset* Alkoholabhängigkeit

Insgesamt waren N=13 Patienten nach dem 25. Lebensjahr an Alkoholabhängigkeit erkrankt. Die mittlere Gesamt-PPI betrug hier 51.98% mit einer Standardabweichung von 27.64 %. Der niedrigste Wert lag bei 5.2 %, der höchste bei 96.6%. Die mittlere Schreckamplitude betrug in dieser Gruppe 122.1 μ V (SD 99.77 μ V). Das Minimum lag bei 28.4 μ V, das Maximum bei 315.3 μ V.

3.6.1.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI *early-onset* / *late-onset* Alkoholabhängigkeit

Der t-Test zum Vergleich der Gesamt-PPI hier erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die vor dem 25. Lebensjahr an Alkoholabhängigkeit erkrankten, und denjenigen, die danach erkrankten ($t(8) = .699$, $p = .506$ n.s.).

3.6.1.5 Unterschiede – Schreckamplitude *early-onset* / *late-onset* Alkoholabhängigkeit

Zur Berechnung eines Unterschiedes in der Schreckamplitude zwischen Patienten, die vor dem 25. Lebensjahr an Alkoholabhängigkeit erkrankten, und denjenigen, die nach dem 25. Lebensjahr erkrankten, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Schreckamplitude zwischen den genannten Gruppen ($U = 25.0$, $z = -.739$, $p = .503$ n.s.).

3.6.1.6 Tabelle Übersicht Gesamt-PPI/ Schreckamplitude *early-onset* / *late-onset* Alkoholabhängigkeit

	<i>early-onset</i> Alkoholabhängige (N=5)	<i>late-onset</i> Alkoholabhängige (N=13)	Signifikanz
Gesamt-PPI (%) MW (SD)	61.86 (26,57)	51.98 (27.64)	$p = .506$ n.s.
Schreckamplitude (μ V) MW (SD)	186.91 (166.12)	122.1 (99.77)	$p = .503$ n.s.

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), n.s., nicht signifikant

3.6.2 Einfluss der Dauer der Abhängigkeit (</ > 10 Jahre)

3.6.2.1 Verteilung der Daten

Die Werte der Gesamt-PPI waren in beiden Gruppen (Patienten, deren Abhängigkeitserkrankung weniger als 10 Jahre andauerte, und diejenigen, die länger als 10 Jahre erkrankt waren) normalverteilt (< 10 Jahre: $p=.660$; > 10 Jahre: $p=.519$). Die Schreckamplitude war bei den Patienten, die weniger als 10 Jahre krank waren, normalverteilt ($p=.076$), in der anderen Gruppe jedoch nicht ($p=.009$).

3.6.2.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Dauer < 10 Jahre

Insgesamt waren $N=7$ Patienten zum Zeitpunkt der Messung weniger als 10 Jahre erkrankt. Die mittlere Gesamt-PPI in dieser Gruppe betrug 42.21% (SD 27.14 %), das Minimum lag bei 5.18%, das Maximum bei 85.2%. Die Schreckamplitude zeigte einen Mittelwert von 127.93 μV mit einer Standardabweichung von 113.26 μV . Die minimale Schreckamplitude betrug 28.42 μV , die maximale 315.28 μV .

3.6.2.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Dauer > 10 Jahre

Länger als 10 Jahre an Alkoholabhängigkeit erkrankt waren $N= 11$ Patienten. Diese erreichten eine mittlere Gesamt-Präpulsinhibition von 62.69 % (SD 24.76 %). Der minimale Wert lag bei 22.5%, der maximale bei 96.56 %. In der Schreckamplitude in dieser Gruppe zeigte sich ein Mittelwert von 147.84 μV mit einer Standardabweichung von 128.97 μV . Das Minimum wurde mit 41.3 μV gemessen, das Maximum mit 450 μV .

3.6.2.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI Dauer der Abhängigkeit (</> 10 Jahre)

Der t-Test zum Vergleich der Gesamt-PPI zwischen Patienten, die weniger als 10 Jahre erkrankt waren, und denjenigen, die länger an Alkoholabhängigkeit erkrankt waren, zeigte keinen signifikanten Unterschied ($t(16)= 1.65$, $p=.119$ n.s.).

3.6.2.5 Unterschiede Schreckamplitude – Dauer der Abhängigkeit (</> 10 Jahre)

Der Unterschied in der Schreckamplitude wurde mit einem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Schreckamplitude zwischen Patienten, die weniger als 10 Jahren erkrankt waren und denjenigen, deren Erkrankung länger andauerte ($U= 38.0$, $z= -.045$, $p= 1.00$ n.s.).

3.6.2.6 Tabelle Übersicht PPI und Schreckamplitude – Dauer der Abhängigkeit (</> 10 Jahre)

		Abhängigkeitsdauer <10 Jahre (N=7)	Abhängigkeitsdauer >10 Jahre (N=11)	Signifikanz
Gesamt-PPI MW (SD)	(%)	42.21 (27.14)	62.69 (24.76)	p = .119 n.s.
Schreckamplitude (µV) MW (SD)		127.93 (113.26)	147.84 (128.97)	p = 1.00 n.s.

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)
n.s., nicht signifikant*

3.6.3 Einfluss des Geschlechts auf PPI und Schreckamplitude

3.6.3.1 Vergleich Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Frauen vs. Männer

3.6.3.1.1 Verteilung der Daten

Für einen Vergleich der Gesamt-PPI und der Schreckamplitude zwischen den beiden Geschlechtern wurde zunächst die Frage der Alkoholabhängigkeit außer Acht gelassen. Für die Frauen waren die Werte für die Präpulsinhibition normalverteilt ($p = .507$), für die Schreckamplitude jedoch nicht ($p = .033$). Weder die Werte der Präpulsinhibition noch die der Schreckamplitude waren bei den Untersuchungsteilnehmern mit männlichem Geschlecht normalverteilt (PPI: $p = .035$; Schreckamplitude: $p = .027$).

3.6.3.1.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Frauen

Insgesamt waren $N=14$ Frauen in der Untersuchungsgruppe. Über alle untersuchten Frauen wurde eine mittlere Gesamt-PPI von 53.98 % erhoben. Die Standardabweichung wurde mit 20.39 % berechnet. Der niedrigste Wert lag bei 17.6 %, der höchste bei 86.5 %. Die mittlere Schreckamplitude unter den weiblichen Teilnehmerinnen betrug 165.55 µV (SD 134.13 µV). Das Minimum lag bei 27.6 µV, das Maximum bei 450 µV.

3.6.3.1.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Männer

$N=22$ Männer wurden insgesamt untersucht. Der Mittelwert der Gesamt-PPI betrug hier 64.25 % (SD 25.82 %). Das Minimum war 5.2 %. Das Maximum lag bei 96.7 %. Die mittlere Schreckamplitude in dieser Gruppe betrug 132.98 µV mit einer Standardabweichung von 87.15 µV. Der kleinste hier erhobene Wert betrug 28.4 µV, der größte 315.3 µV.

3.6.3.1.4 Unterschiede Gesamt-PPI Frauen vs. Männer

Der Mann-Whitney-U-Test zur Berechnung eines Unterschiedes in der Gesamt-PPI zwischen Frauen und Männern zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied an

($U= 110.0$, $z= -1.43$, $p= .160$ n.s.).

3.6.3.1.5 Unterschiede Schreckamplitude – Frauen vs. Männer

Auch hinsichtlich der Schreckamplitude fand sich zwischen Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied mit dem Mann-Whitney-U-Test ($U= 166.0$, $z= .389$, $p= .713$ n.s.).

3.6.3.1.6 Tabelle Gesamt-PPI und Schreckamplitude Frauen vs. Männer

	Frauen (N=14)	Männer (N=22)	Signifikanz
Gesamt-PPI (%) MW (SD)	53.98 (20.39)	64.25 (25.82)	$p= .160$ n.s.
Schreckamplitude (μV) MW (SD)	165.55 (134.13)	132.98 (87.15)	$p= .713$ n.s.

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

n.s., nicht signifikant

3.6.3.2. Vergleich Gesamt-PPI/ Schreckamplitude zwischen Frauen mit Alkoholabhängigkeit und weiblichen Normalprobanden

3.6.3.2.1 Verteilung der Daten

Es erfolgte anschließend ein Vergleich zwischen der Gesamt-PPI der weiblichen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den weiblichen Normalprobanden. Die Normalverteilung der Daten wurde jeweils mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigt.

3.6.3.2.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Frauen mit Alkoholabhängigkeit

Unter den Patienten mit Alkoholabhängigkeit waren $N=6$ Frauen. Hier errechnete sich eine mittlere Gesamt-PPI von 47.0 % (SD 17.61 %). Das Minimum lag bei 22.5 %, das Maximum bei 72 %. Die Schreckamplitude in dieser Gruppe betrug 192.4 μV mit einer Standardabweichung von 148.02 μV . Der kleinste erhobene Wert betrug 53.6 μV , der größte 450 μV .

3.6.3.2.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude weibliche Normalprobanden

In dieser Gruppe befanden sich $N=8$ Frauen. Diese erreichten eine mittlere Gesamt-PPI von 59.22 % (SD 21.86 %), mit Minimum 17.6 % und Maximum 86.5 %. Die mittlere Schreckamplitude lag bei den weiblichen Normalprobanden bei 145.42 μV mit einer Standardabweichung von 129.15 μV . Der kleinste hier gemessene Wert betrug 27.6 μV , der größte 402.3 μV .

3.6.3.2.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamt-PPI zwischen weiblichen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und weiblichen Normalprobanden ($t(12) = -1.12$, $p = .284$ n.s.).

3.6.3.2.5 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Schreckamplitude weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

Auch im Vergleich der Schreckamplitude von Frauen mit Alkoholabhängigkeit und weiblichen Normalprobanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($t(12) = .634$, $p = .538$ n.s.).

3.6.3.2.6 Tabelle Gesamt-PPI und Schreckamplitude weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

		Abhängige ♀ (N=6)	Normalprobanden ♀ (N=8)	Signifikanz
Gesamt-PPI (%)	MW (SD)	47.0 (17.61)	59.22 (21.86)	$p = .284$ n.s.
Schreckamplitude (μV)	MW (SD)	192.4 (148.02)	145.42 (129.15)	$p = .538$ n.s.

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)
n.s., nicht signifikant*

3.6.3.3 Vergleich Gesamt-PPI/ Schreckamplitude zwischen Männern mit Alkoholabhängigkeit und männlichen Normalprobanden

3.6.3.3.1 Verteilung der Daten

Die Normalverteilung der Gesamt-PPI in der Gruppe der männlichen Patienten mit Alkoholabhängigkeit bestätigte sich mit dem Shapiro-Wilk-Test ($p = .289$). Auch in der Gruppe der männlichen Normalprobanden war die Gesamt-PPI normalverteilt ($p = .107$). Die Werte für die Schreckamplitude waren weder in der Gruppe der männlichen Probanden mit Alkoholabhängigkeit normalverteilt ($p = .005$) noch bei den männlichen Kontrollprobanden ($p = .043$).

3.6.3.3.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Männer mit Alkoholabhängigkeit

In dieser Gruppe befanden sich $N=12$ Probanden. Die mittlere Gesamt-PPI betrug 58.59 % (SD 30.54 %). Der minimale Wert lag bei 5.2 %, der maximale war 96.6 %. Der Mittelwert der Schreckamplitude lag bei 113.95 μV mit einer Standardabweichung von

100.34 μV . Das Minimum betrug 28.4 μV , das Maximum 315.3 μV .

3.6.3.3.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude männliche Normalprobanden

In der Gruppe der männlichen Normalprobanden (N=10) wurde eine mittlere Gesamt-PPI von 71.04 % erreicht. Die Standardabweichung lag hier bei 17.93 %. Das Minimum war 39.4 %, das Maximum 89.9 %. Der Mittelwert für die Schreckamplitude in dieser Gruppe betrug 155.82 μV (SD 65.92 μV). Der kleinste gemessene Wert lag bei 92.9 μV , der größte bei 284.3 μV .

3.6.3.3.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI männliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobanden

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamt-PPI der männlichen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den männlichen Normalprobanden ($t(20) = -1.13$, $p = .270$ n.s.).

3.6.3.3.5 Vergleich Schreckamplitude zwischen Männern mit Alkoholabhängigkeit und männlichen Normalprobanden

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Schreckamplitude von männlichen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den männlichen Kontrollprobanden abgelehnt, allerdings ist hier ein Trend zu verzeichnen ($U = 86.0$, $z = 1.71$, $p = .093$).

3.6.3.3.6 Tabelle Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Männer mit Alkoholabhängigkeit und männliche Normalprobanden

		Abhängige ♂ (N=12)	Normalprobanden ♂ (N=10)	Signifikanz
Gesamt-PPI (%)	MW (SD)	58.59 (30.54)	71.04 (17.93)	$p = .270$ n.s.
Schreckamplitude (μV)	MW (SD)	113.95 (100.38)	155.82 (65.92)	$p = .093$ n.s.

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)
n.s., nicht signifikant*

3.6.4 Einfluss der täglich konsumierten Menge Alkohol auf PPI und Schreckamplitude

Zur näheren Beleuchtung der Unterschiede für die erhobenen PPI-Werte und der Schreckamplitude wurde eine weitere Subgruppe gebildet, welche den Einfluss der täglich konsumierten Menge Alkohol in der Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersuchte. Hierfür wurde die Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit in *light-* (<10 Gläser/d) und *heavy-* (>10 Gläser/d) *drinker* unterteilt.

3.6.4.1 Verteilung der Daten

Sowohl für die Werte der Präpulsinhibition als auch für die Schreckamplitude lag in beiden Gruppen die Normalverteilung vor.

3.6.4.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude *light-drinking*

In dieser Gruppe befanden sich N=6 Probanden. Diese erreichten eine mittlere Gesamt-PPI von 61.18 % mit einer Standardabweichung von 24.8 %. Der minimale gemessene Wert lag bei 22.5 %, der maximale bei 96.6 %. In der Schreckamplitude wurde in dieser Gruppe ein Mittelwert von 213.94 μV (147.54 μV) berechnet. Der kleinste gemessene Wert betrug hier 53.0 μV , der größte 450.0 μV .

3.6.4.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude *heavy-drinking*

Insgesamt wurde bei nur N=2 Probanden ein Konsum von mehr als 10 Gläsern Alkohol am Tag notiert. Der Mittelwert für die Gesamt-PPI bei diesen Probanden lag bei 57.24 % (45.05 %). Der minimale Wert war 25.4 %, der maximale 89.1%. Die Schreckamplitude betrug im Mittel 159.64 μV mit einer Standardabweichung von 120.98 μV . Das Minimum lag bei 74.1 μV , das Maximum bei 245.2 μV .

3.6.4.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI *light-* / *heavy-drinking*

Im Vergleich der Gesamt-PPI zwischen Probanden, die weniger als 10 Gläser Alkohol am Tag tranken, und denjenigen, die mehr als 10 Gläser tranken, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($t(6) = .166$, $p = .874$ n.s.).

3.6.4.5 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Schreckamplitude *light-* / *heavy-drinking*

Auch der Vergleich der Schreckamplitude der genannten Gruppen erbrachte keinen

signifikanten Unterschied zwischen *light-* und *heavy-drinking* ($t(6) = .464$, $p = .659$ n.s.).

3.6.4.6 Tabelle PPI und Schreckamplitude *light-* / *heavy-drinking*

	<i>light-drinking</i> (N=6)	<i>heavy-drinking</i> (N=2)	Signifikanz
Gesamt-PPI MW (SD)	(%) 61.18 (24.8)	57.24 (45.05)	$p = .874$ n.s.
Schreckamplitude (μV) MW (SD)	213.94 (147.54)	159.64 (120.98)	$p = .659$ n.s.

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)
n.s., nicht signifikant

3.6.5. Einfluss von Nikotin-Konsum auf Präpulsinhibition und Schreckamplitude

Für die Untersuchung, ob es einen Einfluss von Nikotinkonsum auf die Präpulsinhibition oder die Schreckamplitude gibt, wurden zunächst die Werte der unter Alkoholabhängigkeit leidenden Patienten, die rauchen, mit denjenigen alkoholabhängigen Patienten, die Nichtraucher waren, verglichen. Anschließend erfolgte ein Vergleich zwischen den rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den Kontrollprobanden, die alle nicht rauchten.

3.6.5.1 Verteilung der Daten

Die Werte für die Gesamt-PPI waren in der Gruppe der rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit normalverteilt, ebenso für die Nichtraucher (Raucher: $p = .715$, Nichtraucher: $p = .734$). Der Shapiro-Wilk-Test zeigte an, dass die erhobenen Werte der Schreckamplitude zwar bei den Nichtrauchern unter den Patienten mit Alkoholabhängigkeit normalverteilt war ($p = .073$), nicht jedoch bei den Rauchern ($p = .010$).

3.6.5.2 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Raucher mit Abhängigkeit

Von den Patienten mit Alkoholabhängigkeit rauchten $N=13$. Diese erreichten eine mittlere Gesamt-PPI von 57.88 % (SD 26.71 %). Der kleinste gemessene Wert lag bei 5.2%, der größte bei 96.6 %. Der Mittelwert der Schreckamplitude in dieser Gruppe betrug 144.05 μV mit einer Standardabweichung von 128.4 μV . Das Minimum lag bei 31.9 μV , das Maximum bei 450 μV .

3.6.5.3 Gesamt-PPI/ Schreckamplitude Nichtraucher mit Abhängigkeit

$N=5$ Patienten mit Alkoholabhängigkeit waren Nichtraucher. Der Mittelwert für die

Gesamt-PPI in dieser Gruppe betrug 46.52 % mit einer Standardabweichung von 28.79 %. Das Minimum wurde bei 15 % gemessen, das Maximum bei 89.1 %. Die mittlere Schreckamplitude maß 129.83 μV (SD 107.75 μV). Der kleinste erhobene Wert in dieser Gruppe betrug 28.4 μV , der maximale 247.9 μV .

3.6.5.4 t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben – Gesamt-PPI Raucher / Nichtraucher mit Abhängigkeit

Der t-Test zur Untersuchung von signifikanten Unterschieden in der Präpulsinhibition zwischen rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit und denjenigen, die nicht rauchten, zeigte hier keinen signifikanten Unterschied ($t(16) = .793$, $p = .440$ n.s.).

3.6.5.5 Unterschiede Schreckamplitude – Raucher / Nichtraucher mit Abhängigkeit

Da die Werte der Schreckamplitude nicht normalverteilt waren, wurde hier ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Schreckamplitude zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die rauchten, und denjenigen, die nicht rauchten ($U = 37.0$, $z = .444$, $p = .703$ n.s.).

3.6.5.6 Tabelle PPI und Schreckamplitude Raucher / Nichtraucher mit Abhängigkeit

		Rauchende mit Abhängigkeit (N=13)	Nichtraucher mit Abhängigkeit (N=5)	Signifikanz
Gesamt-PPI (%)	MW (SD)	57.88 (26.71)	46.52 (28.79)	$p = .440$ n.s.
Schreckamplitude (μV)	MW (SD)	144.05 (128.4)	129.83 (107.75)	$p = .703$ n.s.

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)
n.s., nicht signifikant*

3.6.5.7 Vergleich Gesamt-PPI und Schreckamplitude – Rauchende mit Abhängigkeit und Kontrollgruppe

Anschließend erfolgte noch ein Vergleich der Präpulsinhibition und der Schreckamplitude zwischen den rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit und der Kontrollgruppe. Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Präpulsinhibition zwischen den genannten Gruppen ($t(29) = -.942$, $p = .354$ n.s.). Zum Vergleich der Schreckamplitude wurde erneut ein Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den Normalprobanden ($U = 137.0$, $z = .801$, $p = .441$ n.s.).

3.6.5.8 Tabelle PPI und Schreckamplitude Raucher mit Abhängigkeit / Kontrollgruppe

		Rauchende Abhängigkeit (N=13)	mit Normalprobanden (N=18)	Signifikanz
Gesamt-PPI MW (SD)	(%)	57.88 (26.71)	65.79 (20.09)	p = .354 n.s.
Schreckamplitude (µV) MW (SD)		144.05 (128.4)	151.2 (95.9)	p = .441 n.s.

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD)

n.s., nicht signifikant

4. Diskussion

Wie schon im Vorangegangenen beschrieben, wird Präpulsinhibition als ein Prozess der sensorischen Reizverarbeitung des Zentralen Nervensystems verstanden: Ein gesundes Individuum kann seine Aufmerksamkeit durch präattentive Ausblendung weniger wichtiger Reize auch in einer reizüberflutenden Umgebung auf das Wesentliche konzentrieren [15]. Die Präpulsinhibition entspricht einer Filterfunktion des Gehirns, die dem Organismus Mechanismen ermöglicht, die Masse an sensorischen Stimuli und Informationen zu filtern, was als *sensorimotor gating* bezeichnet wird. Die sensorischen Einflüsse auf das Gehirn werden also von hemmenden Prozessen reguliert, was eine ungestörte Informationsverarbeitung gewährleistet (*protecting of processing*) [15]. Um die Funktion dieses Wahrnehmungsfilters auf unbewusster Ebene der frühen Stimulusverarbeitung zu analysieren, stellt die Untersuchung der Präpulsinhibition eine operationalisierte Methode dar [15].

Nach Geyer und Braff regulieren Präpulsinhibition und Habituationsprozesse sensorische Inputs, unterstützen so effizient die Verarbeitung relevanter Informationen und schützen das Individuum vor einer Überladung mit sensorischen Reizen [15]. Scheinbar werden durch PPI aber nicht nur externe Stimuli gehemmt, sondern auch interne Reize wie Gedanken und Impulse unterdrückt [15], was die Relevanz der Forschungsarbeiten gerade auf psychiatrischer Ebene zeigt.

In der vorliegenden Arbeit geht es um Veränderungen der sensorischen Reizverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit. Patienten, die sich im Alkoholentzug befinden, sind laut verschiedenen Studien anfälliger für Krampfanfälle und ein anschließend auftretendes Delirium tremens, wenn schon Alkoholentzüge vorangegangen sind [4], [14], [21], [77]. Als Grund hierfür wird eine durch wiederholten Alkoholmissbrauch verursachte Sensibilisierung des Gehirns angenommen [6], [34]. Auch die Anzahl der Episoden von Alkoholmissbrauch gelten nach einer Studie von Krystal und seiner Arbeitsgruppe 1997 als wichtiger Faktor für die Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit; erhöhte neuronale Erregbarkeit wird hier verstanden als eine erhöhte Schreckreaktion auf einen akustischen Reiz [68].

In einer viel zitierten Studie von Schellekens et al. 2012 konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Erkrankung (*early-onset alcohol dependence*) zu einer erhöhten Schreckreaktion auf einen akustischen Schreckreiz führt [107]. Allerdings konnte ein Unterschied in der Präpulsinhibition zwischen *early-onset* (Beginn der Erkrankung vor dem 25. Lebensjahr), *late-onset* und gesunden Vergleichsprobanden hier nicht

nachgewiesen werden [107]. Der erhöhte Schreckreflex in der Gruppe der *early-onset* Alkoholabhängigen scheint also auch hier eher ein Zeichen von Übererregung zu sein als von einem Defizit der sensorischen Reizverarbeitung zu zeugen [107].

In der vorliegenden Arbeit wurden Unterschiede in der Reizverarbeitung und der Präpulsinhibition bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach der Entgiftung untersucht. Eines der Ziele dabei war, zu erforschen, ob Patienten mit Alkoholabhängigkeit eine gestörte Inhibition zeigen, die sich mittels Präpulsinhibition als operationalisierte Methode messen lässt und dadurch Rückschlüsse auf Impulsivität und damit einhergehende Gefährdung für Abhängigkeit und Rückfälle zulässt.

Hierzu wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt – es existiert ein Unterschied in der Präpulsinhibition/ Schreckamplitude zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunden Normalprobanden; der Zeitraum zwischen Präpuls und Schreck-Stimulus beeinflusst die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude; es gibt einen relevanten Einfluss des Alters bei Beginn der Erkrankung auf Präpulsinhibition und Schreckamplitude.

Auch der Einfluss weiterer Kriterien wie Geschlecht, Dauer der Abhängigkeit, Menge an täglich konsumiertem Alkohol und Nikotinkonsum wurden von uns beleuchtet.

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Untersuchung der genannten Hypothesen die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude einer Stichprobe von Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit einer nicht-psychiatrischen Kontrollgruppe verglichen.

Hier zeigte sich im generellen Vergleich der Präpulsinhibition von Patienten mit Alkoholabhängigkeit und gesunden Normalprobanden kein signifikanter Unterschied. Auch die Werte der Schreckamplitude zwischen den genannten Gruppen waren nicht signifikant verschieden. Diese Ergebnisse stehen in Diskrepanz zu den bisherigen Forschungsergebnissen in der Literatur. Keedwell und seine Arbeitsgruppe beschrieben 2001 ein Defizit in der sensorischen Reizverarbeitung (*sensorimotor gating*) bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit während des Entzuges im Sinne einer verstärkten Reizantwort [64]. Im Jahr 2002 veröffentlichten Saladin et al. Daten zur erhöhten Schreckreaktion bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die erst kurze Zeit abstinent waren [104]. Auch Krystal zeigte, wie erwähnt, mit seiner Arbeitsgruppe schon früher erhöhte Schreckreaktionen auf einen akustischen Reiz bei Alkoholabhängigkeit während des Entzuges, außerdem bei Patienten, die bereits vor dem 25. Lebensjahr an Alkoholabhängigkeit erkrankten auch nach dem Entzug [68]. Des Weiteren zeigte eine spätere Studie (2011) von Ehlers und Kollegen signifikant niedrigere Werte in der

Präpulsinhibition bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit [37]. Im Unterschied zu einigen der genannten Untersuchungen war bei unserer Studie die akute Entgiftungsphase schon abgeschlossen; die minimale Abstinenzzeit lag bei 24 Stunden. Die vielfach untersuchte Übererregbarkeit des Gehirnes von Patienten mit Alkoholabhängigkeit während des akuten Entzuges bzw. der Entgiftung war in der vorliegenden Arbeit in Diskrepanz zu den beschriebenen Studien nicht primärer Gegenstand der Untersuchung.

In der vorliegenden Arbeit konnten die genannten Ergebnisse nicht bestätigt werden. Weder die Präpulsinhibition noch die Schreckamplitude zeigten signifikante Unterschiede bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, was verschiedene Ursachen haben könnte. Es gibt einige zu kritisierende und zum Teil limitierende Faktoren der vorliegenden Studie, die im Folgenden aufgeführt und diskutiert werden sollen.

Ein wesentlicher zu beachtender Punkt in der vorliegenden Arbeit ist die Größe der Stichprobe. Mit insgesamt 37 Teilnehmern der Studie ist hier eine vergleichsweise kleine Stichprobe gewählt, die repräsentative Rückschlüsse auf ein größeres Kollektiv nur unter Vorbehalten möglich macht.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Alkoholabhängigkeit betrug in der vorliegenden Arbeit 48.79, die Normalprobanden waren mit einem Durchschnittsalter von 44.72 etwas jünger, so dass man in der vorliegenden Arbeit einen Einfluss des Alters auf die PPI annehmen könnte. Es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Altersunterschied ($p = .288$ n.s.). Ältere Arbeiten, wie die von Ludewig et al. 2003, in der 27 Männer und 28 Frauen im Alter von 20-60 Jahren auf Unterschiede in der PPI nach Alter und Geschlecht untersucht wurden, zeigten ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf die Präpulsinhibition [81].

Es wurden anhand unserer Stichprobe außerdem Geschlechterunterschiede untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied in der PPI und der Schreckamplitude zwischen Männern und Frauen. Dieses Erkenntnis widerspricht den bisherigen Forschungsergebnissen bezüglich dem Einfluss des Geschlechts auf die Präpulsinhibition. Swerdlow et al. wiesen 1993 bei Männern eine bessere PPI-Leistung nach als bei Frauen [114], ebenso Kumari et al. [70]. Die bei Frauen schlechtere PPI-Leistung wird am ehesten auf hormonelle Einflüsse während des weiblichen Zyklus zurückgeführt [17].

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zeitpunkt des Zyklus der weiblichen Probanden nicht mit erfasst, so dass in der vorliegenden Arbeit ein Einfluss auf die PPI oder die Schreckamplitude möglich ist. Außerdem war die Anzahl an Männern und Frauen bei den beiden Gruppen nicht gleich verteilt. Unter den Patienten mit Alkoholabhängigkeit waren 12 Männer und 7 Frauen. Unter den Normalprobanden waren 10 Männer und 8 Frauen

vertreten. Weitergehende Untersuchungen mit einer gleichen Anzahl beider Geschlechter einer größeren Stichprobe und mit Erfassung des aktuellen Hormonstandes beziehungsweise standardisierte Zeitpunkte während des weiblichen Zyklus‘ wären interessant.

Ein weiterer wesentlicher Punkt, der die Aussagen der vorliegenden Studie gegebenenfalls limitiert, ist der Einfluss des Zigarettenrauchens.

Wie schon anfangs angeführt, ist aus der Literatur ein Einfluss von Nikotinkonsum auf die Präpulsinhibition bekannt [74], [24]. In einer Studie von Kumari et al. 2001 zeigte sich eine konstant bessere PPI-Leistung bei starken Rauchern. Hier stellte sich auch heraus, dass direktes Rauchen vor einer Messung die PPI-Leistung verbessert, ein Nikotinentzug von mehreren Stunden jedoch zu einer Verschlechterung der PPI führt [74]. In unserer Arbeit liegt in diesem Unterschied eine Limitation. Unter den Normalprobanden fand sich kein Raucher. Von den Patienten mit Alkoholabhängigkeit rauchten jedoch 14.

Ein enger Zusammenhang zwischen Alkoholismus und Nikotinkonsum ist in der Literatur bekannt [123]. Gerade bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit im akuten Entzug ist das Rauchen ein Ersatz für den nun wegfallenden Alkoholkonsum. Da die Messungen der vorliegenden Arbeit bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit im Verlauf des Entzugs stattfanden, war es praktisch nicht möglich, das Rauchen am Tag der Messung zu verhindern. Daher stellt sich die Frage, ob die Präpulsinhibition bei den Patienten mit Alkoholabhängigkeit insgesamt schlechter ausgefallen wäre, wenn die Genannten nicht geraucht hätten. In der vorliegenden Arbeit fand sich kein signifikanter Unterschied in der PPI zwischen Rauchern und Nichtrauchern, auch wenn die Werte der Raucher (ca. 58%) höher waren als die der Nichtraucher (ca. 47%). Allerdings war auch die Schreckamplitude dieser Gruppe (144 μ V) im Mittel höher als bei den Nichtrauchern (130 μ V).

Auf Grund der Tatsache, dass sich innerhalb der Gruppe der Normalprobanden kein Raucher befand, stellt sich die Frage, inwiefern auch in der vorliegenden Arbeit Nikotinkonsum die Präpulsinhibition beeinflusste. Für weiterführende wissenschaftliche Arbeiten zum Thema Schreckreaktion bei Alkoholismus wäre hier ein anderes Studiendesign zu bedenken. Entweder sollte man konsequent nichtrauchende Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit einer nichtrauchenden Kontrollgruppe vergleichen oder eine gematchte Kontrollgruppe suchen, die ebenfalls raucht. In der vorliegenden Arbeit bleibt die Frage, ob die PPI-Leistung der Patienten mit Alkoholabhängigkeit durchweg durch

den Nikotin-Konsum verbessert wurde.

Zu diskutieren ist des Weiteren die depressive Begleitsymptomatik der Patienten mit Alkoholabhängigkeit.

Von den 19 in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde ein Mittelwert von 17.58 erreicht. Einen BDI-II von unter 13, was klinischer Unauffälligkeit entspricht, hatten sieben Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Zwischen 14 und 19 Punkten (leichtes depressives Syndrom) lagen drei Patienten, vier Patienten lagen zwischen 20 und 29 Punkten – hinweisend auf ein mittelgradiges depressives Syndrom, und drei erreichten mehr als 30 Punkte, was auf ein schweres depressives Syndrom deutet. Das bedeutet, dass annähernd die Hälfte aller untersuchten Patienten mit Alkoholabhängigkeit zum Zeitpunkt der Messung an einer depressiven Begleitsymptomatik litt. Diese Ergebnisse passen zu den Erkenntnissen von vorherigen Forschungsarbeiten, in denen eine hohe Prävalenz von depressiven Symptomen bei Alkoholabhängigen gefunden wurde [53], [111]. In bisherigen Arbeiten wurde kritisiert, dass es gelegentlich zu falsch hohen Prävalenzraten von Depression bei Alkoholabhängigkeit kommt, wenn Untersuchungen zur depressiven Symptomatik während der Anfangsphase des Entzuges durchgeführt wurden, da auch entzugsbedingt beispielsweise Schlafstörungen oder andere vegetative Symptome auftreten können [111]. Auch in der vorliegenden Arbeit ist dies ein zu bedenkender Punkt. Nur wenige Patienten mit Alkoholabhängigkeit befanden sich zum Zeitpunkt der Messung, also auch der BDI-II-Erhebung, länger als eine Woche in der Entzugsklinik. Bei den meisten untersuchten Kandidaten fand die Erhebung des BDI-II also während der ersten Woche des Alkoholentzuges statt. Somit ist das Beck-Depression-Inventar II in diesem Fall eher als Hinweis auf die depressive Begleitsymptomatik während des Alkoholentzuges zu werten, wobei auch hier anzumerken ist, dass die klassische Entzugssymptomatik bereits beendet war. Bei allen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die untersucht worden sind, war die anfangs zum Teil notwendige Benzodiazepin-Therapie eingestellt, die Entgiftungsphase war also schon abgeschlossen.

Ebenfalls zu bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten passend, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied in den BDI-II-Werten zwischen alkoholabhängigen Männern und Frauen. Es fand sich in der vorliegenden Arbeit unter den Frauen mit Alkoholabhängigkeit ein mittlerer BDI-II-Wert von 18.7, die Männer erreichten im Mittel 15 Punkte. Diese Werte sind in Anbetracht des eben Genannten nur unter Vorbehalt zu interpretieren. In einer Arbeit von Helzer und Pryzbeck von 1988, in der die Daten von 20000 Personen aus der Normalbevölkerung hinsichtlich

Alkoholabhängigkeit und gleichzeitig auftretenden anderen psychiatrischen Erkrankungen untersucht wurden, fand sich für Männer ein 5%iges Lebenszeitrisiko, an einer depressiven Störung zu erkranken, bei Frauen lag das Risiko bei 19 % [53].

In der Gruppe der Normalprobanden fanden sich in der vorliegenden Arbeit insgesamt – wie zu erwarten – unauffällige BDI-II-Werte. Ein Einfluss der Begleitsymptome auf die Messergebnisse ist also nicht vollends auszuschließen.

Es ist zu diskutieren, inwiefern die depressive Begleitsymptomatik die Ergebnisse der Präpulsinhibition beeinflussten. Aus der Literatur ist diesbezüglich einhellig kein Einfluss bekannt [82], [100], [94]. Daher ist auch in der vorliegenden Arbeit nicht davon auszugehen. Die Schwierigkeit, eine Kontrollgruppe beispielsweise aus Patienten mit Depressionen zusammenzustellen, besteht jedoch darin, dass auch dieses Krankheitsbild andere Komorbiditäten aufweisen kann, wie beispielsweise Panikstörungen. In älteren Forschungsarbeiten ist hier jedoch eine erhöhte Schreckamplitude beschrieben, die wiederum zu einem Defizit in der PPI führt [83]. Also wären auch in einem solchen Studiendesign gegebenenfalls irrtümliche Ergebnisse zu erheben. Allerdings ist in der vorliegenden Arbeit nicht von einer Depression als solcher auszugehen. Wie oben angeführt sind die zum Teil hohen BDI-Werte als Hinweis auf eine depressive Begleitsymptomatik im Rahmen des Alkoholentzuges zu werten. Diesen Umstand könnte man also gegebenenfalls nur umgehen, wenn die Patienten zu einem anderen Zeitpunkt ihres Aufenthaltes untersucht würden und die depressive Symptomatik unter Umständen schon weiter abgeklungen ist.

Wie schon anfangs erwähnt, werden zur Behandlung der genannten Symptomatik zum Teil Antidepressiva eingesetzt. Diese Tatsache soll im Folgenden diskutiert werden.

Unter den Patienten mit Alkoholabhängigkeit nahmen 10 Patienten unter anderem Antidepressiva ein, hier könnte der Verdacht aufkommen, es bestünde eine Wechselwirkung zwischen PPI und Medikamenten-Einnahme.

Eine in der vorliegenden Arbeit häufig zitierte Studie von Braff et al. von 2001 untersuchte die Auswirkung von Antidepressiva auf die Präpulsinhibition. Es konnte kein Effekt gefunden werden [17], sodass auch in der vorliegenden Studie kein Einfluss der Medikation auf die Untersuchungsergebnisse angenommen werden muss.

Der Einfluss von Neuroleptika wurde ebenfalls in Studien untersucht, hierbei zeigte sich in einigen Studien, dass typische (bspw. Haloperidol) und atypische Neuroleptika (bspw. Clozapin) die PPI-Leistung verbesserten [54]. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten, die genannte Substanzen einnahmen, von der Untersuchung ausgeschlossen.

Außerdem ausgeschlossen wurden Patienten, die mit Benzodiazepinen oder vergleichbaren sedierenden Substanzen mediziert wurden. Auch bei diesen ist ein Einfluss auf die PPI-Leistung bekannt. In einer Studie von Schächinger et al. von 1999 wurde der Einfluss von Midazolam auf die PPI an männlichen gesunden Probanden untersucht. Hierbei zeigte sich eine Abnahme der PPI mit steigender Midazolam-Dosierung [105].

Einige Patienten nahmen außerdem andere Medikamente wie Blutdrucksenker, Protonenpumpenhemmer oder Vitamin-Präparate ein. In der Literatur gibt es praktisch keine Daten über den Einfluss von derartigen, das zentrale Nervensystem nicht beeinflussenden Medikamenten auf die Präpulsinhibition oder die Schreckamplitude. In dieser Studie fällt ein solcher Einfluss nicht auf, gänzlich ausgeschlossen werden kann er jedoch nicht. Es bleibt ein zu diskutierender Faktor. In einer klinischen Studie bleiben diese individuellen Faktoren, wie Zusatzmedikamente bei bestimmten Erkrankungen, unter Umständen ein limitierender Faktor, der in der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden muss.

Bezüglich der Methodik und der Durchführung der Messungen orientierten wir uns, wie schon erwähnt, insbesondere an den Guidelines zur Untersuchung des menschlichen Schreckreflexes von Therry D. Blumenthal [9].

Als am effektivsten für die Präpulsinhibition ist in der Literatur schon in früheren Jahren eine Zeitspanne von 30-500 ms zwischen Präpuls und Puls beschrieben worden [57], [47], [59]. Verschiedene Studien zeigten, wie schon in der Einleitung erwähnt, eine maximale Präpulsinhibition bei einem Inter-Stimulus-Intervall von 100-150 ms [47].

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der Inter-Stimulus-Intervalle ebenfalls untersucht. Die angewendeten Intervalle lagen bei 60 ms, 120 ms und 200 ms. Die Ergebnisse passen zu den bisherigen Forschungsergebnissen. Die höchste PPI-Leistung wurde bei einem Inter-Stimulus-Intervall von 120 ms erreicht (in der Gruppe der Patienten mit Abhängigkeit im Mittel 65 %, unter den Normalprobanden 76 %).

Nach den Guidelines zur Untersuchung des menschlichen Schreckreflexes von Blumenthal wurde in der vorliegenden Arbeit wie beschrieben ein Zeitfenster festgelegt, in dem der auszuwertende Blinzelreflex auftreten sollte. Dieses betrug hier 20-150 ms. Dieses Zeitfenster basiert in den Guidelines auf den Datenlagen verschiedener Studien [5]. Probanden, bei denen mehr als 50 % der Reaktionen außerhalb dieses Fensters aufgezeichnet wurden, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Es kam häufig vor, dass einzelne Schreckreflexe vor oder hinter dem genannten Zeitfenster lagen.

Hier wurden dann die einzelnen *trials* ausgeschlossen, die Probanden jedoch in der Gesamt-Auswertung belassen. Bei einzelnen Probanden kam es jedoch zu einem gehäuften Auftreten des *startle reflexes* im „falschen“ Zeitfenster. Es wäre interessant zu untersuchen, ob diese Reaktionen mit einer Regelmäßigkeit in anderen Zeitfenstern als erwartet auftreten. An dieser Stelle wäre in demselben Maße, wie schon an anderen Stellen erwähnt, eine größere Stichprobe interessant, um zu sehen, ob bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit gegebenenfalls ein anderes Zeitfenster untersucht werden sollte.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Subgruppen-Analysen diskutiert werden. Unsere Hypothesen lauteten hier – das Alter bei Beginn der Abhängigkeit beeinflusst die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude; Fähigkeiten der Präpulsinhibition sind abhängig von der Dauer der Abhängigkeitserkrankung; die Menge an täglich konsumierten Alkohol verändert die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen vor dem Hintergrund anderer Forschungsarbeiten in der Literatur interpretiert werden.

Eine schon in der Einleitung zitierte Studie von Schellekens et al. 2012 untersuchte einen Einfluss des Alters bei Beginn der Alkoholabhängigkeit auf die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Alter bei Beginn der Erkrankung und der PPI, wohl aber eine erhöhte Schreckamplitude bei den *early-onset* Alkoholabhängigen (diejenigen, die vor dem 25. Lebensjahr erkrankten) im Vergleich zu den *late-onset* Alkoholabhängigen [107]. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Unterschied ebenfalls untersucht. Da der primäre Fokus nicht auf dieser Untersuchung lag, waren diese beiden Gruppen nicht gleich verteilt, was sicherlich zu kritisieren ist. Es gab 5 Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die vor ihrem 25. Lebensjahr erkrankten, und 13 Patienten, die nach dem 25. Lebensjahr erkrankten. In der PPI-Leistung zeigten die *early-onset* Erkrankten im Mittel bessere Werte (62 % vs. 52 %), diese waren jedoch nicht signifikant. Entsprechend den Ergebnissen von Schellekens und seinen Kollegen war die Schreckamplitude in unserer Arbeit bei den *early-onset* Erkrankten im Mittel deutlich höher (187 μ V) als bei den *late-onset* Alkoholabhängigen (122 μ V), jedoch auch ohne statistische Signifikanz. Hier wäre eine Untersuchung mit größeren Stichproben gegebenenfalls aussagekräftiger.

Es gibt bisher in der Literatur wenige Hinweise auf eine bis dato durchgeführte Studie zur Auswirkung der Dauer einer Abhängigkeitserkrankung auf die Präpulsinhibition oder die Schreckamplitude. Daher fehlen hier Vergleichswerte.

In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Aspekt mitbeobachtet, da das Alter bei Beginn der Erkrankung aus o.a. Gründen mitnotiert wurde. Aus diesem Grund sind auch hier die beiden Gruppen (weniger oder mehr als 10 Jahre erkrankt) unterschiedlich groß. Kürzer als 10 Jahre waren 7 Patienten erkrankt, bei 12 Patienten dauerte die Erkrankung länger als 10 Jahre an. Im Mittel zeigten die kürzer erkrankten eine schwächere Präpulsinhibition, wobei die Werte nicht signifikant waren. Allerdings war auch die Schreckamplitude bei den länger als 10 Jahre Erkrankten höher, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Für weiterführende Arbeiten wäre es interessant, ggf. eine noch größere Zeitspanne für die Dauer der Abhängigkeitserkrankung zu definieren. Zudem könnte es interessant sein, verschiedene Zeitpunkte während des Entzuges für die Messungen festzulegen. Ein Vergleich der Präpulsinhibition und der Schreckamplitude zu Beginn und zum Ende des Entzugs an ein und demselben Patienten mit Alkoholabhängigkeit wäre ebenfalls ein interessanter Ansatzpunkt für weitergehende Forschungsarbeiten in diesem Bereich. In der vorliegenden Studie wurde bei nur 8 Patienten mit Alkoholabhängigkeit die genaue Menge an täglich konsumiertem Alkohol mitaufgezeichnet. Dies stellt natürlich in der statistischen Auswertung ein Problem dar, da die Fallzahl prinzipiell zu klein ist. Nur N=2 Patienten tranken mehr als 10 Gläser Alkohol am Tag. Dies macht statistische Berechnungen schwierig beziehungsweise erschwert Rückschlüsse über ein größeres Kollektiv. In der vorliegenden Arbeit kam die Frage nach dem Einfluss der täglich konsumierten Menge an Alkohol erst im Verlauf der Messungen auf, so erklärt sich die kleine Fallzahl in dieser Subgruppe. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Präpulsinhibition oder der Schreckamplitude zwischen Patienten, die weniger oder mehr als 10 Gläser Alkohol pro Tag tranken. Für weiterführende Arbeiten wäre eine genauere Dokumentation des täglich Getrunkenen interessant; beziehungsweise sinnvoll, eine größere Fallzahl zu vergleichen, um signifikante Aussagen treffen zu können. Eine Untersuchung davon, wie viel Alkohol genau zuletzt konsumiert wurde, und gegebenenfalls die exakte Definition der Zeitspanne seit dem letzten Genuss von Alkohol, wären eventuell aufschlussreich.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie die Präpulsinhibition nicht als genetische Prädisposition für gestörte Prozesse der Reizverarbeitung und -inhibition bei Alkoholabhängigkeit deklarieren. Wir können jedoch einräumen, dass sich auch bei uns eine Tendenz zur erhöhten Schreckamplitude bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit findet, die vor dem 25. Lebensjahr erkrankten.

Abschließend wird gerade an der Analyse der Subgruppen deutlich, wie im Verlauf einer Studie immer neue Fragen entstehen können und sich verschiedene Anknüpfungspunkte finden lassen. Insgesamt veranschaulicht dies die Bedeutung wissenschaftlichen Arbeitens – ergeben sich doch gerade hieraus häufig neue Fragen und Ideen für andere, weitergehende Forschungsarbeiten.

5. Zusammenfassung

Unter akustischer Präpulsinhibition versteht man die Abschwächung der Schreckreaktion durch die Präsentation eines leiseren, subtilen Reizes (*prepulse*) unmittelbar vor dem eigentlichen Stimulus (*pulse*) [17].

Entscheidend ist, dass der Präpuls-Stimulus dem Schreck-Stimulus zwischen 30 und 500 Millisekunden (ms) vorangehen muss [57], [47], [59].

Die maximale Präpulsinhibition bis hin zum vollständigen Erlöschen des *startle reflexes* wird bei einem Zeitintervall von 100 bis 150 ms erreicht [47]. Eine Zunahme der Präpulsinhibition kann außerdem durch Zunahme der Dauer (20 bis 50 ms) und der Stärke (von 40 auf 85 dB) des Präpulses gelingen [36], [86], [109]. Die stärksten Effekte der Präpulsinhibition werden mit diskreten Stimuli bis 50 ms eines breiten Frequenzspektrums (weißes Rauschen) beobachtet [128], [16].

Präpulsinhibition kann bei allen Säugetieren beobachtet werden und entsteht nicht durch Konditionierung. Die Schreckreaktion auf einen akustischen Schreckreiz lässt sich ab der ersten Exposition des Säugetiers durch die Darbietung einer Kombination aus Präpuls-Stimulus und Schreck-Stimulus hemmen [11].

Das Phänomen der Präpulsinhibition lässt sich auch dann beobachten, wenn der eigentliche Schreck-Reiz und der Präpuls nicht den gleichen Sinnes-Modalitäten entsprechen, was man als Cross-Modalität bezeichnet [10], [48], [56].

Neuroanatomisch verläuft der Reflexbogen des *startle reflex* auf einen akustischen Reiz bei Säugetieren auf Höhe der Medulla oblongata und des Mesencephalon über vier Synapsen, wobei die letzte die motorischen Neurone des Nucleus nervi facialis ansteuert, die über Äste des Nervus facialis den Musculus orbicularis oculi innervieren, was zur Schreckantwort, nämlich dem Augenzwinkern führt [30]. Die Reflexverschaltung der PPI läuft über die Erregung des Nucleus cochlearis und des Nucleus reticularis pontis. Die durch den Präpuls bedingte Aktivierung induziert die Erregung des pontinen Tegmentums, welches hemmend in die Verarbeitung des anschließend auftretenden *startle stimulus* eingreift [31], [67]. Es lässt sich also sagen, dass die Sichtbarmachung einer Schreckreaktion mittels Elektromyogramm und die Untersuchung der Präpulsinhibition ein Korrelat der neuronalen Reizverarbeitung des zentralen Nervensystems darstellt.

Die Funktion dieser Präpulsinhibition (PPI) wird verstanden als ein Prozess der sensorischen Reizverarbeitung des Zentralen Nervensystems: Ein gesundes Individuum kann seine Aufmerksamkeit durch präattentive Ausblendung weniger wichtiger Reize auch in einer reizüberflutenden Umgebung auf das Wesentliche konzentrieren [15]. Die

Präpulsinhibition entspricht also etwa einer Filterfunktion des Gehirns.

Sie ermöglicht dem Organismus Mechanismen, die Masse an sensorischen Stimuli und Informationen zu filtern, was als *sensorimotor gating* bezeichnet wird. Die sensorischen Einflüsse auf das Gehirn werden also von hemmenden Prozessen reguliert, was eine ungestörte Informationsverarbeitung gewährleistet (*protecting of processing*) [15].

Die Untersuchung der Präpulsinhibition stellt eine operationalisierte Methode dar, um die Funktion eines Wahrnehmungsfilters auf basaler, unbewusster Ebene der frühen Stimulusverarbeitung zu analysieren und die präattentive Informationsverarbeitung zu erfassen [15]. Störungen dieses Wahrnehmungsfilters sind bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Es ist zu vermuten, dass Patienten mit Alkoholabhängigkeit eine prädisponierende Störung der Inhibitionsfähigkeiten und damit auch der PPI haben, so dass die Frage aufkommt, ob Inhibitionsdefizite auch ursächlich für Suchterkrankungen sein können, oder aber, ob ein langjähriger Konsum von Alkohol zu einer Störung der Präpulsinhibition führen kann.

Zur Beantwortung dieser Fragen und gegebenenfalls Subtypisierung von Patienten mit Alkoholabhängigkeit, wurde in der vorliegenden Arbeit die Präpulsinhibition an Patienten mit Alkoholabhängigkeit untersucht. Wir stellten uns außerdem die Frage, ob eine Vorhersage über Krankheitsverlauf und/ oder Risikofaktoren getroffen werden kann. Hierzu wurden 19 Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit 18 Normalprobanden verglichen. Die Rekrutierung erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Köln.

Nach Aufklärung und Einwilligung erfolgte bei beiden Gruppen die Erhebung eines Beck-Depression-Inventars II. Anschließend wurde die Messung der Präpulsinhibition in einem schalldichten Labor durchgeführt. Die Messung wurde nach den Guidelines für die Messung des menschlichen Schreckreflexes nach Therry D. Blumenthal konzipiert [9]. An Hand eines Elektromyogramms über dem Musculus orbicularis oculi rechts wurde der Schreckreflex, ausgelöst durch einen akustischen Reiz, erfasst. Zur Schreck-Reiz-Generierung und gleichzeitigen Aufzeichnung des Elektromyogramms wurde das SR-HLAB EMG-System der Firma San Diego Instruments („SDI systems“, San Diego, CA, USA) genutzt. Die Auswertung erfolgte zunächst mittels MATLAB®, anschließend wurden die Daten in Excel umgewandelt und mit SPSS, Version 21 und 22, statistisch ausgewertet.

Es zeigte sich, wie erwartet, ein statistisch signifikanter Unterschied in den BDI-II-Werten zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und den Normalprobanden. Anschließend wurden Unterschiede in der Präpulsinhibition und der Schreckamplitude

untersucht. Zunächst verglichen wir die Gesamt-PPI zwischen den genannten Gruppen, anschließend die Schreckamplitude. Hier fanden wir keinen signifikanten Unterschied. Daraufhin erfolgte eine genauere Untersuchung der PPI-Bedingungen mit in beiden Gruppen signifikant besseren PPI-Leistungen bei einem Interstimulus-Intervall von 120 ms. Über beide Gruppen gerechnet, war die PPI-Leistung jedoch nicht signifikant verschieden. Dann wurden verschiedene Subgruppen gebildet. Zunächst wurde ein Einfluss des Alters bei Beginn der Abhängigkeit berechnet. Hierzu wurden Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die vor dem 25. Lebensjahr erkrankten, mit denjenigen verglichen, die nach dem 25. Lebensjahr erkrankten. Hier fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in der Präpulsinhibition oder der Schreckamplitude. Des Weiteren wurde der Einfluss der Dauer der Abhängigkeitserkrankung untersucht. Hierfür wurde die Gruppe der Patienten mit Alkoholabhängigkeit unterteilt in diejenigen, die kürzer als 10 Jahre an ihrer Suchterkrankung litten, und diejenigen, die länger als 10 Jahre krank waren. Es zeigte sich weder in der Präpulsinhibition noch in der Schreckamplitude ein signifikanter Unterschied. Außerdem untersuchten wir den Geschlechterunterschied, einmal über die gesamten Teilnehmer, dann zwischen Frauen mit Alkoholabhängigkeit und Normalprobandinnen. Ebenso verfahren wir mit männlichen Teilnehmern. Es konnten hier keine signifikanten Unterschiede herausgestellt werden, weder bei der PPI, noch bei der Schreckamplitude. Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit die Menge an täglich konsumiertem Alkohol und deren Einfluss auf PPI und die Schreckamplitude untersucht. Hierzu wurden die Patienten, die an einer Alkoholabhängigkeit litten, erneut in zwei Gruppen unterteilt – in diejenigen, die weniger als 10 Gläser Alkohol pro Tag tranken, und diejenigen, die mehr als 10 Gläser täglich tranken. Auch hier zeigte sich weder in Präpulsinhibition noch bei der Schreckamplitude ein signifikanter Unterschied. Der Effekt des Rauchens wurde ebenfalls näher beleuchtet. Zunächst verglichen wir die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude der rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit den Werten der nichtrauchenden Alkoholabhängigen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dann erfolgte ein Vergleich der Präpulsinhibition und der Schreckamplitude zwischen rauchenden Patienten mit Alkoholabhängigkeit und der Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse stehen in Diskrepanz zu den bisherigen Forschungsergebnissen in der Literatur. Keedwell et al. beschrieben 2001 ein Defizit in der sensorischen Reizverarbeitung bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit während des Entzuges im Sinne einer verstärkten Reizantwort [64]. Auch Krystal zeigte erhöhte Schreckreaktionen auf einen akustischen Reiz bei Alkoholabhängigkeit während des Entzuges [68]. In der

vorliegenden Arbeit konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Weder die Präpulsinhibition noch die Schreckamplitude zeigten signifikante Unterschiede bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, was verschiedene Ursachen haben könnte. Es ist anzumerken, dass unsere Untersuchungen in Diskrepanz zu einigen vorangegangenen nach bereits abgeschlossener Entgiftungsphase durchgeführt wurden.

Im Gegensatz zu bisherigen Forschungsergebnissen, die Männern eine bessere PPI-Leistung nachsagen [114], [70], [17], fanden wir keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf Präpulsinhibition oder Schreckamplitude.

Im Bezug auf die Untersuchung des Nikotinkonsums findet sich ein limitierender Faktor. Aus der Literatur ist ein Einfluss von Nikotinkonsum auf die Präpulsinhibition bekannt [74], [24]. In der vorliegenden Arbeit waren nur unter den Patienten mit Alkoholabhängigkeit Raucher. Zwar fand sich im Vergleich von Rauchern zu Nichtrauchern bei uns kein signifikanter Unterschied, aber grundsätzlich ist dieser nicht auszuschließen. Hier ist also ebenso die im Bezug auf den Nikotinkonsum nicht gemachte Kontrollgruppe zu kritisieren.

Des Weiteren muss die depressive Begleitsymptomatik der Patienten mit Alkoholabhängigkeit bedacht werden. Aus der Literatur ist diesbezüglich einhellig kein Einfluss bekannt [82], [100], [94], daher ist auch in der vorliegenden Arbeit nicht davon auszugehen. Dennoch kommen in der vorliegenden Arbeit theoretisch zwei psychiatrische Krankheitsbilder zusammen. Da zehn der Patienten mit Alkoholabhängigkeit Medikamente zur Behandlung der depressiven Begleitsymptomatik einnahmen, ist hier ebenfalls ein Effekt auf PPI und/oder Schreckamplitude zu befürchten. Braff et al. untersuchten 2001 die Auswirkung von Antidepressiva auf die Präpulsinhibition. Es konnte kein Effekt gefunden werden [17], so dass auch in unserer Studie kein Einfluss der Medikation auf die Untersuchungsergebnisse angenommen werden muss.

Wie in einer Studie von Schellekens et al. 2012 wurde der Einfluss des Alters bei Beginn der Alkoholabhängigkeit auf die Präpulsinhibition und die Schreckamplitude untersucht. In der PPI-Leistung zeigten die *early-onset* Erkrankten (erkrankt vor Erreichen des 25. Lebensjahres) bessere Werte, diese waren jedoch nicht signifikant. Entsprechend den Ergebnissen von Schellekens und seinen Kollegen war die Schreckamplitude in der vorliegenden Arbeit bei den *early-onset* Erkrankten höher als bei den *late-onset* Alkoholabhängigen, jedoch auch ohne statistische Signifikanz. Hier wäre eine Untersuchung mit größeren Stichproben gegebenenfalls aussagekräftiger.

Bei weiterführenden Arbeiten könnte der Fokus darauf liegen, die PPI-Leistung und gegebenenfalls die Schreckamplitude der Patienten mit Alkoholabhängigkeit zu Beginn und zum Ende eines Klinikaufenthaltes zu vergleichen.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie die Präpulsinhibition nicht als genetische Prädisposition für gestörte Prozesse der Reizverarbeitung und -inhibition bei Alkoholabhängigkeit deklarieren. Wir können jedoch eine Tendenz zur erhöhten Schreckamplitude bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, die vor dem 25. Lebensjahr erkrankten, einräumen. Abschließend ist zu sagen, dass für weitere Forschungsarbeiten eine Untersuchung an einer größeren Stichprobe und/oder anderem Paradigma interessant und gegebenenfalls aussagekräftiger sein könnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Abel KM, Allin MP, Hemsley DR, Geyer MA (2003). Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology* 44: 729-737
2. Acri JB, Morse DE, Popke EJ, Grunberg NE (1994). Nicotine increases the sensorigating measured as inhibition of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 114: 369-374
3. American Psychiatric Association (2000), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.
4. Baker TB, Cannon DS (1979). Potentiation of ethanol withdrawal by prior dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 60: 105-110
5. Balaban MT, Losito BDG, Simons RF, Graham FK (1986). Off-line latency and amplitude scoring of the human reflex eye blink with Fortran IV. *Psychophysiology* 23: 612
6. Ballenger JC, Post RM (1978). Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 133: 1-14
7. Bleuer E (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke, Leipzig-Wien.
8. Blumenthal TD (1997). Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology* 34: 446-450
9. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A (2005). Committee report: Guidelines for human startle eye blink electromyographic studies. *Psychophysiology* 42: 1-15
10. Blumenthal TD, Gescheider GA (1987). Modification of the acoustic startle response by a tactile prepulse: effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 24: 320-327
11. Blumenthal TD, Schicatanio EJ, Chapman JG, Norris CM, Ergenzinger ER (1996). Prepulse effects on magnitude estimation of startle-eliciting stimuli and startle responses. *Percept Psychophys*. 58: 73-80
12. Bolino F, DiMichele V, DiCicco L, Manna V, Daneluzzo E, Casacchia M (1994). Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36: 670-679
13. Bolino F, Manna V, Di Cicco L, Di Michele V, Daneluzzo E, Rossi A, Casacchia M, (1992). Startle reflex habituation in functional psychoses: a controlled study. *Neurosci Lett* 145: 126-128
14. Booth BM, Blow FC (1993). The kindling hypothesis: further evidence from a U.S. national study of alcoholic men. *Alcohol* 28: 593-598
15. Braff DL, Geyer MA (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 181-188
16. Braff DL, Geyer MA, Light GH, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, Swerdlow NR (2001). Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 171-178

17. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 156: 234-258
18. Braff DL, Grillon C, Geyer MA (1992). Gating and habituating of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49: 206-215
19. Braff DL, Stone C, Callaway E, Geyer MA, Glick I, Bali L (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15: 339-343
20. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1999). Symptome correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 156: 562-602
21. Brown ME, Anton RF, Malcolm R, Ballenger JC (1988). Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol Psychiatry* 23: 507-514
22. Buydens-Branch L, Brancheu MH, Noumair D (1989). Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 46: 225-230
23. Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1862-1867
24. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 157: 1660-1668
25. Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR (1991). Carbachol infusion into the dentate gyrus disrupts sensorimotor gating of startle in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 105: 347-354
26. Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanidis F, Hanlon MC, Stojanov W, Johnston P, Case V, Schall U (2007). Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *J Neuroscience* 26: 2327-2333
27. Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallet M (1996). Sensorimotor gating in boys with Tourette's Syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 39: 33-41
28. Cloninger CR (1988). Etiologic factors in substance abuse: an adoption study perspective. *NIDA Res Monogr* 89: 52-72
29. Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von Knorring AL, Reich T, Bohman M (1988). Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse* 7: 3-16
30. Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM (1982). A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 2: 791-805
31. Davis M, Gendelman PM (1977). Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat. *J Comp Physiol Psychol* 91: 549-563

32. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). Bearbeitet von Dr. med. Bernd Graubner (2013), ICD-10-GM Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. German Modification.
33. Di Chiara G, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 5274-5278
34. Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN (2002). Kindling of withdrawal: a study of craving and anxiety after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 785-795
35. Duncan EJ, Madonick SH, Parwani A, Angrist B, Rajan R, Chakravorty S, Efferen TR, Szilagyi S, Stephanides M, Chappell PB, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP (2001). Clinical and sensorimotor effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology* 25: 72-83
36. Dykman BM, Ison JR (1975). Temporal integration of acoustic stimulation obtained in reflex inhibition in rats and humans. *J Comp Physiol Psychol* 93: 939-945
37. Ehlers CL, Phillips E, Criado JR, Gilder DA (2011). N4 component responses to pre-pulse startle stimuli in young adults: Relationship to alcohol dependence. *Psychiatry Research* 188: 237-244
38. Fahrmeier L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G (1999). *Statistik. Der Weg zur Datenanalyse*. 2nd ed. Berlin: Springer.
39. Fendt M, Li L, Yeomans JS (2001). Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology* 156: 216-224
40. Freye E (2008). *Opioid in der Medizin*. 7. Auflage. Springer Verlag Berlin.
41. Geyer MA (1998). Behavioral studies of hallucinogenic drugs in animals: implication for schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2: 73-79
42. Geyer MA, Braff DL (1982). Habituation of the blink reflex in normals and schizophrenic patients. *Psychophysiology* 19: 1-6
43. Glöckner-Rist A, Stieglitz RD (2011). SCL-90R - Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis (Deutsche Version). *Psychologische Rundschau* 63: 73-75
44. Gogan P (1970). The startle and orienting reactions in man. A study of their characteristics and habituation. *Brain Res* 18: 117-135.
45. Gomez-Wong E, Marti MJ, Tolosa E, Valls-Sole J (1998). Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Arch Neurol* 55: 1233-1237
46. Gottschalk LA, Haer JL, Bates DE (1972). Effects of sensory overload on psychological state. Changes in social alienation - personal disorganization and cognitive-intellectual impairment. *Arch gen Psychiatry* 27: 451-457
47. Graham FK (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12: 238-248
48. Graham FK (1980). Control of reflex blink excitability. Neural mechanism of goal-directed behavior and learning. Academic press, New York: 511-519

49. Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, Charney DS (1996). Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 64: 169-178
50. Groves PM, Thompson RF (1970). Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev* 77: 419-450
51. Groves PM, Thompson RF (1970). Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev* 77: 419-450
52. Hedderich J, Sachs L (2011). *Angewandte Statistik, Methodensammlung mit R*. 14th ed. Wiesbaden: Springer Gabler.
53. Helzer JE, Pryzbeck TR (1988). The Co-Occurrence of Alcoholism with other Psychiatric Disorders in the General Population and Its Impact on Treatment: *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*
http://www.jsad.com/jsad/article/The_CoOccurrence_of_Alcoholism_with_other_Psychiatric_Disorders_in_the_Gen/3795.html (zuletzt abgerufen am 01.07.2013)
54. Hilti C, Cattapan-Ludewig K, Geyer MA (2006). Prepulse Inhibition – A Paradigm to assess Gating functions in Schizophrenia Patients. In: French DP (ed). *Schizophrenic Psychology: New Research*. New York: Nova Science Publishers Inc. 211-238
55. Hoffman DC, Donovan H (1994). D1 and D2 dopamine receptor antagonists reverse prepulse inhibition deficits in an animal model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 115: 447-453
56. Hoffman HS, Ison JR (1980). Reflex modification in the domain of startle: Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 2: 175-189
57. Hoffman HS, Wible BL (1969). Temporal parameters in startle facilitation by steady background signals. *J Acoust Soc Am* 47: 7-12
58. Hutchison KE, Niaura R, Swift R (2000). The effects of smoking high nicotine cigarettes on prepulse inhibition, startle latency and subjective responses. *Psychopharmacology (Berl)* 150: 244-252
59. Ison JR, Hoffman HS (1983). Reflex modification in the domain of startle: The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull* 94: 3-17
60. Ison JR, Reiter L, Warren M (1979). Modulation of the acoustic startle reflex in humans in the absence of anticipatory changes in the middle ear reflex. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 5: 639-642
61. J Bortz (1999), *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 5th ed. Springer Verlag: Berlin.
62. Johansson C, Deveney AM, Reif D, Jackson DM (1999). The neuronal selective nitric oxide inhibitor AR-R 17477 blocks some effects of phencyclidine, while having no observable behavioural effects when given alone. *Pharmacol Toxicol* 84: 226-233
63. Karper LP, Grillon C, Abiasaab D (1995). The effect of ketamine on prepulse inhibition and attention. *Schizophrc Res* 15: 180
64. Keedwell PA, Kumari V, Poon L, Marshall EJ, Checkley SA (2001). Information processing deficits in withdrawing alcoholics. *Addict Biol* 6: 239-245
65. Kehne JH, McCloskey TC, Taylor VL, Black CK, Fadayel GM, Schmidt CJ (1992). Effects of the serotonin releasers 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 4-chloramphetamine (PCA) and fenfluramine on acoustic and tactile startle reflexes in rats. *J Phamacol Exp Ther* 260: 78-89

66. Klinker R, Pape HC, Silbernagl S. (2005). *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart.
67. Koch M, Lingenhohl K, Pilz PK (1992). Loss of the acoustic startle response following neurotoxic lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons. *Neuroscience* 49: 617-625
68. Krystal JH, Webb E, Grillon C, Cooney N, Casal L, Morgan CA, Southwick SM III, Davis M, Charney DS (1997). Evidence of acoustic startle hyperreflexia in recently detoxified early onset male alcoholics: modulation by yohimbine and m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Psychopharmacology* 131: 207-215
69. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depression-Inventars (BDI-II). *Nervenarzt* 78: 651-656
70. Kumari V, Aasen I, Sharma T (2004). Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 69: 219-235
71. Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U, Mitterschiffthaler MT, Sharma T (2005). Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *NeuroImage* 26: 1052-1058
72. Kumari V, Soni W, Mathew VM, Sharma T (2000). Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms and medication. *Arch Gen Psychiatry* 57: 609-614
73. Kumari V, Soni W, Sharma T (1999). Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am J Psychiatry* 156: 1046-1051
74. Kumari V, Soni W, Sharma T (2001). Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle in schizophrenia. *Psychopharmacology* 16: 321-326
75. Lane SJ, Ornitz EM, Guthrie D (1991). Modulatory influence of continuous tone, tone offset and tone onset on the human acoustic startle response. *Psychophysiology* 28: 579-587
76. Leaton RN, Cassella JV, Borszcz GS (1985). Short-term and long-term habituation of the acoustic startle response in chronic decerebrate rats. *Behav Neurosci* 99: 901-912
77. Lechtenberg R, Worner TM (1991). Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admission in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 26: 221-225
78. Lee Y, Lopez DE, Meloni EG, Davis M (1996). A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J Neurosci* 16: 3775- 3789
79. Leggio L, Kenna GA, Fenton M, Bonenfant E, Swift RM (2009). Typologies of alcohol dependence. From Jellinek to genetics and beyond. *Neuropsychol Rev* 19: 115-129
80. Lipp OV, Krinitzky SP (1998). The effect of repeated prepulse and reflex stimulus presentations on startle prepulse inhibition. *Biol Psychol* 47: 65-76
81. Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX (2003). The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biological Psychology* 63: 311-323
82. Ludewig S, Ludewig K (2003). No prepulse inhibition deficits in patients with unipolar depression. *Depression and Anxiety* 17: 224-225
83. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX (2002b). Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 15: 55-60

84. M Precht, R Kraft, M Bachmaier (2005). *Angewandte Statistik*. Oldenbourg.
85. Malin JP, Stolzel R, Tritschler J (1980). Habituation of the human orbicularis oculi reflex. *EEG EMG Z Electroencephalogr Electromyogr Verwandte Geb* 11: 111-118
86. Mansbach RS, Geyer MA (1991). Parametric determinants in pre-stimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl)* 105: 162-168
87. Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL (1988z). Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 94: 507-514
88. Martinez DL, Geyer MA (1997). Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alphaethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 16: 246-255
89. Martinez DL, Geyer MA (1997). Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 16: 246-255
90. McGhie A, Chapman J (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 34: 103-116
91. Neuner I, Stocker T, Kellermann T, Ermer V, Wegerner HP, Eickhoff SB, Schneider F, Shah NJ (2010). Electrophysiology meets fMRI: neural correlates of the startle reflex assessed by simultaneous EMG-fMRI data acquisition. *Human Brain Mapping* 31: 1675-1685
92. Ornitz EM, Hanna GL, de Traversay Y (1992). Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis. *Psychophysiology* 29: 437-451
93. Penders CA, Delwaide PJ (1972). Electrophysiological analysis of the blinking reflex in normal human being and clinical neurology. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 2: 354-361
94. Perry W, Minassian A, Feifel D (2004). Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *J Affect Disord* 81: 179-184
95. Pich EM, Pagliusi SR, Tessari M, Talabot-Ayer D, Hooft van Huijsduijnen R, Chiamulera C (1997). Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 275: 83-86
96. Pilz PK, Schnitzler HU (1996). Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold and latency measures. *Neurobiol Learn Mem* 66: 67-79
97. Pombo S, Lesch OM (2009). The alcoholic phenotypes among different multidimensional typologies: similarities and their classification procedures. *Alcohol Alcohol* 44: 46-54
98. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G (1996). Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 382: 255-257
99. Pouretmad HR, Thompson PJ, Fenwick PBC (1998). Impaired sensorimotor gating in patients with non-epileptic seizures. *Epilepsy Res* 31: 1-12
100. Quednow BB, Westheide J, Kuhn KU, Werner P, Maier W, Hawellek B (2006c). Normal prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in suicidal depressive patients without psychotic symptoms. *J Affect Disord* 92: 299-303

101. Rasch B, Friese M, Hofmann WJ, Naumann E (2006)., Quantitative Methoden Band 2. 2nd ed. Heidelberg: Springer.
102. Reiter LA, Ison JR (1977). Inhibition of the human eye blink reflex: an evaluation of the sensitivity of the Wendt-Yerkes method for threshold detection. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 3: 325-336
103. Rigdon GC, Weatherspoon JK (1992). 5-Hydroxytryptamine 1a receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 486-493
104. Saladin ME, Drobos DJ, Libet JM, Coffey SF (2002). The human startle reflex and alcohol cue reactivity: Effects of early vs. late abstinence. *Psychology of Addictive Behaviors* 16: 98-105
105. Schächinger H, Müller BU, Strobel W, Langewitz W, Ritz R (1999). Midazolam effects on prepulse inhibition of the acoustic blink reflex. *Br J Clin Pharmacol* 47: 421-426
106. Schall U, Catts SV, Karayanidis F, Ward PB (1999). Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. *J Neuropsychopharmacology* 2: 83-93
107. Schellekens AFA, Mulders PCR, Ellenbroek B, de Jong CAJ, Buitelaar JK, Cools A, Verkes RJ (2012). Early- Onset Alcohol Dependence Increases the Acoustic Startle Reflex. *Alcohol Clin Exp Res*: 1-9
108. Schuster N (2009). Suchtentstehung – Spuren im Gehirn. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 17
109. Schwarzkopf SB, McCoy L, Smith DA, Boutros NN (1993). Test-retest reliability of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Biol Psychiatry* 34: 896-900
110. Sipes TA, Geyer MA (1994). Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropharmacology* 33: 441-448
111. Soyka M (1999). *Alkoholabhängigkeit: Grundlagen und Therapie*. 2nd ed. Heidelberg: Springer
112. Spanagel R (2009). Alcoholism – a systems approach from molecular physiology to behavior. *Physiol Rev* 89: 649-705
113. Spanagel R, Höltner SM (1999). Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 34: 231-243
114. Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SW, Hartston H, Geyer MA, Braff DL (1993). Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biological Psychiatry* 34: 253-260
115. Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL (1993a). A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 33: 298-301
116. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA, Koob GF (1986). Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle response in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 21: 23-33
117. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N (1994a). Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51: 139-154

118. Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL, Geyer MA (1992). The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review. *J Psychopharmacology* 6: 176-190
119. Swerdlow NR, Keith VA, Braff DL, Geyer MA (1991). Effects of spiperone, raclopride, SCH 23390 and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 256: 530-536
120. Swerdlow NR, Koob GF (1986). Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci* 10: 197-245
121. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR (1995c). Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 192-200
122. Swerdlow NR, Zisook D, Taaid N (1994b). Seroquel (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle apomorphine-treated rats: Similarities to clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 114: 675-678
123. Tölle R, Batra A, Buchkremer G (2001). Serie - Alkoholismus: Beziehung von Alkoholismus, Drogen- und Tabakkonsum. *Dtsch Aerztebl* 40: 51-78
124. van der Bree MB, Johnson EO, Neale MC, Svikis DS, McGue M, Pickens RW (1998). Genetic analyses of diagnostic systems of alcoholism in males. *Biol Psychiatry* 43: 139-145
125. Venables PH (1960). The effect of auditory and visual stimulation on the skin potential response of schizophrenics. *Brain* 83: 77-92
126. Weike AI, Bauer U, Hamm AO (2000). Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 47: 61-70
127. Wilkins DE, Hallett M, Wess MM (1986). Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. A review. *Brain* 109: 561-573
128. Wynn JK, Dawson ME, Schell AM (2000). Discrete and continuous prepulses have differential effects on startle prepulse inhibition and skin conductance orienting. *Psychophysiology* 37: 224-230
129. Zhang J, Forkstam C, Engel JA, Svensson L (2000). Role of dopamine in prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychopharmacology (Berl)* 149: 181-188

7. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Maren Kirchhöfer
Adresse	Hohenzollernring 4 22763 Hamburg Mobil: 0173 1693121 E-Mail : marenkirchhoefer@googlemail.com
Geburtsdatum	11. Oktober 1985
Geburtsort	Engelskirchen
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig
Mutter	Christiane Kirchhöfer, geb. Gürke Erzieherin
Vater	Martin Kirchhöfer Ingenieur

AUSBILDUNG

September 1996 bis April 2005	Gymnasium Schloß Neuhaus Abschluss mit Allgemeiner Hochschulreife
Oktober 2005 bis Dezember 2011	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Studium der Humanmedizin
Juli / August 2007	1. Staatsexamen
Oktober / November 2011	2. Staatsexamen
Dezember 2011	Approbation als Ärztin

PRAXIS

März 2012	St. Elisabethen-Krankenhaus, Frankfurt/Main
bis April 2013	Klinik für Allgemein-, Visceral-, Unfall- und Gefäßchirurgie Klinik für Thoraxchirurgie
Seit September 2013	Asklepios Klinik Altona Gefäßzentrum West Klinik für Gefäß- und endovasculäre Chirurgie