

**Zur Neurotoxizität von Methylenedioxyamphetaminen (Ecstasy):
Akustisch evozierte Potentiale als Mass für das Funktionsniveau serotonerger
Neuronenverbände im ZNS**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Psychologe

Markus Rezk-Salama

aus Hannover

Berichter: Universitätsprofessorin Dr. med. Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank
Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Klaus Willmes-von Hinkeldey

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	4
1.1 Entaktogene als neue Substanzklasse	4
1.1.1 Pharmakologischer Wirkmechanismus.....	5
1.1.2 Psychotrope und körperliche Akutwirkungen	6
1.1.3 Risiken des langfristigen und regelmäßigen Konsums.....	7
1.2 Serotonin und seine Bedeutung als Neuromodulator	8
1.3. Neurotoxizität von Entaktogenen	11
1.3.1 Tierexperimentelle Studien.....	11
1.3.2 Übertragbarkeit auf den Menschen.....	13
1.3.3 Studien am Menschen.....	13
1.4. Evozierte Potentiale als Indikator für Veränderungen zentraler serotonerger Systeme	17
1.5. Vorarbeiten und Ziel der vorliegenden Arbeit.....	22
2. Methoden.....	24
2.1 Probanden	24
2.2 Vorgehen	28
2.3 Statistische Analyse.....	29
3. Ergebnisse	30
4. Diskussion	40
Zusammenfassung.....	43
Literaturverzeichnis.....	45
Curriculum Vitae.....	51
Danksagung.....	52

1. Einführung

1.1 Entaktogene als neue Substanzklasse

Ich fühlte mich ziemlich angespannt, als mich eine Freundin namens Claudia anrief und mir anbot, mit ihr auf einen Ecstasy-Trip zu gehen. Ich kannte diese extrovertierte Schauspielerin schon seit Jahren. Als eher introvertierter Typ hatte ich immer darauf geachtet, etwas Distanz zu bewahren. Nachdem wir in ihrer Wohnung die Kapseln geschluckt hatten, machten wir uns auf den Weg nach Kew Gardens, einen Ort, den ich liebe und an dem ich mich sicher zu fühlen glaubte. Unterwegs spürte ich ähnliche Symptome, wie ich sie vom LSD in den sechziger Jahren her kannte. Ich sah ungewöhnliche Dinge geschehen, die ganz normal wurden, sobald ich genauer hinschaute. Als wir in den Zug stiegen, nahm Claudia meine Hand ... Was für eine Überraschung! Ihre Berührung fühlte sich gut an. Es gab nichts Bedrohliches an ihr, sie war wirklich herzlich und fürsorglich. Sogar der alte Sitzplatz des Zuges fühlte sich gut an. Ich rieb meinen Hinterkopf daran wie eine Kuh den ihren am Gatter. Claudia freute sich zu sehen, wie ich mich öffnete. „Der Trip könnte mir wirklich gefallen. Würdest Du mich aufhalten, wenn ich zu weit gehe?“ fragte ich. Sie lachte und sagte, ich solle einfach genießen, sie passe schon auf mich auf. Ich räkelte mich wie eine Katze und liess mich unter den Tisch gleiten, um den Raum zu genießen. Ich fand es lustig, dass ein zurückhaltender Typ wie ich mich so benahm. Als ich mich wieder setzte, meinte ich, ich könnte den Zug wie ein Pferd reiten und bewegte mich im Rhythmus seines Holperns. Ich schaute aus dem Fenster und sah alles von neuem, nicht nur das Schöne, auch das Hässliche. Als wir ausstiegen, atmete ich ein paar Mal tief ein. Die Lust fühlte sich herrlich an. Es war schön zu leben. Mein Verstand fragte: „Was ist anders als sonst? Warum ist das Leben nicht immer so?“ Ich zog den Schluss, dass ich mir jetzt einfach erlaubte, das zu genießen, was immer schon dagewesen war. Ich realisierte, dass ich die Gewohnheit angenommen hatte, mich zurückzuhalten. Nicht dieser durch die Droge hervorgerufene Zustand war verzerrt; was ich als meinen normalen Zustand akzeptiert hatte, war pervers. Ich begriff, dass ich in den letzten Jahren eine leichte Depression durchgemacht hatte. Die Ursache schien mir jetzt offensichtlich: Vor ein paar Jahren hatte ich mich ernsthaft übers Ohr gehauen gefühlt, und dieses Gefühl hatte ich immer wie eine Last mit mir herumgetragen. Diese Erkenntnis und die Erfahrung von ein paar Stunden „Freiheit“ waren genau die Stärkung, die ich brauchte. Sie brachten mich aus dem Trott heraus, ich konnte mich wieder begeistert ans Werk machen. (Saunders & Walder 1996, S. 14f)

Wie Nicholas Saunders, von dem dieser Erfahrungsbericht stammt, geht es vielen Menschen in der westlichen postmodernen industriellen Gesellschaft. Sie nehmen die Droge Ecstasy – zumeist allerdings bei Rave-Parties in der Techno-Szene – mit der Motivation, die im Alltag häufig erlebte innere Leere für ein paar Stunden auszufüllen oder zumindest zu verdecken und in den Raum der schönen Gefühle einzutauchen: in eine Welt des Einsseins und des offenen Herzens, wo man sich mit sich selbst und den anderen in Einklang fühlt. Darüber hinaus findet Ecstasy Interesse bei Menschen, welche es in kleineren Gruppen von Freunden und Bekannten oder in Gruppentherapien einnehmen, um den gemeinsamen Umgang zu vertiefen, mit dem Ziel, das Leben besser zu bewältigen, sich selbst besser zu verstehen und die im Alltag oft verloren gegangene Liebesfähigkeit wiederzufinden.

Der Ecstasy-Wirkstoff **MDMA** (3,4-Methylen-Dioxy-N-Methylamphetamin) und seine chemischen Analoga **MDA** (3,4-Methylendioxy-amphetamin), **MDE** (3,4-Methylendioxyethyl-amphetamin), und **MBDB** (N-Methyl-benzo-dioxol-butanamin) werden zu einer neuen, eigenständigen psychotropen Substanzklasse zusammengefasst. Sie sind chemisch eng verwandt mit den Amphetamin-Stimulantien und den klassischen Psychedelika. Während der Name Ecstasy ursprünglich nur für die Substanz MDMA verwendet wurde, versteht man heute darunter sowohl MDMA als auch die genannten Analogsubstanzen. Wegen ihrer einzigartigen gefühlsbetonten Wirkungskomponente werden diese Stoffe auch **Empathogene** oder **Entaktogene** genannt. Diese Bezeichnungen sollen zum Ausdruck bringen, dass Gefühle von Liebe, Glück und Nähe zu anderen Menschen im Vordergrund stehen, wohingegen sowohl die aufputschende Wirkung der Amphetamine als auch Psychedelika-typische Erlebnisse wie die Auflösung der Ich-Struktur und die Verzerrung von Sinneswahrnehmungen im Vergleich zu den gefühlsbezogenen Reaktionen eher in den Hintergrund treten. (Peroutka et al. 1988 ; Cohen 1995; Parnefjord 2000). Die Entaktogene scheinen demnach eine Zwischenstellung zwischen Amphetaminen einerseits und klassischen Psychedelika andererseits einzunehmen. Wie auch epidemiologische Studien belegen, finden sie eine zunehmende Verbreitung als Modedrogen (Schuster, Wittchen et al. 1998; Speck & Reimers 1999).

1.1.1 Pharmakologischer Wirkmechanismus

Die Wirkung der Entaktogene auf das ZNS wird in erster Linie durch eine **Ausschüttung** und **starke Hemmung der Wiederaufnahme** der endogenen Neuromodulatoren **Serotonin**, Dopamin und Noradrenalin vermittelt, wobei die Freisetzung von Serotonin am stärksten und jene von Noradrenalin am schwächsten beeinflusst wird (Johnson et al. 1986, 1988; Steele et al. 1987). Darüber hinaus wirken Entaktogene als direkte Agonisten an Serotonin- (5-HT₂-, 5-HT₁-) und Dopamin (D₂) –Rezeptoren; diese Eigenschaften werden jedoch als weniger bedeutsam für die psychotropen Wirkungen erachtet (Battaglia et al. 1988a; Lyon et al. 1986).

1.1.2 Psychotrope und körperliche Akutwirkungen

Die folgenden beiden Tabellen fassen die erwünschten und unerwünschten psychotropen und somatischen Akutwirkungen der Entaktogene nach ihrer Häufigkeit systematisch zusammen (mod. nach Gouzoulis-Mayfrank 1999, S. 44).

Tabelle 1.1: Psychotrope Akutwirkungen der Entaktogene

	bejaht von
Euphorie mit Gefühlen von Liebe, Glück, Einheit und Frieden	97 %
Gefühl der Nähe zu anderen Menschen	90 %
erhöhte Energie, Reaktionsbereitschaft und Vigilanz	50 %
Leuchten visueller Objekte	42 %
Konzentrationsstörungen	38 %
Parästhesien (Kribbeln, Brennen, ...)	35 %
Schlafstörungen	33 %
optische Wahrnehmungsstörungen (Verzerrungen, Illusionen, selten Pseudohalluzinationen)	20 %
Misstrauen	20 %
Angst	16 %
depressive Stimmung	12 %

Tabelle 1.2: Somatische Akutwirkungen der Entaktogene

	bejaht von
Pupillenerweiterung	88 %
Trismus (Kiefersperre)	75 %
Tachykardie	72 %
Bruxismus (Zähneknirschen)	65 %
Mundtrockenheit	61 %
Tremor	42 %
Palpitationen (Zucken)	41 %
Diaphorese (Schweißsekretion)	38 %
Rückenschmerzen	32 %
Hitzewallungen / Kälteschauer	31 %
Kälteempfindlichkeit	27 %
Schwindel oder Übelkeit	24 %
Verschwommensehen	20 %

1.1.3 Risiken des langfristigen und regelmäßigen Konsums

Wegen der angenehmen Erlebnisse, welche Ecstasy vermittelt, wird der Drang der Betroffenen, dem Alltag für kurze Momente zu entfliehen, sehr gross, was zur Folge hat, dass viele Konsumenten in den süchtigen Missbrauch der Substanzen abgleiten, anstatt nach Wegen zu suchen, die Erfahrungen, welche diese Mittel ermöglichen, im Alltag zu integrieren und umzusetzen, wie es bei der Verwendung von MDMA in der Psychotherapie angestrebt wird (vgl. Widmer 1989). Der chronische Missbrauch von Substanzen der Ecstasy-Gruppe könnte möglicherweise ein erhebliches Risiko für die Gesundheit der Konsumenten darstellen, da sich in letzter Zeit Hinweise auf langfristige und eventuell irreversible neurotoxische Hirnschäden durch diese Stoffe mehren.

Mit den Risiken des chronischen Ecstasy-Konsums befasst sich die vorliegende Arbeit: Nach einer kurzen Darstellung der Bedeutung von Serotonin als Neuromodulator im ZNS sollen zunächst die bisherigen Forschungsergebnisse zur Neurotoxizität von Entaktogenen zusammengefasst werden, wobei insbesondere die Bedeutung der serotonergen Systeme hervorgehoben wird. Anschliessend wird gezeigt, dass sich akustisch evozierte elektrokortikale Potentiale (AEP), genauer die Abhängigkeit der N1/P2-Komponente von der Lautstärke (Lautstärke-Abhängigkeit der akustisch evozierten Potentiale; im weiteren Text abgekürzt mit LAAEP) als „Messinstrument“ für die serotonerge Neurotransmission im ZNS eignen. Im Anschluss daran wird eine Untersuchung vorgestellt, in welcher die LAAEP als Indikator zur Erfassung möglicher neurotoxischer Schäden bei Ecstasy-Konsumenten eingesetzt wird.

1.2 Serotonin und seine Bedeutung als Neuromodulator

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT) ist ein biogenes Amin, welches beim Menschen in verschiedenen Geweben aus der Aminosäure L-Tryptophan über die Zwischenstufe 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) biosynthetisiert wird. Nur ein verhältnismäßig kleiner Teil kommt im ZNS vor. Der grösste Teil des Serotonins findet sich in den enterochromaffinen Zellen im Gastrointestinaltrakt sowie in den Thrombozyten. Dennoch ist Serotonin als Neuromodulator im Gehirn von herausragender Bedeutung: Die Zellkörper des zentralen serotonergen Systems liegen v.a. in den Raphe-Kernen im Hirnstamm. Die Nervenzellen im dorsalen Raphe-Kern projizieren monosynaptisch mit ihren Axonen ins gesamte Vorderhirn und außerdem ins Kleinhirn, während der kaudale Nucleus raphe v.a. ins Rückenmark projiziert (vgl. Abb. 1.1). Nach der Ausschüttung in den synaptischen Spalt entfaltet Serotonin seine Wirkung durch Interaktion mit verschiedenen ionotropen und G-Proteingekoppelten Rezeptoren; seine Wiederaufnahme in die Nervenendigung wird durch präsynaptisch lokalisierte Serotonin-Transporter vermittelt, welche, wie noch gezeigt wird, gemäß tierexperimentellen Studien nach MDMA-Gabe in ihrer Dichte vermindert sein sollen. Der Wiederaufnahme folgt, wie üblich, die erneute Speicherung in den Vesikeln oder aber der Abbau durch die Monoaminoxidase und die Aldehydoxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) (vgl. Abb. 1.2).

Im Gegensatz zu den *Neurotransmittern* (Glutamat, Aspartat, GABA, Glycin), welche für eine rasche und exakte Signalübermittlung zuständig sind, wirken die *Neuromodulatoren*, zu denen neben Dopamin, Noradrenalin und Acetylcholin auch das Serotonin zählt, eher langsam und beeinflussen mehr die generelle Reagibilität kortikaler und subkortikaler Strukturen. *Zentrale* Serotonin-Neurone sollen zur Regelung von Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Schmerzwahrnehmung, Sexualverhalten, Nahrungsaufnahme und Körpertemperatur beitragen. Eine Fehlfunktion des zentralen serotonergen Systems diskutiert man seit langem als einen der Faktoren bei der Entstehung von Depressionen und in neuerer Zeit auch als Faktor bei der Ätiologie von Angst- und Zwangserkrankungen, wobei einige Autoren bei diesen Störungen auch von Serotonin-Spektrumerkrankungen sprechen (Kasper 1997). Neben den neuronalen Wirkungen spielt Serotonin auch bei der Regulierung der zerebralen Durchblutung und der Gefäßweite eine Rolle. Die *peripheren* Wirkungen von Serotonin sind komplex und sollen hier nicht weiter behandelt werden.

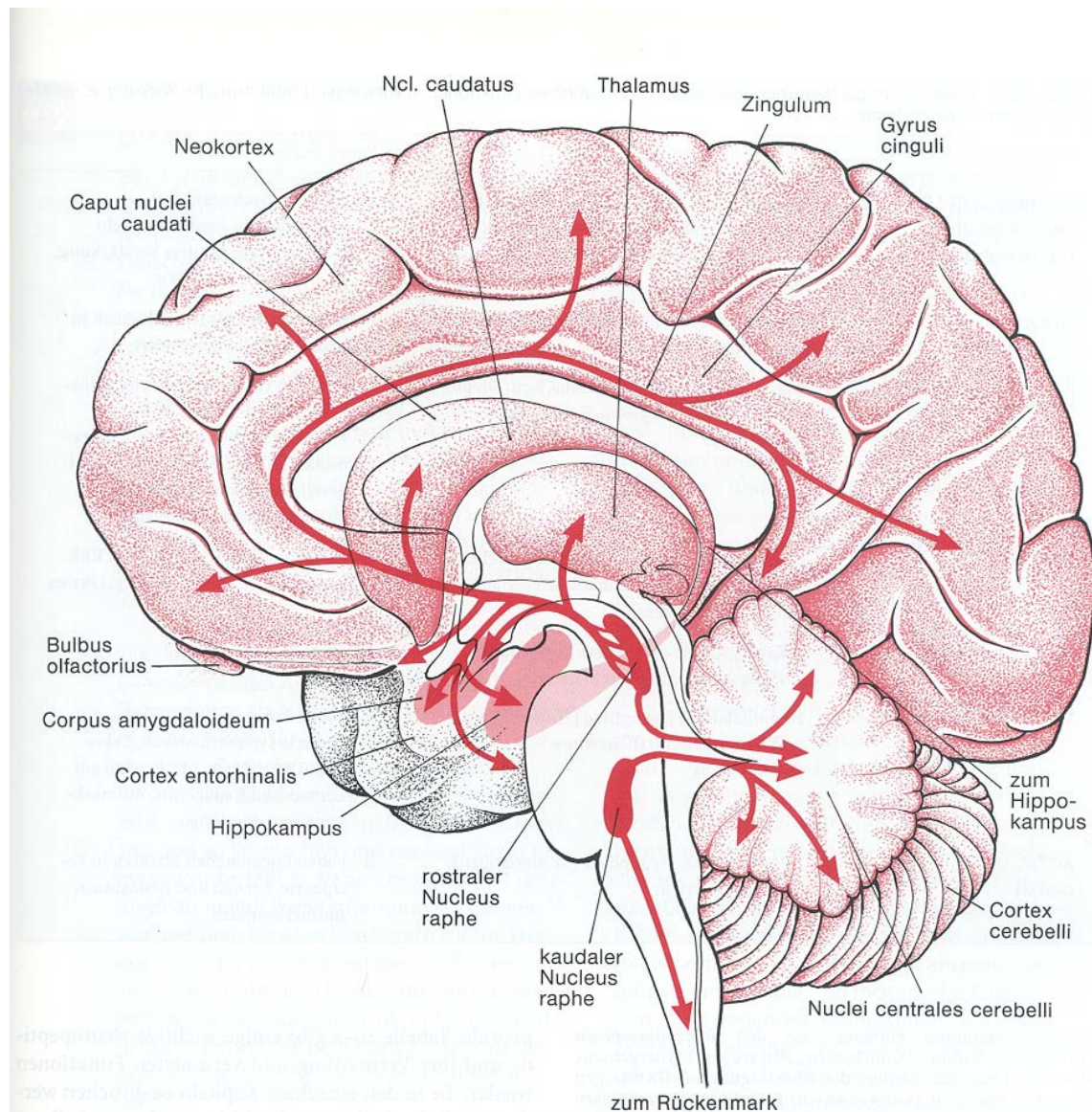


Abb. 1.1: Das serotonerge System

Der Nucleus raphe bildet eine mehr oder weniger kontinuierliche Anhäufung von Zellgruppen um die Mittellinie durch den ganzen Hirnstamm; zur besseren Übersicht wurde er hier in einen rostralen und einen kaudalen Teil getrennt. Der rostrale Nucleus raphe projiziert zu einer grossen Anzahl von Strukturen des Vorderhirns. Nicht eingezeichnet sind hier jene Fasern, die lateral durch die Capsula interna und die Capsula externa in weite Teile des Neokortex projizieren. (nach Birbaumer & Schmidt 1999, S. 479)

Die individuellen Eigenschaften des serotonergen Systems scheinen die biologische Grundlage für eine Reihe von Persönlichkeitsmerkmalen zu bilden: Eigenschaften wie Sensationssuche (sensation seeking), mangelnde Impulskontrolle mit einer erhöhten Bereitschaft zu selbst- und fremdaggressiven Handlungen sowie antisoziale Tendenzen werden mit einer niedrigen zentralen serotonergen Funktion in Verbindung gebracht. Zuckerman (1979) hat die Persönlichkeitseigenschaft Sensationssuche als Bedürfnis nach vielfältigen und neuartigen Erlebnissen und Abenteuern mit der Bereitschaft, dafür physische und soziale Risiken einzugehen, beschrieben. Kürzlich haben Laviola und Mitarbeiter Sensationssuche als speziell für das Jugendalter typischen Wesenszug charakterisiert und als psychobiologischen Risikofaktor für den Drogenmissbrauch identifiziert (1999).

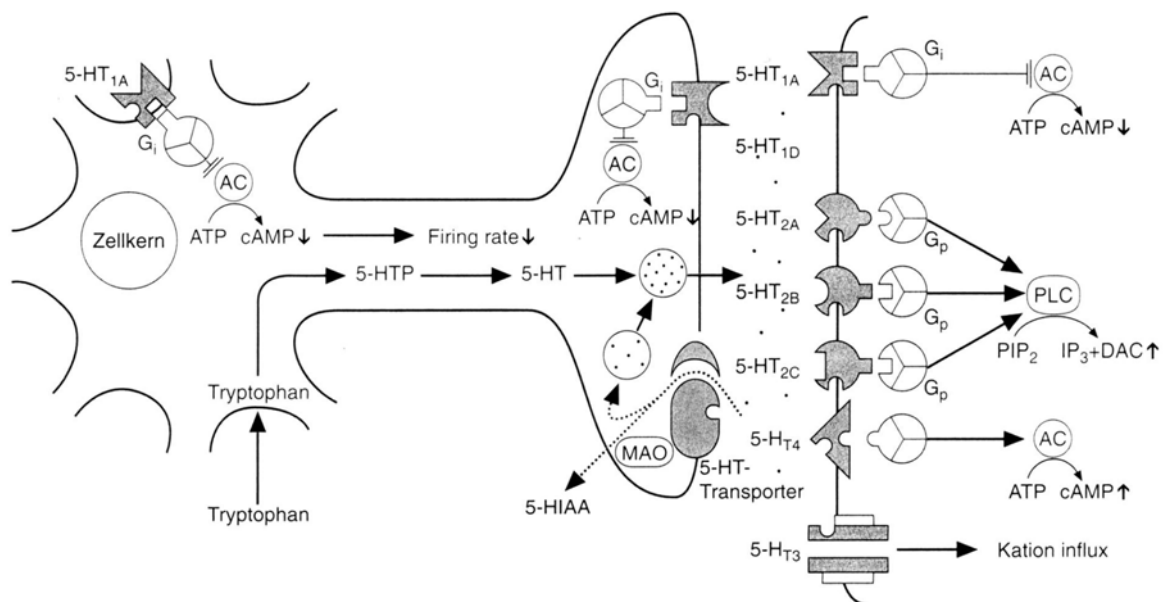


Abb. 1.2: Die serotonerge Neurotransmission

AC: Adenylatcyclase, PLC: Phospholipase C, G: glomerulärer Proteinkomplex, 5-HTP: 5-Hydroxytryptophan, 5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure, PIP: Phosphatidyl-inositol-diphosphat, IP: Inositolphosphat, DAC: Diacylglycerin, ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat (vgl. Kasper 1997, S. 8)

1.3. Neurotoxizität von Entaktogenen

1.3.1 Tierexperimentelle Studien

Verschiedene tierexperimentelle Studien an Mäusen, Nagetieren und Affen erbrachten wiederholt Hinweise für eine neurotoxische Wirkung der Ecstasy-Stoffgruppe:

- So führte bei **Ratten** die Gabe von MDA und MDMA (20 mg/kg subkutan, 2 x täglich über 4 Tage) zur einer Abnahme des Gehaltes an Serotonin und seinem Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure sowie zur Verminderung der Dichte an präsynaptischen Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter in Neuronen der Großhirnrinde, des Hippocampus, des Striatum, des Hypothalamus und des Mittelhirns, während man an den katecholaminergen Systemen keinerlei langfristige Veränderungen fand (Battaglia et al. 1987).
- In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe (Battaglia et al. 1988b) bewirkte die Gabe unterschiedlicher Mengen von MDMA (5 – 20 mg/kg, 2 x täglich über 4 Tage) bei **Ratten** und **Meerschweinchen** eine Dosis-abhängige Reduktion von Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure sowie der Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter.
- Ricaurte und Mitarbeiter (1987) fanden bei **Ratten** ähnliche, wenn auch – verglichen mit MDMA – deutlich schwächere Effekte von MDE auf die serotonergen Systeme. Auch hier zeigten sich keine langandauernden Wirkungen auf die katecholaminergen Systeme.
- Bei **Primaten** fanden Ricaurte und Mitarbeiter (1988a), dass MDMA eine in Abhängigkeit von der Dosierung mehr oder weniger ausgeprägte Verarmung des Hirngewebes an Serotonin und seinem Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure sowie einen Untergang serotonerger Nervenfortsätze und außerdem auch pathologische Veränderungen der Nervenzellkörper im dorsalen, nicht jedoch im medianen Raphe-Kern verursacht.
- Um die Dauer der durch MDMA hervorgerufenen Hirnschäden bei **Primaten** zu untersuchen, erfassten Ricaurte und Mitarbeiter (1992) den Gehalt an Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure sowie die Dichte der Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter in den Neuronen zu verschiedenen Zeitpunkten (2 Wochen, 10 Wochen, 8 Monate und 18 Monate) nach Verabreichung der Substanz. Es zeigte sich, dass selbst 18 Monate nach der letzten MDMA-Gabe noch deutliche strukturelle

Veränderungen nachweisbar waren. In der Großhirnrinde waren die Regenerationsvorgänge insgesamt eher schwach ausgeprägt (Hyporegeneration), wohingegen in tiefer gelegenen Arealen (z.B. im Hypothalamus) zum Teil abnorm überschießende Reinnervationsmuster gefunden wurden (Hyperregeneration). Fischer und Mitarbeiter (1995) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine neuere Studie von Hatzidimitriou und Mitarbeitern (1999) konnte sogar noch 7 Jahre nach der MDMA-Gabe vergleichbare neuroanatomische Veränderungen am Primatenhirn nachweisen.

- Scheffel et al. (1998) konnten kürzlich bei **Primaten**, denen man MDMA verabreicht hatte, in vivo mittels Positronenemissionstomographie (PET) und einem radioaktiv markierten Serotonintransporter-Liganden langfristige Dichteveränderungen der Serotonintransporter nachweisen, welche mit den oben beschriebenen neuropathologischen Veränderungen in Einklang stehen.

Tierversuche erbrachten somit mehrfach Hinweise auf langandauernde neurotoxische Wirkungen von Stoffen aus der Ecstasy-Gruppe, welche selektiv die serotonergen, nicht jedoch die katecholaminergen Systeme im ZNS betreffen.

Als möglichen pathogenetischen Mechanismus der neurotoxischen Schädigung nehmen Sprague und Mitarbeiter (1998) an, dass Dopamin in die durch MDMA entleerten präsynaptischen serotonergen Axonterminale aufgenommen wird und dort durch die Monoaminoxidase B (MAO B) abgebaut wird, was zur Bildung freier Radikale und somit zum selektiven Untergang serotonerger Axone und Axonendigungen führt. Dafür spricht auch, dass die Gabe des Antioxidans alpha-Liponsäure zusammen mit MDMA die serotonergen Schäden bei Ratten verhindern kann, wie Aguirre und Mitarbeiter (1999) zeigen konnten.

Bei Nagetieren scheinen die Schäden nur auf die Nervenfortsätze beschränkt zu sein, während sie sich bei Primaten auch auf die Nervenzellkörper erstrecken. Auch was die Regeneration der Neurone betrifft, sind Primaten offensichtlich schwerer betroffen: Während man im Rattenhirn nach 12 Monaten eine weitgehende Regeneration der geschädigten Axonendigungen fand, waren im Primatenhirn auch nach 18 Monaten noch ausgeprägte strukturelle Hirnveränderungen nachweisbar (zusammenfassend: Ricaurte et al. 1989). Die im Vergleich zum Rattenhirn größere Empfindlichkeit des Primatenhirns gegenüber Ecstasy legt den Gedanken an eine möglicherweise noch stärkere Sensibilität des *menschlichen* Gehirns nahe.

1.3.2 Übertragbarkeit auf den Menschen

Wie Gouzoulis-Mayfrank und Mitarbeiter (2002) feststellen, liegen die tierexperimentell verabreichten MDMA-Dosen deutlich höher als die Mengen, welche der durchschnittliche Ecstasy-Konsument üblicherweise zu sich nimmt. So liegt beispielsweise die niedrigste MDMA-Dosis, bei der im Primatenhirn langfristige neurotoxische Schäden nachgewiesen wurden, bei insgesamt 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb von vier Tagen. Im Gegensatz dazu nehmen die meisten Konsumenten am Wochenende eine bis zwei Pillen von durchschnittlich 60 bis 120 mg MDMA oder einer Analogsubstanz ein.

Es wäre allerdings denkbar, dass die bei chronischem Ecstasy-Missbrauch über Jahre hinweg eingenommenen Mengen ähnliche neurotoxische Veränderungen beim Menschen hervorrufen könnten wie die höheren, kurzfristig verabreichten Dosen bei Tieren. Andererseits gibt es eine relativ kleine Untergruppe sehr starker Konsumenten, bei denen schon die Einzeldosierungen durchaus mit den tierexperimentell verabreichten Dosen vergleichbar sein dürften (Tossmann 1997). Abgesehen davon geschieht der Konsum von Ecstasy typischerweise auf Tanzveranstaltungen in überfüllten, überhitzten Räumen bei stundenlangem Tanzen und zum Teil unzureichender Flüssigkeitszufuhr, d.h. bei hoher Körper- und Umgebungstemperatur, welche im Tierexperiment eine deutliche Steigerung der Neurotoxizität von MDMA bewirken (Colado et al. 1998; Seiden & Sabol 1996).

Demnach könnten die aus Tierexperimenten gewonnen Daten – trotz der erhobenen Einwände – durchaus für den Menschen relevant sein; zumindest für jene Konsumenten, die eine süchtige Entwicklung mit exzessivem Drogenmissbrauch durchlaufen, scheint die Gefahr einer neurotoxischen Hirnschädigung zu bestehen.

1.3.3 Studien am Menschen

Zur Feststellung eventueller neurotoxischer Schäden durch Ecstasy beim Menschen hat man bisher prinzipiell auf vier Methoden zurückgegriffen :

1. die Bestimmung der Konzentration von Serotonin und seinem Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor,
2. die nuklearmedizinische Untersuchung der Dichte des präsynaptischen Serotonin-Reuptake-Transporters sowie postsynaptischer Serotonin-Rezeptoren im Hirngewebe mittels Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET),
3. konventionelle anatomische und funktionelle Bildgebungsmethoden (CT, MRT, MR-Spektroskopie) sowie

4. die Elektroenzephalographie (EEG).

Untersuchungen zur **Konzentration von Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor** von MDMA-Konsumenten konnten überwiegend eine bei Ecstasy-Konsumenten im Vergleich zu Nicht-Konsumenten verminderte Liquorkonzentration feststellen (Ricaurte et al. 1990; McCann et al. 1994; Bolla et al. 1998; McCann et al. 1999). Lediglich eine einzige Studie mit einer kleinen Konsumentenzahl fand Normalwerte (Peroutka et al. 1987). Eine Korrelation zwischen der Liquorkonzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure mit dem Ausmass des Ecstasy-Konsums fand sich andererseits auch nur bei einer dieser Studien (Bolla et al. 1998). Die fehlende Korrelation bei den anderen Studien spricht wiederum eher für die Interpretation, dass eine relativ niedrige Grundausstattung mit dem Neuromodulator Serotonin (als neurobiologisches Korrelat des Temperaments) dem Ecstasy-Konsum als prädisponierender Faktor vorausgehen könnte.

In Einklang mit den tierexperimentellen Befunden konnten erstmals McCann und Mitarbeiter (1998) mittels PET und einem radioaktiv markierten Serotonin-Transporter-Liganden bei Ecstasy-Konsumenten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte **Dichte der Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter** in den meisten der untersuchten kortikalen und subkortikalen Hirnregionen feststellen. Eine weitere Untersuchung konnte mittels SPECT eine verminderte Dichte der Serotonin-Transporter, allerdings ausschliesslich in kortikalen Hirnregionen demonstrieren (Semple et al. 1999). Beide Studien wurden jedoch aufgrund erheblicher methodischer Schwierigkeiten kritisiert (vgl. zusammenfassend Gouzoulis-Mayfrank et al. 2002), so dass die Frage nach der Validität der beiden Untersuchungen derzeit noch offen ist.

Darüberhinaus haben Reneman und Mitarbeiter (2000a und b) in zwei kleinen SPECT-Studien aktuelle und mindestens für zwei Monate abstinente Ecstasy-Konsumenten miteinander und mit Nicht-Konsumenten verglichen. Es zeigte sich bei den aktuellen Konsumenten eine verminderte kortikale Bindung eines radioaktiv markierten 5-HT-2A-Rezeptor-Liganden, wohingegen bei den ehemaligen Ecstasy-Konsumenten eine verstärkte Bindung des Liganden an den Rezeptor beobachtet wurde. Die Autoren interpretieren diesen Befund als vorübergehende Down-Regulation der Rezeptoren nach starker Serotonin-Freisetzung bzw. kompensatorische Up-Regulation durch den neurotoxisch bedingten präsynaptischen Serotonin-Mangel. Da sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Ausmass des Konsums und der Ligandenbindung demonstrieren liess, scheint auch hier weitere Klärung erforderlich zu sein.

Die Arbeitsgruppe um Chang konnte mittels einer **konventionellen MR-Studie** keine Hinweise auf ischämische Läsionen oder deutliche hirnatrophische Prozesse bei 21 Ecstasy-Konsumenten mit zum Teil sehr starkem oder viele Jahre andauerndem Konsum finden. Man fand lediglich tendentiell erweiterte Liquorräume bei den Konsumenten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie einen Zusammenhang zwischen einer Konsumdauer von mehr als 10 Jahren und einem verminderten globalen Hirnvolumen in Verbindung mit einem erhöhten prozentualen Liquoranteil. Diese Ergebnisse sprechen möglicherweise für atrophische Hirnprozesse bei einer Untergruppe von Ecstasy-Konsumenten mit sehr starkem oder chronischem Konsum (Chang et al. 2000). Bei den gleichen Konsumenten und Kontrollprobanden wurden mittels **MR-Spektroskopie** die Konzentrationen von N-Acetylaspartat, einem neuronalen Funktionsmarker, und von Myoinositol, einem Gliamarker, in verschiedenen Regionen von Großhirnrinde und -mark erfasst. Dabei fand sich lediglich im Marklager des Scheitellappens der Ecstasy-Konsumenten ein Anstieg der Myoinositol-Konzentration bei normaler N-Acetylaspartat-Konzentration. Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem stärkeren Ecstasy-Konsum und erhöhten Myoinositol-Konzentrationen in allen untersuchten Regionen. Die Befunde wurden daher von den Autoren im Sinne einer vermehrten Gliaproliferation als Folge einer neurotoxischen Hirnschädigung durch Ecstasy interpretiert (Chang et al. 1999). Unklar bliebe dann jedoch, warum die Konzentration des neuronalen Markers N-Acetylaspartat keine Veränderungen zeigte.

Verschiedene **SPECT-** und **PET-Studien** zur globalen und regionalen zerebralen Durchblutung bei Ecstasy-Konsumenten erbrachten keine richtungsweisenden Ergebnisse (vgl. zusammenfassend Gouzoulis-Mayfrank et al. 2002).

Während die bildgebenden Verfahren *indirekte* Parameter der zerebralen Aktivität wie Durchblutung und Glukose-Verstoffwechslung mit hoher *räumlicher* Auflösung erfassen, bildet die **Elektroenzephalographie** (EEG) *direkt* die Hirnaktivität mit hoher *zeitlicher* Auflösung bei relativer örtlicher Ungenauigkeit über den anatomischen Ursprung einer Spannungsschwankung ausserhalb der Grosshirnrinde ab. Bei Routine-EEGs, die an 106 Mischkonsumenten mit Ecstasy-Konsum erhoben wurden, zeigten sich nach Ermittlung der Leistungsspektren mit der Methode der Fourier-Analyse Korrelationen der β -Band-Aktivität mit dem Ausmass des Ecstasy-Konsums, wenngleich klare Gruppenunterschiede nicht gefunden wurden (Buck et al. 2000). Bei einer weiteren EEG-Studie mit 128-Kanal-Ableitungen an 23 Ecstasy-Konsumenten korrelierten ebenfalls die schnelle β - sowie die α -Aktivität positiv und die langsamere δ -Band-Aktivität negativ mit dem Ausmass des Ecstasy-Konsums. Die Autoren werteten diesen Befund als Hinweis auf eine herabgesetzte kortikale

Aktivität aufgrund neurotoxischer Wirkungen von Ecstasy. Des weiteren ging bei dieser Untersuchung ein starker Ecstasy-Konsum mit einer geringen interhemisphärischen Kohärenz der Hirnaktivität in der temporalen und occipito-parietalen Region in allen Frequenzbanden einher. Die Kohärenz spiegelt die zeitliche Kopplung zwischen verschiedenen Hirnregionen wider und gilt als Mass für das funktionelle Zusammenspiel neuronaler Netzwerke. Unter Bezugnahme auf Studien, welche eine verminderte Kohärenz bei Patienten mit Depression, Demenz etc. demonstrieren konnten, interpretierten die Autoren diesen Befund ebenfalls als Hinweis auf eine toxisch bedingte Hirnschädigung (Dafters et al. 1999). Eine dritte Studie bestätigt erneut den höheren Anteil des α - und β -Frequenzbandes bei 15 Ecstasy-Konsumenten gegenüber der Kontrollgruppe, wobei jedoch die Frage aufgeworfen wird, ob es sich bei den beobachteten Gruppenunterschieden um Folgen des regelmässigen Konsums oder um schon vorher bestehende Merkmale der Konsumenten handelt (Gamma et al. 2000).

Die höchste serotonerge Innervation im ZNS unter den kortikalen Arealen fand man im primären sensorischen Kortex und insbesondere im primären *akustischen* Kortex (Azmitia & Gannon 1986; Lewis et al. 1986). Aus empirischen Daten und theoretischen Überlegungen konnte man ausserdem ableiten, dass eine starke Intensitätsabhängigkeit sensorisch evozierter elektrokortikaler Potentiale mit einer geringen serotonergen Neurotransmission in Verbindung steht und für Patienten charakteristisch ist, welche besonders gut auf Medikamente mit einem Agonismus für Serotonin ansprechen (vgl. hierzu Hegerl 1998, S. 132 ff). Daher scheinen **akustisch evozierte kortikale Potentiale** besonders geeignet, die modulierenden Wirkungen des Serotonins auf die sensorische Informationsverarbeitung im Kortex abzubilden. Dieser Gedankengang soll im folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

1.4. Evozierte Potentiale als Indikator für Veränderungen zentraler serotonerger Systeme

Unter ereigniskorrelierten oder evozierten Potentialen (EKP) versteht man alle elektrokortikalen Potentiale, die *vor*, *während* und *nach* einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis im EEG messbar sind. Diese EKPe haben in der Regel eine sehr viel kleinere Amplitude als das Spontan-EEG, welches diese Potentiale als „Rauschen“ so stark überlagert, dass sie im fortlaufenden EEG normalerweise nicht sichtbar sind. Daher können EKPs erst durch Mittelung des EEGs sichtbar werden: Man geht davon aus, dass bei Wiederholung ein und desselben Reizes bzw. derselben Reaktion der zugrundeliegende elektrokortikale Prozess gleich oder zumindest ähnlich aussieht, wohingegen die EEG-Hintergrund-Aktivität in bezug auf das Ereignis zufällig verteilt ist. Durch die Mittelungstechnik werden demnach die spezifischen Komponenten, also jene Spannungsschwankungen, die in unveränderlicher, immer gleicher Form auf den Reiz folgen, hervorgehoben, während das Hintergrund-Rauschen des Spontan-EEGs abnimmt. Nach der Mittelung liegt meistens eine komplexe Aufeinanderfolge von Wellen vor, welche unterschiedliche neurophysiologische und damit psychologische Vorgänge repräsentieren. Abbildung 1.3 zeigt ein typisches, durch einen akustischen Reiz evoziertes Potential.

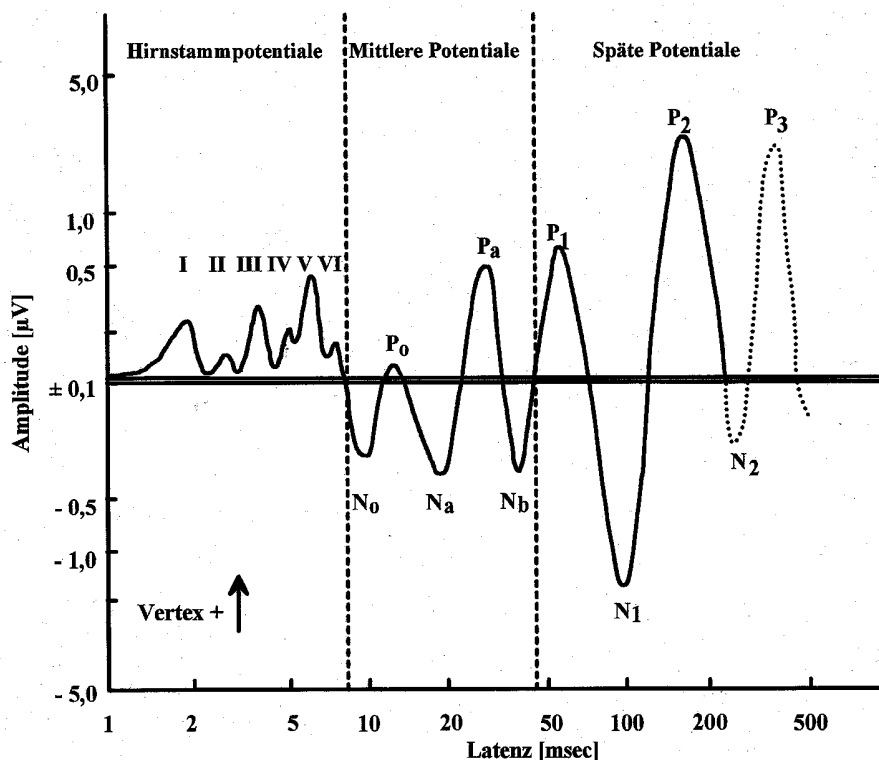


Abb. 1.3: Schematische, im Zeitbereich logarithmische Darstellung der akustisch evozierten Potentiale. (Hegerl 1998, S. 96)

Die EKPe werden in **Komponenten** untergliedert, welche meist durch ihre positive oder negative *Polarität* (Amplitude) und den *Latenz*-Bereich, in dem sie zu beobachten sind, definiert werden. Unter Latenz versteht man die seit dem Ereignis / Reiz bis zum Gipfelpunkt des entsprechenden Potentials verstrichene Zeit. Die Amplitude kann auch als Amplitudendifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Potentialen angegeben werden, wie z.B. bei der für die vorliegende Studie bedeutsamen N1/P2-Komponente (s.u.). Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass die EKPe überwiegend durch exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSP, IPSP) verursacht werden (Mitzdorf 1985, 1994 zit. nach Hegerl et al. 1996). Diese postsynaptischen Potentiale entstehen durch die Freisetzung der *Neurotransmitter* in den synaptischen Spalt, wobei Glutamat und Aspartat exzitatorisch, GABA und Glycin hingegen inhibitorisch wirken. Demnach kann die Amplitude der EKP unmittelbar Änderungen in der Funktion dieser Neurotransmitter abbilden. Doch auch die indirekten global-regulierenden Effekte der *Neuromodulatoren* Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin und Serotonin auf die kortikale neuronale Aktivität spiegeln sich in jeweils spezifischen EKP-Parametern wider. Die Wirkungen der Neuromodulatoren zeigen sich jedoch weniger in der absoluten Amplitude sondern mehr in Parametern, welche komplexere sensorische kortikale Reaktionsmuster erfassen.

Speziell in bezug auf das *serotonerge* System hat es sich gezeigt, daß die Abhängigkeit sensorisch evozierter Potentiale von der Intensität des dargebotenen Reizes in Zusammenhang mit der serotonergen Neuromodulation steht. Am ausführlichsten wurde in diesem Zusammenhang die Abhängigkeit akustisch evozierter Potentiale, genauer der **N1/P2-Komponente** der AEP, von der Lautstärke der dargebotenen Töne (LAAEP) untersucht (vgl. Hegerl & Juckel 1993). Diese Komponente tritt mit einer Latenz von ungefähr 100 msec nach dem Ton auf und weist eine deutliche Abhängigkeit von der Lautstärke des Tones auf. Hierbei sind jedoch von Person zu Person ausgeprägte interindividuelle Unterschiede zu beobachten: Während bei einigen Personen eine Zunahme der Lautstärke zu einer deutlichen Erhöhung der Amplitude der N1/P2-Komponente führt, ist dies bei anderen Personen nicht oder kaum der Fall. Um diese Lautstärke-Abhängigkeit zu erfassen, werden während der EEG-Aufzeichnung Töne von unterschiedlicher Lautstärke dargeboten und die Amplitudenwerte zu den verschiedenen Lautstärken bestimmt. Anschließend wird die N1/P2-Amplitude in Abhängigkeit von der Lautstärke in einem Diagramm aufgetragen und eine Regressionsgerade angepasst. An der Steilheit dieser Regressionsgeraden läßt sich die Lautstärke-Abhängigkeit (als Maß für die serotonerge Neuromodulation) ablesen, wobei eine

flache Gerade eine geringe Lautstärke-Abhängigkeit (und damit eine hohe Aktivität serotonerger Neurone) bedeutet, während eine steile Gerade für eine hohe Lautstärke-Abhängigkeit (d.h. für eine niedrige serotonerge Aktivität) steht (vgl. Abb. 1.4). Diese Annahme wird mittlerweile durch viele theoretische und empirische Argumente bestätigt (vgl. zusammenfassend Hegerl & Juckel 1993).

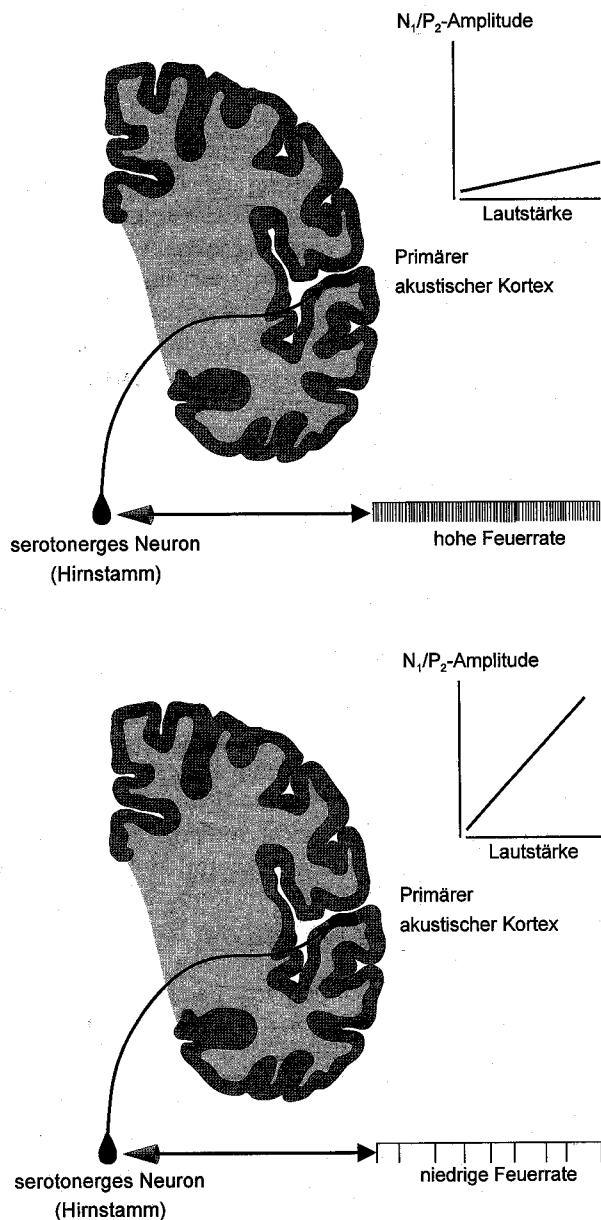


Abb. 1.4: Zusammenhang der serotonergen Neurotransmission mit der Lautstärke-abhängigkeit (LAAEP) des primären akustischen Kortex. Oben ist abgebildet, wie eine hohe serotonerge Neurotransmission, z.B. in Folge einer hohen Feuerrate der serotonergen Neurone im Hirnstamm, zu einer geringen LAAEP des primären akustischen Kortex führt. Eine geringe serotonerge Neurotransmission und niedrige Feuerrate der serotonergen Neurone geht dagegen mit einer hohen LAAEP einher. (Hegerl 1998, S. 134)

Neuerdings sind auch Aussagen darüber möglich, welche Bereiche der Großhirnrinde für die Entstehung der Komponenten der EKP verantwortlich sind (vgl. Hegerl et al. 1996, Hegerl 1998). Hierzu bedient man sich der Methode der Dipolquellenanalyse: Mit diesem Verfahren wird in einer Modellrechnung die an der Kopfhaut gemessene Potentialverteilung durch die Aktivität zugrundeliegender intrakranieller Strom-Dipole, welche die Summenaktivität bestimmter Hirnareale abbilden sollen, zu erklären versucht. (vgl. Abb. 1.5) Wie sich gezeigt hat, kann die an der Kopfhaut gemessene N1/P2-Komponente sehr gut durch die Aktivität von 2 Dipolen pro Hirnhemisphäre erklärt werden : durch einen **tangential orientierten Dipol**, der im oberen Schläfenlappen lokalisiert ist und v.a. die Aktivität des *primären* akustischen Kortex widerspiegelt, und durch einen **radialen Dipol**, welcher die Aktivität *sekundärer* akustischer Areale im seitlichen Temporallappen abbildet. Da nur der primäre akustische Kortex eine hohe serotonerge Innervation aufweist, nicht jedoch der sekundäre, ist ein enger Zusammenhang nur für die LAAEP des *tangentialen* Dipols anzunehmen.

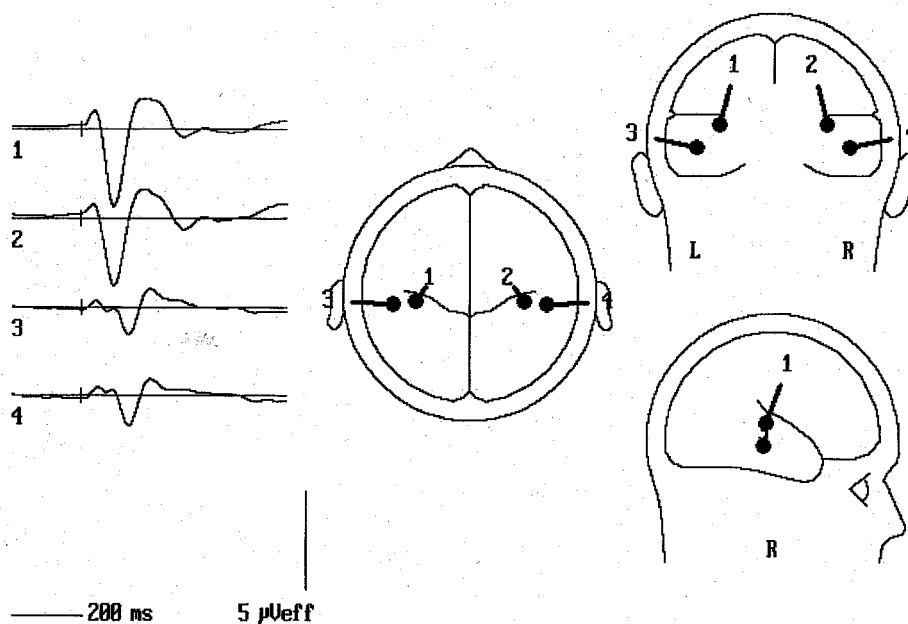


Abb. 1.5: Bei der Dipolquellenanalyse wird in einer Modellrechnung die an der Kopfhaut gemessene Potentialverteilung durch Aktivität zugrundeliegender **hypothetischer Stromdipole** erklärt. Gezeigt ist die Dipolquellenanalyse der gemittelten akustischen N1/P2-Komponente gesunder Probanden. Mit zwei Dipolen pro Hemisphäre können mehr als 98 % der Varianz der Skalppotentiale im Zeitbereich der N1/P2-Komponente erklärt werden (RV = Residualvarianz). Ein Grossteil der Varianz wird durch die tangentialen Dipole (1 und 2) erklärt, die überwiegend evozierte Aktivität im oberen und damit auch im primären akustischen Kortex abbilden. Die Aktivität der radialen Dipole (3 und 4), welche Aktivität sekundärer akustischer Areale im lateralen Temporalbereich widerspiegeln, weist eine zeitliche Verzögerung zur Aktivität der tangentialen Dipole auf. (nach Hegerl 1998, S. 102)

Zusammenfassend läßt sich also feststellen: **Die Lautstärke-Abhängigkeit des tangentialen Dipols der N1/P2-Komponente akustisch evozierter Potentiale ist ein guter Indikator für das Ausmaß der serotonergen Innervation des primären akustischen Kortex (und somit vermutlich des gesamten Gehirns) und soll in der vorliegenden Studie als Untersuchungsinstrument für den Tonus des zentralen serotonergen Systems bei Konsumenten von Ecstasy im Vergleich zu Nicht-Konsumenten eingesetzt werden.**

1.5. Vorarbeiten und Ziel der vorliegenden Arbeit

In einer kürzlich von Tuchtenhagen, Gouzoulis-Mayfrank und Mitarbeitern (2000) veröffentlichten EKP-Studie an 28 Ecstasy-Konsumenten und zwei gleich großen Kontrollgruppen von Cannabis-Konsumenten und Nicht-Konsumenten zeigte sich bei den Ecstasy-Konsumenten mit zunehmender Lautstärke ein deutlicher Anstieg der Amplitude des tangentialen Dipols der akustisch evozierten N1/P2-Komponente, wohingegen beide Kontrollgruppen dieses Muster nicht aufwiesen. Korrelationen mit dem Ausmaß des Konsums liessen sich allerdings nicht feststellen. Korrelationen zwischen den Persönlichkeitseigenschaften Sensationssuche und Impulsivität und der Lautstärke-Abhängigkeit der AEP konnten ebenfalls nicht gefunden werden. Bei der Interpretation der Daten bleibt daher unklar, ob der gefundene Anstieg der Amplitude im Sinne einer (sekundär) durch Ecstasy bedingten Hirnschädigung oder aber im Sinne einer (primär vorhandenen) biologisch bedingten Persönlichkeitsdisposition zum Ecstasy-Konsum zu deuten ist. Interessanterweise konnte in den beiden Kontrollgruppen wider Erwarten *keinerlei* Lautstärke-Abhängigkeit der N1/P2-Komponente gefunden werden. Dieser Befund scheint einer Vielzahl von anderen, und insbesondere jenen von Hegerl und Juckel (1993) sowie Juckel und Mitarbeitern (1995) auf den ersten Blick zu widersprechen, welche einen Anstieg der Amplitude der N1/P2-Komponente mit zunehmender Lautstärke der dargebotenen Töne wiederholt zeigen konnten (vgl. Kap. 4). Diese widersprüchlichen Befunde führten die Autoren auf die Art der Darbietung der Töne zurück: Aus technischen Gründen war es nicht möglich, die Töne – wie sonst üblich – in zufälliger Reihenfolge zu präsentieren; stattdessen wurden sie in Blöcken von aufsteigender Intensität dargeboten. Es wäre möglich, so die Interpretation der Autoren, dass diese Präsentationsform zu einer Gewöhnung an die Reize und damit zu einer Verminderung der Amplituden der AEPs geführt hatte (Tuchtenhagen et al. 2000). Tatsächlich konnte eine Untersuchung von Carillo-de-la-Pena (1999) zeigen, dass in Zufallsreihenfolge dargebotene Töne höhere Amplituden der evozierten Potentiale bewirken als die Präsentation in Blöcken von auf- oder absteigender Intensität. Demzufolge wäre es denkbar, dass die Darbietung der Töne in zufälliger Reihenfolge zu einer nachweisbaren Lautstärke-Abhängigkeit der N1/P2-Komponente auch in den beiden Kontrollgruppen und zu einer noch stärkeren Intensitätsabhängigkeit in der Gruppe der Ecstasy-Konsumenten geführt hätte. Es erscheint also sinnvoll, die Untersuchung mit einer verbesserten technischen Ausstattung und mit in zufälliger Reihenfolge dargebotenen Tönen zu wiederholen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht also darin, in einer grösseren Stichprobe mit verbesserten Methoden den Befund der erhöhten LAAEP bei Ecstasy-Konsumenten zu

überprüfen sowie die Frage nach dem Zusammenhang mit dem Ausmass des Konsums zu untersuchen. Dabei erwarten wir, dass sich bei Ecstasy-Konsumenten im Vergleich zu Nicht-Konsumenten mit zunehmender Lautstärke ein signifikant grösserer Anstieg der Amplitude des tangentialen Dipols der akustisch evozierten N1/P2-Komponente zeigt und ferner, dass dieser Anstieg wiederum um so grösser ist, je höher der Ecstasy-Konsum der Probanden war.

2. Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 60 Drogen-Konsumenten rekrutiert, welche einen regelmässigen Konsum von Ecstasy über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bei einer Häufigkeit von mindestens zwei Einnahmen pro Monat aufwiesen oder alternativ die Substanz mindestens 20mal in den letzten zwei Jahren vor der Untersuchung eingenommen hatten. Die Rekrutierung erfolgte über direkte Kontaktaufnahmen in der Tanzszene durch Mitarbeiter der Studie, mittels Flyer, durch Zeitungsinserate sowie über das Internet. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden:

1. Personen, die innerhalb der letzten beiden Jahre regelmässig (d.h. mindestens einmal pro Monat über 6 Monate oder länger) andere psychotrope Substanzen mit Ausnahme von Cannabis (und Amphetamin) konsumiert haben. Da bekannt ist, dass die meisten Ecstasy-Konsumenten zusätzlich Cannabis rauchen und dass in der Tanz- und Techno-Szene Ecstasy v.a. wegen seiner amphetaminartigen, aufputschenden“ Wirkung gebraucht wird, schien es uns unrealistisch, Konsumenten zu finden, welche neben Ecstasy weder Cannabis noch Amphetamine konsumieren.
2. Personen mit regelmässigem, schwerem Alkohol-Konsum (d.h. ausgeprägte Rauschzustände mindestens zweimal pro Monat),
3. Personen mit psychischen Störungen oder Erkrankungen in der Vorgeschichte (mit Ausnahme von Drogenmissbrauch),
4. Personen, welche an hirnorganischen Erkrankungen litten oder gelitten haben sowie
5. Personen mit relevanten allgemeinmedizinischen Erkrankungen, welche einer regelmässigen Medikation bedürfen.

Die Probanden wurden hinsichtlich der Ein- bzw. Ausschlusskriterien mittels telefonisch durchgeführter Kurzinterviews beurteilt und dann ggf. ausgewählt. Ausserdem wurden 30 Kontrollpersonen rekrutiert, welche keine oder kaum Drogen konsumiert hatten (ausser moderatem Cannabis-Konsum) und die in Alter, Geschlecht und Bildungsstand den Drogenkonsumenten entsprachen. Die demographischen Daten der Ecstasy-Konsumenten und der Kontrollpersonen sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst. Zu Beginn der Untersuchung wurde ein persönliches Interview geführt, welches neben einer medizinischen und standardisierten psychiatrischen Anamnese (mit dem Strukturierten Klinischen Interview nach DSM IV) ausführliche Fragen zum bisherigen Drogengebrauch beinhaltete. Nach der Menge ihres Gesamtkonsums wurden die Probanden daraufhin nach der Split-Median-Methode in

zwei Gruppen zu je 30 Konsumenten eingeteilt: eine Gruppe mit mässigem Konsum (Anzahl der Ecstasy-Pillen bis 79) und eine Gruppe mit hohem Konsum (Anzahl der Ecstasy-Pillen 80 oder mehr). Aufgrund technischer Probleme bei der Ableitung der EEGs waren die Daten von insgesamt 14 Probanden und 3 Kontroll-probanden unbrauchbar und mussten nachträglich aus der weiteren Auswertung heraus-genommen werden, sodass 22 Probanden mit schwerem und 24 mit mässigem Ecstasy-Konsum sowie 21 Kontrollprobanden übrigblieben.

Tabelle 2.1: Demographische Daten der Ecstasy-Konsumenten und der Kontrollpersonen

	starke Konsumenten	moderate Konsumenten	Kontrollpersonen
Alter (Jahre) (Standardabweichung)	25.82 (4.81)	24.13 (3.30)	25.76 (2.98)
Männer : Frauen	16 : 6	17 : 7	15 : 6
Bildungsstand:			
• Hauptschulabschluss	2	2	3
• Mittlere Reife	8	6	7
• (Fach-)Abitur	11	16	11
• Hochschulabschluss	1		

Einen Überblick über Art und Menge der konsumierten Substanzen gibt Tabelle 2.2. In Ergänzung zu dem Interview füllten die Versuchsteilnehmer zwei Persönlichkeitsfragebögen zur Selbstbeurteilung aus, die Sensation Seeking Scale (Zuckerman et al. 1978) und die Barratt Impulsiveness Scale (Barratt 1985). Die Konsumenten erklärten sich bereit, mindestens 7 Tage vor der Teilnahme an der Untersuchung weder Ecstasy noch Amphetamine oder Cocain einzunehmen und am Tag der Untersuchung kein Cannabis zu rauchen. Eine längere Abstinenz von THC wäre sicherlich wünschenswert gewesen, jedoch schien uns diese Forderung angesichts des Lebensstils der meisten unserer Probanden wenig realitätsgerecht. Zudem ist THC noch für relativ lange Zeit nach Konsum im Urin nachweisbar, sodass es keine Möglichkeit gegeben hätte, die Abstinenz zu überprüfen. Um sicherzugehen, dass diese Vereinbarung eingehalten wurde, gaben die Probanden zu Beginn der Untersuchung Urinproben ab, welche auf folgende Substanzen hin untersucht wurden: Amphetamin, Methamphetamin, Cocain, THC, Benzodiazepine, Barbiturate und Opiate. Ein positives Testergebnis für eine der genannten Substanzen mit Ausnahme von THC führte zum

Ausschluss des betreffenden Probanden von der Studie. Alle Probanden wurden über die Einzelheiten der Untersuchung genau aufgeklärt, gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme und wurden für ihre Mitwirkung an der Studie bezahlt. Die Untersuchung wurde von der lokalen Ethikkommission der RWTH Aachen geprüft und genehmigt.

Tabelle 2.2: Muster des gesamten Drogenkonsums bei Ecstasy-Konsumenten und Kontrollpersonen (Mittelwerte, in Klammern Standardabweichungen)

	Ecstasy-Konsum		Cannabis-Konsum			Amphetamin-Konsum		LSD-Konsum		Cocain-Konsum	
	starke Ecstasy-Konsumenten n = 22	moderate Ecstasy-Konsumenten n = 24	starke Ecstasy-Konsumenten	moderate Ecstasy-Konsumenten	Kontrollgruppe n = 21	starke Ecstasy-Konsumenten	moderate Ecstasy-Konsumenten	starke Ecstasy-Konsumenten	moderate Ecstasy-Konsumenten	starke Ecstasy-Konsumenten	moderate Ecstasy-Konsumenten
Probanden mit regelmässigem Konsum	22	24	17	19	8	17	19	9	6	2	2
geschätzte Gesamtdosis	549.09 (132.45) Pillen	41.42 (3.79) Pillen	x	x	x	271.46 (115.87) g	17.98 (4.10) g	89.32 (47.53) Trips	18.04 (9.63) Trips	12.96 (11.34) g	0.52 (0.43) g
Dauer des regelmässigen Konsums (Monate)	45.59 (8.13)	17.00 (3.13)	67.91 (12.02)	52.50 (8.99)	25.14 (9.22)	32.50 (7.76)	12.92 (3.40)	21.00 (11.24)	7.50 (3.67)	1.11 (1.09)	0.75 (0.55)
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit (Tage pro Monat)	4.13 (0.66)	1.77 (0.24)	18.36 (2.79)	14.98 (2.66)	5.95 (2.28)	7.73 (2.13)	2.5 (0.52)	1.11 (0.45)	0.35 (0.19)	2.73 (1.88)	0.13 (0.09)
durchschnittliche Einzeldosis	2.61 (0.42) Pillen	1.54 (0.15) Pillen	740.14 (163.97) mg / Tag	544.33 (101.24) mg / Tag	228.57 (104.87) mg / Tag	497.73 (125.12) mg	268.05 (64.71) mg	0.86 (0.32) Trips	0.29 (0.12) Trips	29.55 (29.55) mg	52.08 (30.01) mg
Alter beim ersten Konsum (Jahre)	20.32 (1.01)	20.04 (0.63)	16.00 (0.68)	15.53 (0.41)	18.00 (0.89)	19.4 (0.99)	19.00 (0.77)	19.40 (1.61)	17.67 (2.06)	21.67 (2.40)	21.33 (2.03)
verstrichene Zeit seit letzter Einnahme (Tage)	193.27 (82.97)	216.63 (72.97)	16.47 (9.48)	2.79 (0.60)	18.38 (7.14)	169.06 (106.65)	297.17 (94.73)	407.00 (201.33)	521.67 (272.63)	832.50 (667.50)	547.00 (533.00)

x ... die Probanden konnten keine zuverlässige Einschätzung der Gesamtdosis abgeben

2.2 Vorgehen

Die akustisch evozierten Potentiale wurden mit einem Pathfinder der Firma Neuroscan und einem 32-Kanal-Preamplifier registriert. Die Aufzeichnungen fanden in einem von Lärm abgeschirmten und abgedunkelten Raum statt. Dabei sassen die Probanden in einem bequemen Sessel und wurden aufgefordert, die Augen zu schliessen, sich möglichst zu entspannen und passiv den über Kopfhörer dargebotenen Tönen zu lauschen, ohne diesen spezielle Aufmerksamkeit zu schenken. 33 Skalp-Elektroden aus Silberchlorid wurden nach einem modifizierten 10/20 Schema auf der Kopfhaut angebracht, wobei die bei Fz (Vertex) platzierte Elektrode als Referenz diente. Der Elektrodenwiderstand betrug weniger als 10 k Ω . Die Reize bestanden aus Sinus-Tönen der Frequenz 1 kHz, die mit einer Dauer von 30 ms (Anstiegs- und Abfall-Zeit jeweils 10 ms) mit einem Kopfhörer (Phillips® SBC 484) auf beiden Ohren gleichzeitig präsentiert wurden. Die Töne wurden in drei Blöcken präsentiert, wobei der erste Block aus 600 und die letzten beiden aus je 500 Tönen bestanden. Die Intensität der Töne betrug entweder 60, 70, 80 oder 90 dB und variierte in zufälliger Reihenfolge. Die Intervalle zwischen den Tönen waren von unterschiedlicher Länge (randomisiert zwischen 1.5 und 2.5 Sekunden).

Die fortlaufenden EEG-Aufzeichnungen wurden anschliessend in einzelne Abschnitte von je 600 ms Länge zerlegt, wobei ein solches Zeitintervall sich von 200 ms vor Darbietung des Tones bis 400 ms nach dem Ton erstreckte. Um Artefakte, die durch Augenbewegungen oder durch Anspannung der mimischen Muskulatur entstanden sind, zu verwerfen, wurden alle EEG-Abschnitte, die Spitzen mit einer positiven oder negativen Amplitude von mehr als 75 μ V enthielten, aus der weiteren Auswertung herausgenommen. Anschliessend wurden die Abschnitte nach der Lautstärke der Töne in 4 Gruppen (60, 70, 80, 90 dB) geordnet und danach die jeweils zu einer Gruppe zusammengefassten Kurven-Abschnitte gemittelt. So ergab sich für jeden der 32 Kanäle pro Versuchsteilnehmer eine gemittelte Kurve für jede der vier Lautstärken.

Im nächsten Schritt wurden die Daten ins Format der Software BESA 3.0 transformiert (MEGIS, München), um dann die Dipolquellenanalyse durchführen zu können. Hierfür wurde ein sphärisches Dreischalenmodell des Kopfes zugrundegelegt, welches von einer Dicke der Kopfhaut von 6 mm (entspricht 0.33 [$1/(\Omega\text{m})$]), einer Dicke der Schädelkalotte von 7 mm (entspricht 0.0042 [$1/(\Omega\text{m})$]) und einer Leitfähigkeit der Gehirnmasse von 0.33 [$1/(\Omega\text{m})$] ausgeht. Auf der Basis der gemittelten Daten aller Probanden (d.h. der beiden Ecstasy-Gruppen und der Kontrollgruppe zusammengekommen) wurde ein Quellenmodell berechnet,

welches aus zwei Dipolen pro Hemisphäre, einem tangentialen und einem radialen, besteht, die symmetrisch im Bereich der Hörrinde liegen. Dieses Quellenmodell wurde auf die Daten jedes einzelnen Versuchsteilnehmers für jede Stimulus-Intensität (60, 70, 80, 90 dB) angewendet. Im Anschluss daran wurden die Latenzen mit den dazugehörigen Amplituden bestimmt und für die weitere statistische Auswertung verwendet.

2.3 Statistische Analyse

Um zu prüfen, ob in den von uns erhobenen Daten, wie zu erwarten, generell eine Lautstärkeabhängigkeit der Amplitude des tangentialen Dipols der N1/P2-Komponenten vorliegt und um ferner zu prüfen, ob zwischen den unterschiedlichen Konsumgruppen diesbezüglich statistisch bedeutsame Unterschiede bestehen, wurden die Latenzen und Amplituden der beiden Dipole (tangential und radial) der N1/P2-Komponenten, jeweils für die linke und die rechte Gehirnhälfte getrennt, mittels multifaktorieller Varianzanalysen ausgewertet, wobei die 4 Stimulus-Intensitäten (60, 70, 80, 90 dB) den Messwiederholungsfaktor und die Gruppe (moderate Ecstasy-Konsumenten, starke Ecstasy-Konsumenten, Kontrollgruppe) den Gruppierungsfaktor bildeten. Um darüber hinaus zu untersuchen, ob Zusammenhänge zwischen den Merkmalen des Konsums von Ecstasy, Amphetamin und Cannabis (Gesamtmenge konsumierter Substanz, durchschnittliche Einnahmehäufigkeit, durchschnittliche Einmaldosis und Abstinenzzeit) und der LAAEP bestehen, wurden die Korrelationen zwischen den Amplitudendifferenzen (60/70 dB, 70/80 dB, 80/90 dB, 60/90 dB) und den genannten Konsummerkmalen berechnet und auf Signifikanz geprüft. Gemäss unserer Hypothese haben wir erwartet, dass sich hier v.a. Korrelationen zwischen der LAAEP und dem Konsum von Ecstasy zeigen, und weniger zwischen der LAAEP und dem Konsum der anderen beiden Substanzen (Amphetamin und Cannabis). Schliesslich wurden aufgrund der oben zitierten Befunde (vgl. Kap. 2), welche einen Zusammenhang zwischen hoher Intensitätsabhängigkeit sensorisch evozierter Potentiale und hoher Novelty-Seeking und verwandten Persönlichkeitsmerkmalen nahe legen, auch die Korrelationen zwischen den Scores der Sensation Seeking Scale sowie der Barratt Impulsiveness Scale und den arithmetischen Differenzen der Amplituden der tangentialen und radialen Dipole (70-60 dB, 80-70 dB, 90-80, 90-60 dB) berechnet. Hiermit wollten wir der Frage nachgehen, ob die eventuell zu findende Zunahme der LAAEP bei Ecstasy-Konsumenten, alternativ zur Vorstellung eines Zusammenhangs mit einem drogenbedingten Untergang serotonerger Neuronverbände, als prädisponierender Faktor für den

Drogenkonsum aufgefasst werden könne. Alle Auswertungen wurden unter Zuhilfenahme der SPSS-Version 7.5 vorgenommen.

3. Ergebnisse

Die Mittelwerte und Standardfehler der Amplituden und Latenzen jeweils des rechten und linken, tangentialen und radialen Dipols sind in Abhängigkeit von der Konsumgruppe und der Lautstärke in den Tabellen 3.1 a-d dargestellt. Die varianzanalytische Auswertung für die **Amplituden** ergab, wie erwartet, signifikante Haupteffekte der *Lautstärke* für alle vier Dipole (tang. re.: $F(df=3)=109.89$, $p=0.00$; rad. re.: $F(df=3)=4.38$, $p=0.008$; tang. li.: $F(df=3)=40.13$, $p=0.000$; rad. li.: $F(df=3)=5.45$, $p=0.003$), entgegen unserer Hypothese jedoch keine signifikanten Haupteffekte des Faktors *Gruppe* (tang. re.: $F(df=2)=1.33$, $p=0.272$; rad. re.: $F(df=2)=0.778$, $p=0.464$; tang. li.: $F(df=2)=0.720$, $p=0.492$; rad. li.: $F(df=2)=0.973$, $p=0.399$) und keine signifikanten *Interaktionen zwischen Lautstärke und Gruppe* (tang. re.: $F(df=6)=1.70$, $p=0.129$; rad. re.: $F(df=6)=0.64$, $p=0.696$; tang. li.: $F(df=6)=0.42$, $p=0.864$; rad. li.: $F(df=6)=0.499$, $p=0.808$).

Für die **Latenzen** ergab die multivariate Varianzanalyse keine signifikanten Haupteffekte der *Lautstärke* (tang. re.: $F(df=3)=0.65$, $p=0.584$; rad. re.: $F(df=3)=2.07$, $p=0.116$; tang. li.: $F(df=3)=1.11$, $p=0.355$; rad. li.: $F(df=3)=0.42$, $p=0.738$) und keine signifikanten Haupteffekte der *Gruppe* (tang. re.: $F(df=2)=2.56$, $p=0.086$; rad. re.: $F(df=2)=0.27$, $p=0.764$; tang. li.: $F(df=2)=1.24$, $p=0.299$; rad. li.: $F(df=2)=0.75$, $p=0.479$). Lediglich die *Interaktion zwischen Lautstärke und Gruppe* war für den tangentialen Dipol der linken Hirnhälfte signifikant ($F(df=6)=2.25$, $p=0.045$), alle anderen Interaktionen waren nicht signifikant (tang. re.: $F(df=6)=0.50$, $p=0.808$; rad. re.: $F(df=6)=0.91$, $p=0.493$; rad. li.: $F(df=6)=1.96$, $p=0.080$). Die Inspektion der Mittelwerte aus der deskriptiven Statistik legt nahe, dass die Interaktion dadurch zustande kommt, dass die Latenzzeit zwischen Darbietung des akustischen Signals und dem Auftreten des evozierten Potentials *bei niedrigen Lautstärken* bei den starken Konsumenten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen länger ist; *bei höheren Lautstärken* der Töne nivellieren sich diese Unterschiede. Da dieser Sachverhalt jedoch in keiner Beziehung zu unseren Hypothesen steht, nehmen wir davon Abstand, ihn zu interpretieren.

Tabelle 3.1a: Amplituden und Latenzen: Mittelwerte und Standardfehler (**tangential rechts**)

	Lautstärke	Latenz	Amplitude N1 / P2
starke Konsumenten	60 dB	71.2 (5.3)	6.5 (0.6)
moderate Konsumenten		59.0 (5.6)	6.8 (0.7)
Kontrollgruppe		57.8 (5.3)	6.7 (0.6)
starke Konsumenten	70 dB	64.1 (4.4)	6.6 (0.9)
moderate Konsumenten		64.4 (4.7)	7.8 (0.9)
Kontrollgruppe		56.7 (4.4)	8.6 (0.9)
starke Konsumenten	80 dB	69.4 (4.5)	11.3 (0.9)
moderate Konsumenten		67.1 (4.7)	11.4 (1.0)
Kontrollgruppe		61.4 (4.5)	14.0 (0.9)
starke Konsumenten	90 dB	68.8 (3.2)	14.9 (1.3)
moderate Konsumenten		67.3 (3.4)	14.8 (1.3)
Kontrollgruppe		62.0 (3.2)	16.6 (1.3)

Tabelle 3.1b: Amplituden und Latenzen: Mittelwerte und Standardfehler (**radial rechts**)

	Lautstärke	Latenz	Amplitude N1 / P2
starke Konsumenten	60 dB	64.1 (4.3)	1.6 (1.2)
moderate Konsumenten		63.8 (4.5)	3.0 (1.3)
Kontrollgruppe		57.3 (4.9)	1.9 (1.4)
starke Konsumenten	70 dB	69.0 (5.6)	2.2 (1.3)
moderate Konsumenten		66.1 (5.9)	3.5 (1.3)
Kontrollgruppe		69.3 (6.4)	4.0 (1.4)
starke Konsumenten	80 dB	70.4 (5.3)	3.0 (1.5)
moderate Konsumenten		66.5 (5.5)	5.4 (1.5)
Kontrollgruppe		74.8 (6.0)	3.8 (1.7)
starke Konsumenten	90 dB	61.0 (5.9)	4.2 (1.7)
moderate Konsumenten		71.0 (6.2)	6.2 (1.8)
Kontrollgruppe		74.9 (6.7)	7.5 (2.0)

Tabelle 3.1c: Amplituden und Latenzen: Mittelwerte und Standardfehler (**tangential links**)

	Lautstärke	Latenz	Amplitude N1 / P2
starke Konsumenten	60 dB	82.5 (6.2)	8.0 (1.0)
moderate Konsumenten		64.3 (5.7)	7.2 (1.0)
Kontrollgruppe		66.1 (6.2)	8.7 (1.0)
starke Konsumenten	70 dB	72.2 (5.1)	9.0 (1.0)
moderate Konsumenten		67.5 (4.7)	7.7 (0.9)
Kontrollgruppe		58.9 (5.1)	8.8 (1.0)
starke Konsumenten	80 dB	60.8 (3.6)	12.2 (1.5)
moderate Konsumenten		62.1 (3.3)	11.7 (1.4)
Kontrollgruppe		68.4 (3.6)	13.2 (1.5)
starke Konsumenten	90 dB	66.5 (4.2)	14.2 (1.7)
moderate Konsumenten		65.1 (3.8)	13.9 (1.6)
Kontrollgruppe		62.5 (4.2)	16.6 (1.7)

Tabelle 3.1d: Amplituden und Latenzen: Mittelwerte und Standardfehler (**radial links**)

	Lautstärke	Latenz	Amplitude
starke Konsumenten	60 dB	60.9 (4.8)	0.7 (1.0)
moderate Konsumenten		63.9 (5.6)	4.9 (1.2)
Kontrollgruppe		70.2 (5.4)	2.0 (1.1)
starke Konsumenten	70 dB	81.2 (5.2)	3.6 (1.1)
moderate Konsumenten		64.9 (6.1)	4.4 (1.3)
Kontrollgruppe		59.8 (5.9)	3.1 (1.3)
starke Konsumenten	80 dB	69.4 (6.5)	3.8 (1.4)
moderate Konsumenten		56.0 (7.6)	4.7 (1.7)
Kontrollgruppe		65.9 (7.4)	3.9 (1.6)
starke Konsumenten	90 dB	66.3 (5.5)	6.2 (1.5)
moderate Konsumenten		65.9 (6.4)	7.5 (1.8)
Kontrollgruppe		70.4 (6.2)	7.4 (1.7)

In den Tabellen 3.2 a-d sind die **Korrelationen zwischen den Amplitudendifferenzen und den Merkmalen des Ecstasy-Konsums** zusammengefasst. Da es sich um eine grosse Anzahl von Korrelationen handelt, haben wir ein relativ konservatives Signifikanzniveau von 1% gewählt. Hierbei zeigen sich lediglich für den radialen Dipol der linken Hirnhälfte vereinzelt signifikante Korrelationen: zwischen der Amplitudendifferenz 70 dB – 60 dB und der Kumulativdosis einerseits sowie der durchschnittlichen Einmaldosis andererseits und zwischen der Amplitudendifferenz 90 dB – 60 dB und der Kumulativdosis (vgl. Tab. 6d, fettgedruckte Zellen). Diese Befunde stehen in Widerspruch zu unseren Hypothesen, da wir eine Abhängigkeit der Amplituden eher für den *tangentialen* Dipol angenommen haben und für den *radialen* Dipol gemäss unserer theoretischen Überlegungen gerade keine Lautstärkeabhängigkeit erwartet hätten (vgl. Kapitel 4).

Tabelle 3.2a: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Ecstasy-Konsum (**tangential rechts**)

		Amplitudendifferenz			
		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtzahl konsumierter Ecstasy-Pillen	Pearson-Korrelation	0.047	0.137	- 0.071	0.130
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	- 0.185	0.272	0.078	0.156
durchschnittliche Einmaldosis (Pillenanzahl)	Pearson-Korrelation	0.153	- 0.003	- 0.041	0.126
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.267	- 0.195	0.042	0.057

Tabelle 3.2b: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Ecstasy-Konsum (**radial rechts**)

		Amplitudendifferenz			
		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtzahl konsumierter Ecstasy-Pillen	Pearson-Korrelation	0.078	-0.019	- 0.007	0.118
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	- 0.041	0.118	-0.009	0.115
durchschnittliche Einmaldosis (Pillenanzahl)	Pearson-Korrelation	0.354	- 0.267	0.024	0.200
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.371	- 0.271	-0.049	-0.080

Tabelle 3.2c: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Ecstasy-Konsum (tangential links)

		Amplitudendifferenz			
		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtzahl konsumierter Ecstasy-Pillen	Pearson-Korrelation	- 0.102	- 0.226	0.056	- 0.201
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	0.028	- 0.017	0.036	0.048
durchschnittliche Einmaldosis (Pillenzahl)	Pearson-Korrelation	- 0.060	- 0.045	0.021	- 0.053
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	- 0.029	- 0.007	0.160	0.161

Tabelle 3.2d: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Ecstasy-Konsum (radial links)

		Amplitudendifferenz			
		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtzahl konsumierter Ecstasy-Pillen	Pearson-Korrelation	0.427*	0.064	0.004	0.483*
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	0.132	0.146	0.071	0.313
durchschnittliche Einmaldosis (Pillenzahl)	Pearson-Korrelation	0.427*	- 0.168	- 0.025	0.355
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.334	- 0.391	- 0.223	- 0.204

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

Die **Korrelationen zwischen den Amplitudendifferenzen und den Merkmalen des Amphetamin-Konsums** sind in den Tabellen 3.3 a-d dargestellt. Hier findet sich nur eine einzelne signifikante, allerdings negative Korrelation: zwischen der Amplitudendifferenz 80 dB – 70 dB und der Kumulativdosis Amphetamin für den tangentialen Dipol der linken Gehirnhälfte (vgl. Tab. 3.3c). Die **Korrelationen zwischen Amplitudendifferenzen und Cannabiskonsum** sind hingegen nicht signifikant von Null verschieden (vgl. Tab. 3.4 a-d).

Tabelle 3.3a: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Amphetamin-Konsum (**tangential rechts**)

		Amplitudendifferenz			
		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtmenge konsumierten Amphetamins in g	Pearson-Korrelation	- 0.167	0.227	- 0.188	- 0.100
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	- 0.240	0.178	- 0.145	- 0.182
durchschnittliche Einmaldosis Amphetamin in mg	Pearson-Korrelation	- 0.164	0.145	- 0.232	- 0.262
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.336	- 0.384	0.054	0.102

Tabelle 3.3b: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Amphetamin-Konsum (**radial rechts**)

		Amplitudendifferenz			
		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtmenge konsumierten Amphetamins in g	Pearson-Korrelation	- 0.172	0.260	- 0.149	- 0.047
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	- 0.146	0.246	- 0.086	- 0.049
durchschnittliche Einmaldosis Amphetamin in mg	Pearson-Korrelation	- 0.067	0.118	- 0.090	- 0.046
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.339	0.003	- 0.044	0.128

Tabelle 3.3c: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Amphetamin-Konsum (**tangential links**)

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtmenge konsumierten Amphetamins in g	Pearson-Korrelation	0.259	- 0.467*	0.293	- 0.045
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	0.211	- 0.363	0.232	- 0.014
durchschnittliche Einmaldosis Amphetamin in mg	Pearson-Korrelation	0.136	- 0.327	0.032	- 0.288
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.199	- 0.155	0.125	0.233

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 3.3d: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem Amphetamin-Konsum (**radial links**)

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Gesamtmenge konsumierten Amphetamins in g	Pearson-Korrelation	0.175	0.201	- 0.200	0.098
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	0.200	0.131	- 0.094	0.175
durchschnittliche Einmaldosis Amphetamin in mg	Pearson-Korrelation	0.067	0.126	- 0.211	0.028
Abstinenzzeit in Tagen	Korrelation nach Pearson	0.323	0.039	- 0.069	0.144

Tabelle 3.4a: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem THC-Konsum (**tangential rechts**)

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	- 0.033	0.103	- 0.379	- 0.295
Tagesdosis Cannabis in mg	Pearson-Korrelation	- 0.355	0.366	- 0.263	- 0.161
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	- 0.284	0.302	- 0.135	- 0.028

Tabelle 3.4b: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem THC-Konsum (**radial rechts**)

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	0.097	0.147	0.125	0.286
Tagesdosis Cannabis in mg	Pearson-Korrelation	- 0.100	0.124	0.009	0.039
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.209	0.022	0.031	0.142

Tabelle 3.4c: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem THC-Konsum (**tangential links**)

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	- 0.042	- 0.2777	0.203	- 0.046
Tagesdosis Cannabis in mg	Pearson-Korrelation	- 0.067	- 0.185	0.127	- 0.079
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	- 0.004	- 0.030	- 0.010	- 0.014

Tabelle 3.4d: Korrelationen der Amplituden-Differenzen mit dem THC-Konsum (**radial links**)

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
durchschnittliche Einnahmehäufigkeit pro Monat	Pearson-Korrelation	0.390	0.188	0.021	0.413
Tagesdosis Cannabis in mg	Pearson-Korrelation	0.161	0.102	0.015	0.199
Abstinenzzeit in Tagen	Pearson-Korrelation	0.140	0.043	0.016	0.141

Die Tabellen 3.5 a-d stellen die **Korrelationen zwischen den Amplitudendifferenzen und den Unterskalen der beiden Persönlichkeitsfragebögen** zusammengefasst dar. Berücksichtigt man, dass eine hohe Anzahl von Korrelationen berechnet wurde, dann sollte dementsprechend ein konservativeres Signifikanzniveau gewählt werden. Auf dem Signifikanzniveau von 0.01 ist nur eine einzige Korrelation signifikant von Null verschieden, und zwar die Korrelation zwischen dem Amplitudenzuwachs für den linken radialen Dipol beim Lautstärke-Anstieg von 80 auf 90 dB mit der motorischen Impulsivität der Barratt Impulsiveness Scale (vgl. Tabelle 3.5d). Da es sich jedoch um den radialen und nicht um den tangentialen Dipol handelt, können wir diesen Sachverhalt nicht weiter interpretieren.

Tabelle 3.5a: Korrelationen der Amplitudendifferenz (**tangential rechts**) mit Subskalen der Persönlichkeitsfragebögen

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Barratt Impulsiveness Scale motor	Pearson-Korrelation	-0.287	0.382	-0.101	- 0.56
Barratt Impulsiveness Scale cognitive	Pearson-Korrelation	- 0.232	0.223	- 0.232	- 0.119
Barratt Impulsiveness Scale non planning	Pearson-Korrelation	0.105	0.103	- 0.020	0.186

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Sensation Seeking Scale experience seeking	Pearson-Korrelation	0.077	0.173	0.124	0.293
Sensation Seeking Scale disinhibition	Pearson-Korrelation	- 0.383	0.375	- 0.067	- 0.031
Sensation Seeking Scale boredom susceptibility	Pearson-Korrelation	- 0.408	0.317	0.089	0.105
Sensation Seeking Scale thrill and adventure seeking	Pearson-Korrelation	0.071	0.179	0.155	0.287

Tabelle 3.5b: Korrelationen der Amplitudendifferenz (**radial rechts**) mit Subskalen der Persönlichkeitsfragebögen

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Barratt Impulsiveness Scale motor	Pearson-Korrelation	- 0.153	0.063	0.103	0.007
Barratt Impulsiveness Scale cognitive	Pearson-Korrelation	- 0.177	- 0.052	0.356	0.071
Barratt Impulsiveness Scale non planning	Pearson-Korrelation	- 0.053	- 0.044	0.069	0.033

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Sensation Seeking Scale experience seeking	Pearson-Korrelation	0.029	0.010	- 0.273	- 0.116
Sensation Seeking Scale disinhibition	Pearson-Korrelation	0.042	0.058	- 0.262	- 0.152
Sensation Seeking Scale boredom susceptibility	Pearson-Korrelation	- 0.117	0.050	- 0.329	- 0.296
Sensation Seeking Scale thrill and adventure seeking	Pearson-Korrelation	0.011	- 0.163	- 0.071	- 0.140

Tabelle 3.5c: Korrelationen der Amplitudendifferenz (**tangential links**) mit Subskalen der Persönlichkeitsfragebögen

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Barratt Impulsiveness Scale motor	Pearson-Korrelation	0.186	0.157	0.049	0.230
Barratt Impulsiveness Scale cognitive	Pearson-Korrelation	- 0.135	0.369	0.079	0.283
Barratt Impulsiveness Scale non planning	Pearson-Korrelation	0.022	0.272	0.017	0.236

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Sensation Seeking Scale experience seeking	Pearson-Korrelation	- 0.025	0.082	- 0.083	- 0.057
Sensation Seeking Scale disinhibition	Pearson-Korrelation	- 0.090	- 0.121	- 0.001	- 0.299
Sensation Seeking Scale boredom susceptibility	Pearson-Korrelation	- 0.154	0.202	0.066	0.181
Sensation Seeking Scale thrill and adventure seeking	Pearson-Korrelation	0.144	- 0.177	- 0.067	- 0.206

Tabelle 3.5d: Korrelationen der Amplitudendifferenz (**radial links**) mit Subskalen der Persönlichkeitsfragebögen

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Barratt Impulsiveness Scale motor	Pearson-Korrelation	- 0.111	0.060	0.441*	0.194
Barratt Impulsiveness Scale cognitive	Pearson-Korrelation	0.005	0.013	0.204	0.152
Barratt Impulsiveness Scale non planning	Pearson-Korrelation	- 0.218	- 0.073	0.256	0.005

		70-60 dB	80-70 dB	90-80 dB	90-60 dB
Sensation Seeking Scale experience seeking	Pearson-Korrelation	- 0.048	- 0.063	- 0.056	- 0.070
Sensation Seeking Scale disinhibition	Pearson-Korrelation	0.244	0.128	- 0.322	- 0.033
Sensation Seeking Scale boredom susceptibility	Pearson-Korrelation	0.009	0.024	- 0.244	- 0.161
Sensation Seeking Scale thrill and adventure seeking	Pearson-Korrelation	- 0.208	0.048	0.020	0.053

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

4. Diskussion

Um den Funktionszustand serotonerger Neuronenverbände bei Ecstasy-Konsumenten im Vergleich zu Nicht-Konsumenten zu untersuchen, haben wir 60 Versuchsteilnehmer rekrutiert, welche in den letzten 6 Monaten vor der Untersuchung regelmässig Ecstasy konsumiert hatten, ausserdem 30 nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand vergleichbare Kontrollprobanden. Die Ecstasy-Konsumenten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: in Probanden mit starkem Konsum und in solche mit moderatem Konsum. So erhielten wir insgesamt 3 gleich grosse Probanden-Gruppen, bei welchen mittels EEG-Ableitungen akustisch evozierte Potentiale registriert wurden. Im Gegensatz zu einer früher durchgeführten vergleichbaren Studie unserer Arbeitsgruppe (Tuchenhagen et al. 2000) variierte bei dieser Untersuchung die Intensität der dargebotenen Töne in zufälliger Reihenfolge, um einer möglichen Gewöhnung an die Reize und einer sich daraus ergebenden Verminderung der Amplitude der evozierten Potentiale vorzubeugen.

Unsere Hypothese lautete, dass bei Ecstasy-Konsumenten im Vergleich zu Nicht-Konsumenten dosisabhängig mit zunehmender Lautstärke ein signifikant grösserer Anstieg der Amplitude des tangentialen Dipols der akustisch evozierten N1/P2-Komponente auftritt. Um diese Hypothese zu prüfen wurden die Amplituden der tangentialen (und der radialen) Dipole mittels multivariater Varianzanalysen ausgewertet und die Korrelationen zwischen den Amplitudendifferenzen und den Merkmalen des Konsums (konsumierte Ecstasy-Gesamtmenge, durchschnittliche Einnahmefrequenz, durchschnittliche Einmaldosis und Abstinenzzeit) berechnet und auf Signifikanz geprüft. Ferner gingen wir der Frage nach, ob eventuell zu findende Unterschiede zwischen Ecstasy-Konsumenten und Nicht-Konsumenten auch tatsächlich im Sinne einer (sekundär) durch Ecstasy bedingten Schädigung serotonerger Neuronenverbände oder eher im Sinne eines primären, (also schon vor dem Konsum vorhandenen) biologisch bedingten Reizverarbeitungsmodus zu interpretieren sind, der wiederum mit einer Persönlichkeitsveranlagung zum Drogenkonsum assoziiert sein könnte. Hierzu wurden die Korrelationen zwischen den Scores der Sensation Seeking Scale sowie jenen der Barratt Impulsiveness Scale und den arithmetischen Amplituden-Differenzen der tangentialen (und radialen) Dipole berechnet.

Bei der varianzanalytischen Auswertung zeigte sich für alle Gruppen eine ähnliche Lautstärkeabhängigkeit des tangentialen Dipols der N1/P2-Komponente der akustisch evozierten Potentiale. Es ergaben sich keine hypothesengemässen Zusammenhänge der Amplitudendifferenzen mit den Merkmalen des Konsums. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der Untersuchung die von uns aufgestellte Hypothese, dass der

Konsum von Ecstasy eine Schädigung serotonerger Neuronensysteme im ZNS bewirkt, welche sich als verstärkte LAAEP ausdrückt, nicht stützen. Zwar konnten wir, wie in der oben zitierten vorangehenden Untersuchung von Tuchtenhagen und Mitarbeitern (2000) eine deutliche Lautstärke-Abhängigkeit der N1/P2-Komponente bei den Ecstasy-Konsumenten finden; jedoch war diese einerseits für alle vier Dipole signifikant (und nicht nur für die tangentialen), und andererseits konnten keine Unterschiede zu der Kontrollgruppe und keine Zusammenhänge mit dem Ausmass des Ecstasy-Konsums festgestellt werden.

Die Gründe dafür können vielfältig sein: Zunächst muss angemerkt werden, dass die von den Probanden konsumierte Einzel- (und somit auch Gesamt-) Dosis an Ecstasy-Wirkstoffen nur unzureichend exakt erfasst werden konnte. Das liegt einerseits daran, dass wir bei der Erfassung der Dosis allein auf die (sicher auch individuell unterschiedliche) Korrektheit der Selbsteinschätzung der Versuchsteilnehmer bezüglich ihres Konsums angewiesen waren. Andererseits variieren bekanntlich die in den auf dem Schwarzmarkt gehandelten Ecstasy-Tabletten enthaltenen Substanzen bezüglich Art und Dosis zum Teil erheblich. Möglicherweise tragen diese Ungenauigkeiten als konfundierende Variablen wesentlich dazu bei, dass wir in unserer Untersuchung kein sinnvoll interpretierbares Muster an Korrelationen zwischen Dosis und Amplitudendifferenz (als Ausdruck einer Hirnschädigung) finden konnten.

Es bleibt dann jedoch die Frage, wieso in der früheren Studie von Tuchtenhagen und Mitarbeitern (2000) Unterschiede zwischen der Konsumenten-Gruppe und den Kontrollgruppen gefunden wurden und in der aktuellen Studie nicht. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die gegenüber den Kontrollprobanden erhöhte Intensitätsabhängigkeit der Ecstasy-Konsumenten bei der früheren Studie (Tuchtenhagen et al. 2000) indirekt aufgetreten ist, d.h. nicht durch eine tatsächlich höhere Lautstärkeabhängigkeit, sondern durch eine verminderte Habituation der Ecstasy-Konsumenten an die in Blöcken von auf- oder absteigender Intensität dargebotenen Töne. Aus neueren Untersuchungen (Geyer & Tapson 1988; vgl. zusammenfassend Geyer et al. 2001) gibt es nämlich Hinweise darauf, dass Serotonin auch bei Habitationsvorgängen eine Rolle spielt. Die in der Studie von Tuchtenhagen et al. (2000) gefundene erhöhte LAAEP bei Ecstasy-Konsumenten gegenüber den Kontrollpersonen könnte demzufolge auch durch eine, durch Störung der serotonergen Neurotransmission bedingte verminderte Habituation an die Reize bedingt sein. Bei den Kontrollprobanden mit ungestörter serotonerger Funktion wären die Habitationsvorgänge nach diesem Erklärungsansatz intakt, und demnach wäre durch Gewöhnung an die in Blöcken von auf- oder absteigender Intensität dargebotenen Reize die LAAEP scheinbar vollständig

aufgehoben. Es ist aber plausibel, dass Habituationsvorgänge bei der aktuellen Untersuchung eine weitaus geringere Bedeutung hatten, da die Töne unterschiedlicher Lautstärke diesmal nicht in Blöcken, sondern in randomisierter Reihenfolge dargeboten wurden (Carillo-de-la-Pena 1992, 1999).

Generell sind wir bei unserer Studie in vielerlei Hinsicht auf die Richtigkeit der Angaben unserer Probanden angewiesen gewesen: nicht nur bezüglich der Ecstasy-Dosis, sondern auch in bezug auf Art und Menge des Konsums anderer psychotroper Substanzen. Viele der Konsumenten, die im Vorfeld der eigentlichen Untersuchung telefonischen Kontakt zu unserer Arbeitsgruppe aufgenommen hatten, erwiesen sich als polytoxikoman und mussten von vorneherein von der Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen werden. Bei den anderen Probanden ist es fraglich, ob die Angaben über den Gebrauch anderer Substanzen wirklich vollständig gewesen sind. In den Interviews gab es keine Hinweise darauf, dass die Probanden einen möglichen Beikonsum bewusst verschwiegen hätten, und da die Ein- und Ausschlusskriterien den Versuchsteilnehmern nicht bekannt waren, hätten sie auch keine Motivation dazu gehabt. Andererseits war das Erinnerungsvermögen an die Gesamtmenge des konsumierten Ecstasy bei einigen Probanden vage und unscharf. Möglicherweise haben einige der Probanden darüber hinaus doch mehr andere Drogen konsumiert als sie im Interview angegeben haben, und vermutlich variiert dann die Höhe des jeweiligen „Beikonsums“ intra- und interindividuell beträchtlich. In diesem Fall müsste berücksichtigt werden, dass eventuelle Wechselwirkungen der einzelnen Substanzen mit Ecstasy bislang nicht erforscht sind und diese eine weitere Konfundierung unserer Daten bedeuten könnten.

Abschliessend müssen wir feststellen, dass wir aus Studien, welche die Lautstärke-Abhängigkeit akustisch evozierter Potentiale als Indikator für den Funktionszustand serotonerger Neuronenverbände nutzen, keine Hinweise gewinnen konnten, welche für eine Schädigung serotonerger Systeme durch Ecstasy sprechen. Das bedeutet jedoch nicht, dass die negativen Daten der Annahme einer Neurotoxizität von Ecstasy grundsätzlich widersprechen. Vielmehr kann man folgern, dass die LAAEP kein geeigneter Indikator für mögliche Beeinträchtigungen serotonerger Transmittersysteme im ZNS durch Ecstasy darstellt, da offenbar zu viele andere noch unzureichend definierte Variablen einen Einfluss auf die LAAEP ausüben.

Zusammenfassung

In einer Reihe von tierexperimentellen Studien wurden nach Exposition der Substanzen MDMA (Methylendioxyamphetamin) und MDA (Methylendioxyamphetamin) neurotoxische Schädigungen in zentralen serotonergen Systemen nachgewiesen. Darüberhinaus kann neueren Untersuchungen zufolge auch beim Menschen ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Substanzen der Ecstasy-Gruppe und zentraler serotonerger Dysfunktion angenommen werden. Ausserdem ist eine starke Abhängigkeit akustisch evozierter Potentiale (insbesondere der tangentialen Dipolquellenaktivität der N1/P2-Komponente) von der Reizlautstärke beim Menschen mit einer verminderten serotonergen Neurotransmission assoziiert. In der vorliegenden Studie wurde daher die Lautstärke-Abhängigkeit des tangentialen Dipols der N1/P2-Komponente akustisch evozierter Potentiale als Untersuchungsinstrument für den Funktionszustand des zentralen serotonergen Systems eingesetzt: Wir untersuchten 22 starke und 24 moderate Ecstasy-Konsumenten sowie 21 in Alter, Geschlecht und Bildungsstand entsprechende Kontrollpersonen mit akustisch evozierten Potentialen. Unsere Hypothese lautete, dass bei Ecstasy-Konsumenten im Vergleich zu Nicht-Konsumenten dosisabhängig mit zunehmender Lautstärke ein signifikant grösserer Anstieg des tangentialen Dipols der akustisch evozierten N1/P2-Komponente auftritt. Ferner gingen wir der Frage nach, ob eventuell zu findende Unterschiede zwischen Konsumenten und Nicht-Konsumenten auch tatsächlich im Sinne einer (sekundär) durch Ecstasy bedingten Schädigung serotonerger Nervenzellverbände zu interpretieren sind oder eher Ausdruck eines primären (also schon vor dem Konsum bestehenden) biologisch bedingten Reizverarbeitungsmodus sind, zumal Eigenschaften wie Sensationssuche (sensation seeking), mangelnde Impulskontrolle und antisoziale Tendenzen ebenfalls mit einer niedrigen zentralen serotonergen Funktion einhergehen.

Entgegen unseren Erwartungen zeigten sich jedoch keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen Ecstasy-Konsumenten und Nicht-Konsumenten hinsichtlich der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale. Die von uns aufgestellte Hypothese wird durch die erhobenen Daten nicht gestützt. Es wurden verschiedene Gründe hierfür diskutiert. Insgesamt kann festgehalten werden, dass unsere Daten nicht grundsätzlich der Annahme einer Neurotoxizität von Ecstasy widersprechen. Vielmehr kann man folgern, dass die Ableitung akustisch evozierter Potentiale keinen geeigneten Indikator für mögliche Beeinträchtigungen zentraler serotonerger Transmittersysteme durch Ecstasy darstellt, da offenbar zu viele andere noch unzureichend definierte Variablen einen Einfluss auf die evozierten Potentiale ausüben.

Literaturverzeichnis

- Aguirre N, Barrionuevo M, Ramirez MJ, Del Rio J, Lasheras B (1999)
Alpha-lipoic acid prevents 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity.
Neuroreport 1999 Nov 26;10(17):3675-80
- Azmitia EC, Gannon PJ.(1986)
The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on *Macaca fascicularis*.
Adv Neurol. 1986;43:407-68. Review.
- Barratt ES (1985)
Impulsiveness substrates: arousal and information processing.
In: Spence JT, Izard CE (Hrsg.) Motivation, emotion and personality. North Holland, Elsevier, S. 137 – 146
- Battaglia G, Brooks BP, Kulsakdinun C, De Souza EB (1988a)
Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites.
Eur J Pharmacol 1988 Apr 27;149(1-2):159-63
- Battaglia G, De Souza EB (1989)
Pharmacologic profile of amphetamine derivatives at various brain recognition sites: selective effects on serotonergic systems.
NIDA Res Monogr 1989;94:240-58
- Battaglia G, Yeh SY, De Souza EB (1988b)
MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons.
Pharmacol Biochem Behav 1988 Feb;29(2):269-74
- Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, Molliver ME, Kuhar MJ, De Souza EB (1987)
3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [3H]paroxetine-labeled serotonin uptake sites.
J Pharmacol Exp Ther 1987 Sep;242(3):911-6
- Birbaumer N & Schmidt RF (1999)
Biologische Psychologie. Berlin, Springer, 4. Auflage.
- Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA.(1998)
Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users.
Neurology. 1998 Dec;51(6):1532-7.
- Buck U, Petersen KU, Andresen B, Adamaszek M (2000)
Ergebnisse der Elektroenzephalographie.
In: Thomasius R (Hrsg.) Ecstasy – Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 208 – 244
- Carrillo-de-la-Pena MT. (1992)
ERP augmenting/reducing and sensation seeking: a critical review.
Int J Psychophysiol. 1992 May;12(3):211-20. Review.

- Carrillo-de-la-Pena MT. (1999)
Effects of intensity and order of stimuli presentation on AEPs: an analysis of the consistency of EP augmenting/reducing in the auditory modality.
Clin Neurophysiol. 1999 May;110(5):924-32.
- Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, Poland RE (2000)
Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study.
Psychiatry Res. 2000 Feb 28;98(1):15-28.
- Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE (1999)
Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users.
J Magn Reson Imaging. 1999 Oct;10(4):521-6.
- Cohen RS (1995)
Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Nov;19(7):1137-45.
- Colado MI, Granados R, O'Shea E, Esteban B, Green AR.(1998)
Role of hyperthermia in the protective action of clomethiazole against MDMA ('ecstasy')-induced neurodegeneration, comparison with the novel NMDA channel blocker AR-R15896AR.
Br J Pharmacol. 1998 Jun;124(3):479-84.
- Dafters RI, Duffy F, O'Donnell PJ, Bouquet C (1999)
Level of use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in humans correlates with EEG power and coherence.
Psychopharmacology (Berl). 1999 Jul;145(1):82-90.
- Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, Katz J, Ricaurte G. (1995)
Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy").
J Neurosci. 1995 Aug;15(8):5476-85.
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1998)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Heidelberg, Berlin, Oxford : Spektrum, Akad. Verl., 1998.
- Gamma A, Frei E, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Hell D, Vollenweider FX (2000)
Mood state and brain electric activity in ecstasy users.
Neuroreport. 2000 Jan 17;11(1):157-62.
- Geyer MA, Tapson GS (1988)
Habituation of tactile startle is altered by drugs acting on serotonin-2 receptors.
Neuropsychopharmacology 1:135-147.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001)
Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review.
Psychopharmacology 156: 117-154.
- Gibb JW, Johnson M, Hanson GR.(1990)
Neurochemical basis of neurotoxicity.
Neurotoxicology. 1990 Summer;11(2):317-21.

- Gouzoulis-Mayfrank, E (1999)
Psychotrope und neurobiologische Wirkungen.
In : Thomasius R (Ed.) : Ecstasy – Wirkungen, Risiken, Interventionen. Ein Leitfaden für die Praxis.
Stuttgart : Enke 1999. S. 39 – 52
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Sass H (2002)
Neurotoxische Langzeitschäden bei Ecstasy (MDMA)-Konsumenten. Überblick über den aktuellen Wissensstand.
Nervenarzt 2002 Mai; Volume 73, 5, S. 405 – 421
- Haier RJ, Robinson DL, Braden W, Williams D (1984)
Evoked potential augmenting-reducing and personality differences.
Person Individ Diff 1984, 5, 293-301
- Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA (1999)
Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery.
J Neurosci 1999 Jun 15;19(12):5096-107
- Hegerl, U (Hrsg.) (1998)
Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie : EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen.
Wien, New York : Springer, 1998.
- Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski D. (1995)
Sensory cortical processing and the biological basis of personality.
Biol Psychiatry. 1995 Apr 1;37(7):467-72.
- Hegerl U, Juckel G. (1993)
Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis.
Biol Psychiatry. 1993 Feb 1;33(3):173-87. Review.
- Hegerl U, Prochno I, Ulrich G, Muller-Oerlinghausen B.(1989)
Sensation seeking and auditory evoked potentials.
Biol Psychiatry. 1989 Jan 15;25(2):179-90.
- Johnson MP, Hoffman AJ, Nichols DE (1986)
Effects of the enantiomers of MDA, MDMA and related analogues on [3H]serotonin and [3H]dopamine release from superfused rat brain slices.
Eur J Pharmacol. 1986 Dec 16;132(2-3):269-76.
- Johnson M, Letter AA, Merchant K, Hanson GR, Gibb JW (1988)
Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxy-methamphetamine isomers on central serotonergic, dopaminergic and nigral neurotensin systems of the rat.
J Pharmacol Exp Ther. 1988 Mar;244(3):977-82.
- Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hegerl U. (1995)
The Tridimensional Personality Questionnaire and the intensity dependence of auditory evoked dipole source activity.
Biol Psychiatry. 1995 Mar 1;37(5):311-7.
- Kasper S (1997)
Depression – Angst – Zwang. Serotonin-Spektrumerkrankungen. Wiesbaden, Deutscher Universitätsverlag.

- Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. (1999)
Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models.
Neurosci Biobehav Rev. 1999 Nov;23(7):993-1010. Review.
- Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Morrison JH. (1986)
The monoaminergic innervation of primate neocortex.
Hum Neurobiol. 1986;5(3):181-8. Review.
- Lyon RA, Glennon RA, Titeler M (1986)
3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): stereoselective interactions at brain 5-HT1 and 5-HT2 receptors.
Psychopharmacology (Berl). 1986;88(4):525-6.
- Mitzdorf U. (1985)
Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena.
Physiol Rev. 1985 Jan;65(1):37-100. Review.
- Mitzdorf U. (1994)
Properties of cortical generators of event-related potentials.
Pharmacopsychiatry. 1994 Mar;27(2):49-51. Review.
- McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA (1999)
Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study.
Psychopharmacology (Berl) 1999 Apr;143(4):417-25
- McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA.(1994)
Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans.
Neuropsychopharmacology. 1994 Apr;10(2):129-38.
- Parnefjord, R. (2000)
Das Drogentaschenbuch.
Thieme : Stuttgart, New York
- Peirson AR, Heuchert JW, Thomala L, Berk M, Plein H, Cloninger CR. (1999)
Relationship between serotonin and the temperament and character inventory.
Psychiatry Res. 1999 Dec 13;89(1):29-37.
- Peroutka SJ, Newman H, Harris H (1988)
Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users.
Neuropsychopharmacology. 1988 Dec;1(4):273-7.
- Reneman L, Booij J, Schmand B, van den Brink W, Gunning B (2000a)
Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission.
Psychopharmacology (Berl). 2000 Feb;148(3):322-4.
- Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ (2000b)
MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings.
AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Jun-Jul;21(6):1001-7.

- Ricaurte GA. (1989)
Studies of MDMA-induced neurotoxicity in nonhuman primates: a basis for evaluating long-term effects in humans.
NIDA Res Monogr. 1989;94:306-22. Review.
- Ricaurte GA, DeLanney LE, Wiener SG, Irwin I, Langston JW. (1988b)
5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid reflects serotonergic damage induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine in CNS of non-human primates.
Brain Res. 1988 Dec 6;474(2):359-63.
- Ricaurte GA, Finnegan KT, Irwin I, Langston JW. (1990)
Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: preliminary observations.
Ann N Y Acad Sci. 1990;600:699-708; discussion 708-10.
- Ricaurte GA, Finnegan KF, Nichols DE, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. (1987)
3,4-Methylenedioxyethylamphetamine (MDE), a novel analogue of MDMA, produces long-lasting depletion of serotonin in the rat brain.
Eur J Pharmacol. 1987 Jun 4;137(2-3):265-8.
- Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, DeLanney LE, Irwin I, Molliver ME, Langston JW. (1988a)
(+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates.
JAMA. 1988 Jul 1;260(1):51-5.
- Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. (1992)
Lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations.
J Pharmacol Exp Ther. 1992 May;261(2):616-22
- Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD (2000)
(+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals.
Neuropsychobiology 2000;42(1):5-10
- Saunders N & Walder P (1996)
Ecstasy. Verlag Ricco Bilger Zürich.
- Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Dannals RF, Ravert HT, Szabo K, Yuan J, Ricaurte GA. (1998)
In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity--a positron emission tomography study in the living baboon brain.
Synapse. 1998 Jun;29(2):183-92
- Schuster P, Lieb R, Lamertz C, Wittchen HU (1998)
Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Results from a community study.
Eur Addict Res 1998 Mar;4(1-2):75-82
- Seiden LS, Sabol KE. (1996)
Methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction.
NIDA Res Monogr. 1996;163:251-76. Review.
- Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC (1999)
Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users.
Br J Psychiatry. 1999 Jul;175:63-9.

- Speck A, Reimers S (1999)
Forschungsinitiative zur zielgerichteten Ecstasy-Prävention – Repräsentativbefragung zum Drogenkonsum schleswig-holsteinischer SchülerInnen. Studie im Auftrag des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein, durchgeführt von der Landesstelle gegen die Suchtgefahren für Schleswig-Holstein, zu beziehen über das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein
- Sprague JE, Everman SL, Nichols DE (1998)
An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine.
Neurotoxicology 1998 Jun;19(3):427-41
- Steele TD, Nichols DE, Yim GK (1987)
Stereochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of [3H]monoamines into synaptosomes from different regions of rat brain.
Biochem Pharmacol. 1987 Jul 15;36(14):2297-303.
- Tossmann HP (1997)
Ecstasy-Konsummuster, Konsumkontexte und Komplikationen. Ergebnisse der Ecstasy-Infoline.
Sucht 43 : 121-129.
- Tuchtenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbele R, Becker S, Pelz S, Sass H, Buchner H, Gouzoulis-Mayfrank E. (2000)
High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users.
Neuropsychopharmacology. 2000 Jun;22(6):608-17.
- Widmer S (1989)
Ins Herz der Dinge lauschen. Vom Erwachen der Liebe. Über MDMA und LSD: Die unerwünschte Psychotherapie. Nachtschatten Verlag Solothurn.
- Wilson MA, Ricaurte GA, Molliver ME. (1989)
Distinct morphologic classes of serotonergic axons in primates exhibit differential vulnerability to the psychotropic drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine.
Neuroscience. 1989;28(1):121-37.
- Zuckerman M. (1990)
The psychophysiology of sensation seeking.
J Pers. 1990 Mar;58(1):313-45. Review.
- Zuckerman M. (1979)
Sensation Seeking : Beyond the Optimal Level of Arousal.
Hillsdale, NJ : Erlbaum.
- Zuckerman M, Eysenck SPG, Eysenck, HJ (1978)
Sensation Seeking in England and America.
J Consult Clin Psychol 46: 477 – 482
- Zuckerman M, Murtaugh T, Siegel J. (1974)
Sensation seeking and cortical augmenting-reducing.
Psychophysiology. 1974 Sep;11(5):535-42.

Curriculum Vitae

Name: **Markus Rezk-Salama**

Wohnort: Zürcher Strasse 38
CH-8424 Embrach, ZH

Geburtstag: 15.11.1967

in: Hannover

Schulbildung

1973 - 1978 Grundschohle Fürth

1978 - 1987 Hardenberg Gymnasium Fürth

Studium

1989 - 1995 Studium der Psychologie, Universität Trier

1996 - 2003 Studium der Medizin, RWTH Aachen

Praktische Tätigkeiten

1996 Arbeit als Psychologe im Bereich der ambulanten Kinder- und Jugendhilfe der Stadt Trier

1995 - 1996 Mitarbeit an einem Forschungsprojekt zur Psychopathologie und Neurobiologie Psilocybin-, Entaktogen- und Amphetamin-induzierter Modellpsychosen unter der Leitung von Frau PD Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der RWTH Aachen

1998 - 2001 Psychopathologische und elektrophysiologische Untersuchungen an chronischen Ecstasy- und Amphetamin- Konsumenten im Rahmen der vorliegenden Arbeit

2002 Viermonatige Tätigkeit als Unterassistent an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich Burghölzli

seit 2003 Tätigkeit als Arzt an der Psychiatrischen Klinik Hard in Embrach

Danksagung

Mein besonderer und vorrangiger Dank gilt Frau Prof. Dr. E. Gouzoulis-Mayfrank, Leitende Oberärztin der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Köln, welche mir die Mitwirkung an der Studie ermöglichte, für die Anleitung und gute Betreuung während allen Phasen des Projektes.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. K. Willmes-von Hinckeldey, Leiter der Abteilung für Neuropsychologie der Neurologischen Klinik an der RWTH Aachen für sein Interesse an dieser Arbeit, seine Bereitschaft, die Aufgabe des zweiten Gutachters zu übernehmen sowie für seine wertvollen Hinweise zu biometrischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. Helmut Buchner, ehemals Leitender Oberarzt an der Neurologischen Klinik der RWTH Aachen, jetzt Chefarzt der Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie am Knappschafts Krankenhaus Recklinghausen, Frau Dr. Christine Norra, Oberärztin an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der RWTH Aachen sowie Herrn Dr. Wolfram Kawohl, Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich danke ich für die Anleitung und Hilfe bei der Auswertung und Weiterverarbeitung der EEG-Ableitungen.

Herrn Dr. Ralph Parneffjord möchte ich für die Einführung in die Technik der EEG-Ableitung sowie für die Anleitung zur Auswertung und Berechnung der evozierten Potentiale danken.

Meinen Kollegen Bastian Thimm und Gernot Hensen danke ich für die angenehme und harmonische Zusammenarbeit bei der Rekrutierung und der Untersuchung der Probanden, Herrn Dipl.-Psych. Dr. Jörg Daumann für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Für die unschätzbare Hilfe bei der Bearbeitung der Textversion dieser Arbeit, das Einscannen und Einfügen der Abbildungen sowie der Umwandlung in das von der RWTH geforderte Format möchte mich bei Herrn Dr. Christof Rezk und Herrn Dr. Roger Steins bedanken.

Ohne die Mitarbeit der Probanden wäre diese Arbeit schliesslich auch nicht zustande gekommen. Ihnen möchte ich ganz herzlich für die Strapazen, die sie während der umfangreichen Untersuchungen auf sich nahmen, danken.

Zürich, im März 2005