

Der Einfluss von S-Ketamin und N,N-dimethyltryptamine (DMT) auf die Präpulsinhibition und die attentive Modulation des Startlereflexes

Eine humanexperimentelle Untersuchung zum Modellpsychoseparadigma

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

vorgelegt von
Martina Crysandt geb. Stoll
aus
Karlsruhe

Berichter:

Universitätsprofessorin Dr. med. Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank

Universitätsprofessor Dr. rer nat. Klaus Willmes von Hinckeldey

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 2008

Diese Disseration ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Startlereflex und seine Modulation	4
1.1.1	Neurobiologische Grundlagen des Startlereflexes und der Präpulsinhibition ...	4
1.1.2	Habituation des Startlereflex	11
1.1.3	Die attentive Modulation des Startlereflex.....	13
1.2	Der Startlereflex in der Schizophrenieforschung	15
1.3	Der Startlereflex in der experimentellen Psychoseforschung mit Halluzinogenen..	17
1.3.1	Experimentelle Psychoseforschung mit Halluzinogenen.....	17
1.3.2	Der Startlereflex in der Halluzinogenforschung	21
2	Hypothese	22
3	Methoden	23
3.1	Projektbeschreibung	23
3.2	Probanden.....	24
3.3	Aufbau der Startle-Untersuchung und Ableitung des Startlereflex	26
3.4	Versuchsablauf.....	30
3.5	Substanzen.....	31
3.5.1	Erfassung der psychopathologischen Effekte	33
3.6	Datenanalyse und statistische Auswertung	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Ausschluss der Nonresponder und abgebrochene Versuche.....	36
4.2	Startle-Reaktivität.....	37
4.3	Präpulsinhibition	40
4.4	Habituation	44
4.5	Attentionale Modulation der PPI.....	45
5	Diskussion	46
6	Zusammenfassung.....	52
7	Literaturverzeichnis	54
8	Anhang	64
8.1	Beschreibung der Substanzen.....	64
8.1.1	S-Ketamin.....	64
8.1.2	DMT	66
	Danksagung	68
	Aufbewahrung der Daten	69
	Lebenslauf.....	70

1 Einleitung

1.1 Startlreflex und seine Modulation

1.1.1 Neurobiologische Grundlagen des Startlreflexes und der Präpulsinhibition

Der Startlreflex zählt zu den phylogenetisch alten bei allen Säugetieren vorkommenden Reflexen. Es handelt sich um eine universell motorische Antwort auf unerwartete stärkere sensorische Reize in Serie. Er zählt zu den Hirnstammreflexen, der der Regulation höherer Hirnzentren unterliegt. Ausgelöst wird dabei eine nicht unterdrückbare, protektive Reaktion, die rasch habituiert. Es kommt zu einem Zusammenschrecken mit Augenschluss gefolgt von generalisierten Flexions- und Extensionsbewegungen beginnend an Kopf, Schulter, Armen und weniger ausgeprägt an den Beinen. Zusätzlich findet eine Orientierungsreaktion statt. Hierbei treten vegetative Phänomene wie Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz sowie Veränderungen des Hautwiderstands auf. Der Auslöser kann jeder sensorische Stimulus ausreichender Intensität und Dauer sein. In den meisten Untersuchungen kommen akustische und elektrische, seltener auch taktile oder visuelle Reize zur Anwendung. Das Phänomen des Startlreflexes ist sowohl beim Menschen als auch bei Tieren induzierbar. Es kann mit Hilfe von speziellen Messvorrichtungen abgeleitet werden. In unserem Versuch wurde der Startlreflex akustisch provoziert.

Es hat sich etabliert, beim Menschen die elektromyographische Aktivität des M. orbicularis oculi als Maß für die Stärke des Startlreflexes aufzuzeichnen. Dies geschieht mit Hilfe zweier Oberflächenelektroden, die unterhalb des rechten Auges befestigt werden. Die Ableitung des Startlreflexes am Auge wurde gewählt, da die Blinkreflex-Komponente den schnellsten und stabilsten Anteil der Reaktion darstellt, bei dem auch der Habituationseffekt am geringsten ausgeprägt ist (Gogan, 1970; Wilkins et al., 1986).

Der primäre Reflexbogen läuft auf Höhe der Medulla oblongata und des Mesencephalon. Er verläuft bei den Säugetieren über vier Synapsen. Die Fasern der Radix cochlearis ziehen zum Nucleus cochlearis ventralis. Dort erfolgt die Umschaltung auf die zweiten Neurone. Diese projizieren sowohl contra- als auch ipsilateral in den ventralen Nucleus des Lemniscus lateralis. Nach der Verschaltung auf die dritten Neurone ziehen diese zum Nucleus reticularis pontis caudalis. Von

dort werden direkt die spinalen motorischen Neurone angesteuert. (Davis et al., 1982). Dieser ganze Reflexbogen unterliegt dem Einfluss von kortikalen und subkortikalen Strukturen. Die hierdurch entstehenden Veränderungen des Startlereflexes werden als Plastizität bezeichnet.

Die Zunahme der Amplitude/Magnitude bzw. die Verkürzung der Latenz wird als Faszilitation bezeichnet. Die Reduktion von Amplitude und Magnitude ist die Inhibition. Die Amplitude des akustisch ausgelösten Startlereflexes nimmt bei wiederholter Stimulation ab (Habituation s. Kap. 1.1.2) (Ornitz and Guthrie, 1989; Flaten and Hugdahl, 1990; Schicatano and Blumenthal, 1995) und ist durch Präsentation eines kurzen vor dem eigentlichen Stimulus ertönenden akustischen Signals abschwächbar (Präpulsinhibition, PPI) (Graham, 1975; Anthony and Graham, 1985). Die PPI ist eine Möglichkeit zur Erfassung der präattentiven Informationsverarbeitung in Zusammenhang mit dem Startlereflex. Hierbei führt der Präpuls vor dem eigentlichen reflexauslösenden Stimulus zu einer deutlichen Inhibition der Reflexantwort. Die PPI ist bei Intervallen von 30-400ms zwischen akustischem Präpuls und reflexauslösendem Stimulus nachweisbar (Hoffman and Wible, 1969; Graham, 1975). Zwischen 100-150ms ist die Inhibition maximal und der Reflex kann sogar vollständig erlöschen (Graham, 1975). Mit Zunahme der Dauer von 20 bis 50 ms und Stärke des diskreten Präpulses von 40 auf 85 dB kann eine Zunahme der Präpulsinhibition erreicht werden (Dykman and Ison, 1979; Mansbach and Geyer, 1991; Schwarzkopf et al., 1993). Mit diskreten Stimuli (max. 50 ms) eines breiten Frequenzspektrums (weißes Rauschen) werden die stärksten Inhibitionseffekte beobachtet (Wynn et al., 2000; Braff et al., 2001). Das Ausmaß der prozentualen Präpuls-Inhibition wird dagegen nicht durch die Intensität des startleauslösenden Stimulus oder durch Habituationsphänomene beeinflusst (Lipp and Krinitzky, 1998). Bei der Präpulsinhibition gilt das Prinzip der Cross-Modalität, d.h. die Suppression des akustischen Startle-Reflexes ist auch bei Anwendung von Prästimuli anderer sensorischer Qualität (wie z.B. visuell, taktil) (Braff et al., 1992), oder bei plötzlicher Unterbrechung eines lauten Hintergrund-Rauschens (Lane et al., 1991) nachweisbar. Somit kann man davon ausgehen, dass die Präpulsinhibition nicht durch das Refraktärverhalten beteiligter Neurone oder die Aktivität des Mittelohrmuskels (Stapediusreflex) bedingt ist (Reiter and Ison, 1977; Ison et al., 1979; Blumenthal and Gescheider, 1987). Es handelt sich bei der PPI um keine Konditionierung, da das Phänomen bereits bei der ersten Reflexauslösung auftritt.

Nach Graham gründet die PPI auf einer protektiven Funktion mit zwei Mechanismen (Graham, 1975). Zum einen aktiviert der Präpuls selbsttätig zentrale inhibitorische Mechanismen, die die präattentive d.h. nicht bewusste Wahrnehmung und Analyse des Präpulses vor einer Störung durch gleichzeitiges Reflexverhalten schützen. Gleichzeitig wird die sensorische Analyse des nachfolgenden reflexauslösenden Stimulus durch Prästimuli modifiziert. Nach Braff und Geyer (Braff and Geyer, 1990) spiegelt die Präpulsinhibition somit einen Mechanismus des Organismus, die Masse an Informationen und sensorischen Stimuli zu filtern, wider, welchen sie als „*sensorimotor gating*“ bezeichneten. Dabei handelt es sich um hemmende Prozesse, die sensorische Einflüsse auf das Gehirn regulieren und so die ungestörte Informationsverarbeitung gewährleisten („*protection of processing*“). Für sie stellt die Untersuchung der Präpulsinhibition eine operationalisierte Methode dar, um die Funktion eines Wahrnehmungsfilters auf einer basalen, unbewussten Ebene der frühen Stimulusverarbeitung zu untersuchen. *Sensorimotor gating* und auch Habituationsprozesse regulieren nach diesem Modell den sensorischen Input, filtern ablenkende störende Stimuli heraus und schützen so vor Überladung mit sensorischen Reizen, wodurch die selektive und damit effiziente Verarbeitung relevanter Informationen gewährleistet wird. In späteren Studien von Geyer (1990) und Braff (1992) wird das weiterentwickelte Konzept des sensorimotor gating als ein Netzwerkmodell mit Integration reizgebundener Operationen verschiedener zentraler Areale gesehen (Andreasen et al., 1999; Braff et al., 1999; McGlashan and Hoffman, 2000). Dabei bezieht sich das Modell nicht nur auf die Ausgrenzung sensorischer Stimuli, sondern man geht davon aus, dass die Präpulsinhibition generell die Fähigkeit reflektiert, nicht nur externe, sondern auch interne Reize wie Gedanken und Impulse zu hemmen und zu unterdrücken (Geyer et al., 1990; Braff et al., 1992). Nach Braff et al. ist die Präpuls-Inhibition also konzeptionell das Maß für generelle inhibitorische Ressourcen bei der Verarbeitung interner und externer Stimuli. Wird die Aufmerksamkeit auf den erwarteten Stimulus gerichtet, kommt es zu einer Verstärkung der Reflexantwort. Ist der Reiz dagegen unerwartet, ist die Reflexantwort schwächer (Balban et al. 1985). Wird ein im Vordergrund stehender Reiz (*foreground stimulus*) mehr als 1000 ms (*long lead interval*) vor einem Reflex auslösenden Stimulus präsentiert, spielt die Modalität der beiden eine Rolle, da die Aufmerksamkeitsreserven beschränkt und einem sensorischen System vorrangig zugeordnet sind. Ist also der „*foreground stimulus*“ ein visueller Reiz, z.B. ein Dia, so

ist die Aufmerksamkeitsverarbeitung auf diese Modalität gerichtet und die Kapazität zur Verarbeitung eines folgenden akustischen Reizes reduziert. Daher fällt die Reflexantwort geringer und langsamer aus, als wenn beide Reize die gleiche Modalität hätten. Richtet sich die Aufmerksamkeit auf einen interessanten Stimulus, so ist die Abschwächung der Reflexantwort größer, als wenn der Stimulus langweilig ist (Anthony and Graham, 1985; Simons and Zelson, 1985). Diese Modulation des Startle-Reflexes durch Emotionen lässt sich durch Affektinduktion mittels Dias demonstrieren. Die Reflexantwort ist dabei größer, wenn negative Motive präsentiert werden, als wenn positive Motive präsentiert werden (Bradley et al., 1990; Lang et al., 1990). Für die Erklärung dieses Bahnungsphänomens spielen nun die emotionalen Modalitäten von „*foreground stimulus*“ und Startle-Stimulus eine Rolle. Der Startlereflex, als Schreckreaktion sicherlich mit negativen Emotionen besetzt, fällt also größer aus, wenn ein Dia ebenfalls negative Emotionen widerspiegelt, als wenn ein positives Dia als „*foreground stimulus*“ dient (affektive Modulation). In wie weit der Einfluss attentiver und vigilanzabhängiger Prozesse in diesem Startle-Paradigma eine Rolle spielen, ist noch nicht abschließend geklärt.

Im Gegensatz zu tierexperimentellen Studien findet sich in humanexperimentellen Untersuchungen bei männlichen Versuchspersonen eine stärkere PPI im Vergleich zu den Frauen, wobei geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich kognitiver Prozesse und anatomischer Merkmale limbischer Strukturen, wie auch endokrine Einflüsse diskutiert werden (Swerdlow et al., 1993; Ornitz et al., 1999). Die Präpulsinhibition ist besonders am akustisch ausgelösten Startlereflex eingehend untersucht worden und hat u.a. auch in der biologischen Schizophrenieforschung große Bedeutung erlangt (Graham, 1975; Braff et al., 1992; Swerdlow et al., 1998). Sie hat sich besonders bei Interstimulusintervallen von ca. 100 ms als stabiler Parameter mit hoher Test-Retest-Reliabilität und Stabilität im Verlauf einer Untersuchung erwiesen (Schwarzkopf et al., 1993; Cadenhead et al., 1999).

Es konnte in Studien mit gesunden Probanden nachgewiesen werden, dass die Habituation und die Startle-Magnitude altersabhängig, jedoch geschlechtunabhängig sind (Ludewig et al., 2003). Zur Auswertung des Startle-Reflexes können die maximalen Amplituden, die errechnete Fläche unter der Kurve (Magnitude) und die

Latenzen zum Beginn der Antwort oder zum Zeitpunkt der höchsten Amplitude herangezogen werden.

Hinsichtlich der Reflexverschaltung der PPI ist folgendes bekannt:

Die präpulsbedingte Erregung des Ncl. cochlearis und des Ncl. reticularis pontis induziert die Aktivierung des pontinen Tegmentum. Dieses hat hemmenden Einfluss auf den Ncl. reticularis pontis und damit auf die nachfolgende Verarbeitung des Startle-Stimulus (Davis and Gendelman, 1977; Koch et al., 1992).

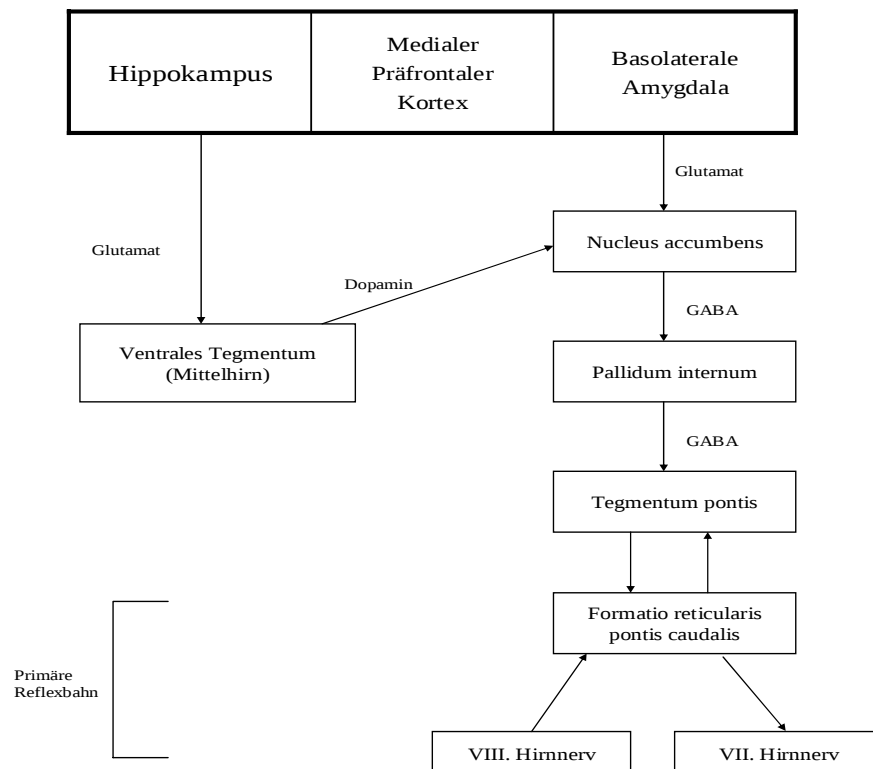


Abbildung 1: Funktionelle Neuroanatomie der Präpuls Inhibition des akustisch ausgelösten Startle-Reflex aus (Meincke et al., 2001)

Dieser Regelkreis unterliegt dem Einfluss von kortikalen und subkortikalen Hirnarealen, die die Empfindlichkeit des inhibitorischen Systems regulieren. Wie die Reflexverschaltung selbst, so ist auch die PPI an intakte Hirnstrukturen gebunden. Besonders tierexperimentelle Studien mit Ratten waren wichtig zur Identifikation der beteiligten anatomischen Hirnstrukturen und des Einflusses der einzelnen Transmittersysteme auf diesen Regelkreis. Bei Ratten konnte nachgewiesen werden, dass klassische Halluzinogene und NMDA-Antagonisten sowohl die Habituation des Startlereflexes verlangsamen, als auch die PPI vermindern können. In weiteren pharmakologischen Studien zeigte sich, dass die PPI von den unterschiedlichsten Transmittersystemen, wie dem dopaminergen, serotonergen, cholinergen, GABAergen und dem glutaminergen System beeinflusst wird (Geyer, 1998). Mittels intrahippokampaler Carbachol-Infusion bei Ratten konnte die Beteiligung des Hippokampus an diesem Reflex nachgewiesen werden.

Hippokampus, medialer präfrontaler Kortex und basolaterale Amygdala sind übergeordnete regulierende Strukturen. Sie aktivieren über glutamaterge Efferenzen den Nucleus accumbens, der über den Neurotransmitter GABA einen hemmenden Einfluss auf das Pallidum internum ausübt, dessen hemmende GABAerge Wirkung auf das Tegmentum pontis dadurch reduziert wird. So kommt es zu einer Aktivierung des Tegmentum pontis und damit über cholinerge Efferenzen zur Hemmung der über die Formatio reticularis vermittelten Reaktionen (Präpulsinhibitionen). Unterstützt werden diese Forschungsergebnisse durch Untersuchungen der Präpulsinhibition bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen (Swerdlow et al., 2001).

Der am besten im Tierexperiment erforschte, die PPI beeinflussende, Neurotransmitter ist das Dopamin. Die übergeordneten kortikalen Strukturen aktivieren über glutamaterge Efferenzen nicht nur den Nucleus accumbens, sondern auch das ventrale Tegmentum, das über aufsteigende dopaminerge Bahnen seinerseits den Nucleus accumbens beeinflusst. Kommt es hier zu einer erhöhten dopaminergen Transmission wird der Nucleus accumbens über den D2-Rezeptor gehemmt und es kommt zu einer Unterbrechung bzw. geringeren Aktivierung der

nachgeschalteten absteigenden Regulationskette und damit zu einer verminderten Präpulsinhibition. Direkte Dopaminagonisten wie Apomorphin (Swerdlow et al., 1986), (Mansbach et al., 1988), (Hoffman and Donovan, 1994) und auch indirekte Dopaminagonisten wie D-Amphetamin (Mansbach et al., 1988; Johansson et al., 1999; Zhang et al., 2000), bewirken eine Reduktion der PPI, die durch Dopaminrezeptorantagonisten reversibel ist (Mansbach et al., 1988; Swerdlow et al., 1991; Swerdlow et al., 1994a; Swerdlow et al., 1994b). Dieser Effekt wird hauptsächlich über D2-Rezeptoren vermittelt (Wan et al., 1996; Reavill et al., 2000).

Durch die cholinerge Aktivierung muskarinerger Rezeptoren zeigt sich eine deutliche Verminderung der PPI (Caine et al., 1991). Die Stimulation nikotinerger Rezeptoren bewirken eine Zunahme der PPI (Acri et al., 1994). Es wird davon ausgegangen, dass auch ein mittelgradiger Zigarettenkonsum in klinischen Studien im Mittel eine Zunahme der PPI bewirkt, aber auch eine Abnahme der Startle-Reaktivität, also eine verminderte Amplitude bei Stimulation ohne Präpuls, zur Folge haben kann (Cadenhead et al., 2000). Bei höherem Zigarettenkonsum kommt es allerdings durch die Stimulierung des mesokortikalen Dopaminstoffwechsels (Pontieri et al., 1996; Pich et al., 1997), zu einer Abnahme der PPI (Hutchison et al., 2000).

In neueren Studien wurde im Tierexperiment die Glutamathypothese (Gabe des NMDA-Antagonisten PCP) (siehe Kapitel 1.1) und die Dopaminhypothese (Amphetamingabe) als mögliche Ursachen der Schizophrenie gegenübergestellt (Tenn et al., 2005). Schon in vorhergehenden Studien gab es Anhaltspunkte dafür, dass die psychotischen Symptome bei schizophrenen Patienten aufgrund der Hyperaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems entstehen (Abi-Dargham and Moore, 2003). Durch die wiederholte Gabe von Amphetaminen über einen längeren Zeitraum konnte bei Ratten eine Abnahme der Präpulsinhibition nach Absetzen der Substanz am Tag 3, 21 und 60 festgestellt werden. Dieses Ergebnis ließ sich mit PCP nicht reproduzieren. Dies lässt für Tierexperimente den Schluss zu, dass das Dopamin-Modell möglicherweise zur Erforschung der neuronalen Mechanismen bei Schizophrenie über einen längeren Zeitraum sinnvoller ist, da die Effekte mit NMDA-Antagonisten nicht über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben.

Ebenso sind die Ergebnisse interessant, die im Humanexperiment mit Langzeitcannabis-Rauchern gemacht wurden (Kedzior and Martin-Iverson, 2006).

Hier zeigte sich im Startle-Versuch ebenfalls eine Reduktion der PPI. Die Verminderung war abhängig von der Dauer des Gebrauchs, stand aber in keinem Zusammenhang mit den CannabISRückständen im Körper.

Die Infusion von Serotoninagonisten führt im Tierexperiment zu einer Reduktion der PPI wobei dieses Phänomen durch die vorherige Gabe von SSRI oder Serotoninantagonisten verhindert werden konnte (Kehne et al., 1992; Rigdon and Weatherspoon, 1992; Sipes and Geyer, 1994; Martinez and Geyer, 1997). Desweiteren zeigte sich in Studien eine deutliche Abnahme der PPI bei Gabe von NMDA-Antagonisten (z.B: Ketamin oder PCP) (Karper et al. 1995). Neuere Studien führten jedoch zu gegenteiligen Ergebnissen, was den Rückschluss zulässt, dass die PPI durch unterschiedliche Dosen der Substanzen gegensätzlich moduliert werden kann (Duncan et al., 2001); Abel 2000).

Die PPI wird als ein im Wesentlichen von bewusster Aufmerksamkeit unabhängiger präattentiver Prozess angesehen. Dennoch kann die PPI insbesondere bei längeren Interstimulusintervallen durch gerichtete Aufmerksamkeit zusätzlich verstärkt werden (Dawson et al., 1993; Fillion et al., 1993; McDowd et al., 1993), worauf im Kapitel 1.2.4 näher eingegangen wird..

1.1.2 Habituation des Startlereflex

Das zeitliche Intervall zwischen wiederholten Stimulationen ist von großer Bedeutung für die Exzitabilität des Startlereflexes. So unterliegt er bei rascher repetitiver Reizfolge einer deutlichen Habituation im Sinne einer sukzessiven Amplitudenabnahme (Penders and Delwaide, 1972; Malin et al., 1980; Geyer and Braff, 1982; Bolino et al., 1992; Braff et al., 1992; Bolino et al., 1994). Durch Habituation lernen wir, Reize zu ignorieren, die keinen Neuigkeitswert oder keine Bedeutung mehr haben, so dass wir unsere Aufmerksamkeit wichtigeren Ereignissen zu wenden können (Schmidt, Thews 27. Auflage 1997). Um die selektive Aufmerksamkeit zu gewährleisten ist die Habituation von großer Bedeutung. Nach Groves und Thompson (1970) handelt es sich dabei nicht um ein einziges

Phänomen, sondern um die Summation zweier zugrunde liegender gegenteiliger Prozesse („Zwei-Prozess-Modell“), an dem zwei voneinander unabhängige Systeme beteiligt sind. Bei wiederholter Reizung wird in der frühen Phase die Reaktionsbereitschaft und -fähigkeit des Organismus gesteigert (Sensibilisierung), die im Verlauf der Reizserie wieder nachlässt. Im Verlauf wird dann durch wiederholte Reizung das Habituationssystem aktiviert, welches eine dämpfende Wirkung auf die Reaktionsbereitschaft hat (Habituation). Diese Habituation entwickelt sich exponentiell und strebt dann asymptotisch einen stabilen Zustand an. Bei Unterbrechung der Reizserie, wird der Habituationsprozess unterbrochen und es kommt zur „spontanen Erholung“. Durch Zwischenschalten eines Reizes anderer Qualität kann die Reaktion auf den dann wieder folgenden Originalreiz, aufgrund der wieder einsetzenden Sensibilisierungsreaktion erneut ansteigen („Disinhibition“).

Im Vergleich zur Adaptation ist bei der Habituation die Frequenz der repetitiven Stimulation zu gering um eine rein sensorische Adaptation oder Ermüdung des Effektororgans zu bewirken (Petrinovich 1973). Die Habituation wird daher als die einfachste Form des nicht-assoziativen Lernens angesehen, mit dem Ziel, Antworten auf Stimuli zu supprimieren, die sich als wenig bedrohlich oder wenig informativ erwiesen haben, um die in ihrer Kapazität begrenzte Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli zu fokussieren (Geyer and Braff, 1982).

Obwohl es sich um zwei unterschiedliche Mechanismen handelt, wird davon ausgegangen, dass an der Regulation der Habituationsprozesse die gleichen neuroanatomischen Strukturen beteiligt sind, wie bei der Präpulsinhibition. Die Habituation ist in erster Linie von der Intensität und Frequenz der Stimuli abhängig und findet primär auf der Ebene von Interneuronen des Hirnstamms statt (Groves and Thompson, 1970; Leaton et al., 1985; Pilz and Schnitzler, 1996). Die Beteiligung übergeordneter zentraler Areale bei der Habituation findet im Sinne eines modulierenden Einflusses statt. Es wird angenommen, dass die entsprechenden Hirnstammstrukturen unter exzitatorischem Einfluss höherer, insbesondere kortikaler Areale stehen (Griffin and Pearson, 1968; Timmann et al., 1998). Zahlreiche Studien zeigen, dass das serotonerge System bei der Habituation eine entscheidende Rolle spielt (Geyer and Tapson, 1988; Taiminen et al., 2000). Die Aktivierung dieses Systems führt dabei zu einer verminderten Habituation. Die Hemmung des Systems führt zu einer verstärkten Ausprägung der Habituationsprozesse (Geyer and Tapson, 1988; Kehne et al., 1992; Taiminen et al., 2000). Neben dem serotonergen System

spielen noch andere Neurotransmitter, wie zum Beispiel Dopamin, eine Rolle bei diesen Regulationsvorgängen. Im Tierversuch an Ratten konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Aktivität des neuroadrenergen Systems, vor allem im Locus coeruleus zu einer verstärkten Startle-Habituation führt. Es wird davon ausgegangen, dass dieses noradrenerge System ebenfalls eine wichtige Rolle bei den Sensibilisierungsprozessen in der ersten Phase spielt (Braff et al., 1992).

Der Effekt der Habituation auf die Präpulsinhibition ist in vielen Studien, allerdings mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht worden. Im Tierversuch an Ratten zeigte sich kein Einfluss auf die Präpulsinhibition durch wiederholte Präsentation von Präpulsen (Wu et al., 1984). Dagegen konnte in anderen Studien nach mehrfacher Darbietung des Präpulses eine Habituation der Präpulsinhibition beobachtet werden (Gewirtz and Davis, 1995). Blumenthal konnte die Ergebnisse von Wu et al. am menschlichen Startlereflex bestätigen (Blumenthal, 1997). Die wiederholte Präsentation von Präpulsen vor einem Präpuls-Puls-Paar führte nicht zur Habituation und hatte keinen Einfluss auf die Inhibition. Die Anzahl der Präpulse nimmt also keinen Einfluss auf die Präpulsinhibition. In weiteren Untersuchungen mit Präpuls-Puls-Paaren im Tierversuch wurde weder das Ausmaß der Präpulsinhibition noch das der Augenblink-Reaktion beeinflusst. Lipp und Krinitzky untersuchten 1998 den Zusammenhang zwischen Präpulsinhibition und Habituation an Menschen und stellten hingegen fest, dass sich durch die Habituation des Augenblink-Reflexes das Ausmaß der Präpulsinhibition verringert (Lipp and Krinitzky, 1998).

1.1.3 Die attentive Modulation des Startlereflex

Schon seit längerem wird die Frage der attentiven Modulation und ihres Einflusses auf die PPI des Startlereflexes bearbeitet. Die Gruppe um Filion (Filion et al., 1993) untersuchte an gesunden Probanden die attentive Modulation mit Hilfe von Präpuls in zwei unterschiedlichen Tonhöhen, in jeweils zwei unterschiedlichen Längen. Die Aufgabe war, die Präpulse einer bestimmten Tonhöhe zu beachten und die anderen zu ignorieren. Die Präpulse wurden kontinuierlich vor den Startlereflex auslösende Stimuli präsentiert mit „*lead intervalen*“ von 60, 120, 240 ms. Es zeigte sich, dass die PPI im Intervall 120 ms für die Bedingung in der die Präpulse beachtet werden sollten signifikant höher war, als für die Bedingung in der sie ignoriert werden sollten. Diese Ergebnisse konnten in folgenden Studien repliziert werden (Filion et

al., 1998). Eine andere Arbeitsgruppe konnte die Ergebnisse nicht bestätigen (Bradley et al., 1993). Allerdings lagen hierbei andere Modalitäten für die PPI und den Startle auslösenden Stimulus vor.

Ausgehend von diesen Versuchen wurde ein neues Paradigma zur attentiven Modulation der PPI entwickelt (Heekeren et al., 2004b). Hierbei sollten die Probanden ihre Aufmerksamkeit nicht nur auf den Präpuls sondern auch auf den Stimulus selbst richten. Auch sollte die Aufmerksamkeit bereits vor Auftreten des Stimulus modifiziert werden. Denn bei den vorherigen Studien zur attentiven Modulation mussten die Probanden auch den zu ignorierenden Präpuls zunächst anhand seiner Tonhöhe identifizieren, was auch als Aufmerksamkeitsrichtung angesehen werden kann. In dem neuen Paradigma wurden die Probanden vor den Präsentationen der akustischen Stimuli durch ein Dia angewiesen entweder auf die akustischen Stimuli zu achten (Bedingung Achtung) oder sie bewusst zu ignorieren (Bedingung Entspannung). Dadurch sollte im Vergleich zum Paradigma von Filion et al. 1993, einer möglichen Beeinflussung, entstehend durch das bewusste Erkennen und Unterscheiden „Aufmerksamkeit-Töne“ von den „Entspannen-Töne“, vorgebeugt werden (Filion et al., 1993). In einer Untersuchung an gesunden Probanden zeigte sich bei dem neuen Paradigma ein Effekt auf die gerichtete Aufmerksamkeit der PPI für das *lead interval* von 240 ms (Heekeren et al., 2004b). Dieses Ergebnis spricht mit der Annahme überein, dass Aufmerksamkeitsprozesse eine gewisse Zeit brauchen um Einfluss auf die PPI zu nehmen. Dieses Paradigma wurde in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Modelpsychose-Untersuchung verwendet.

Im Vergleich zu Untersuchungen mit gesunden Probanden zeigte sich in klinischen Studien mit schizophrenen Patienten in stabiler Remission (Dawson et al., 1993; Dawson et al., 2000), sowie bei Personen mit präpsychotischen Symptomen (Schell et al., 1995) und bei Patienten mit chronifizierter Schizophrenie im höheren Lebensalters eine signifikante Verminderung der aufmerksamkeitsbedingten Modulation der Präpulsinhibition (McDowd et al., 1993). Dieses Defizit in der Aufmerksamkeitsmodulation trat auch auf, wenn die passive Präpulsinhibition im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nicht verändert war (Schell et al., 1995).

1.2 Der Startlreflex in der Schizophrenieforschung

Schon seit Anfang des letzten Jahrhunderts gelten gestörte Aufmerksamkeitsprozesse als bedeutende Symptome schizophrener Psychosen (Kraepelin, 1899); (Bleuler, 1911). Mit Hilfe des von Graham 1975 entwickelten Paradigmas der Präpulsinhibition versuchen seit Ende der 70iger Jahre verschiedene Arbeitsgruppen die Aufmerksamkeitsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie operationalisiert zu untersuchen. In zahlreichen Studien konnte eine Abschwächung der Habituation und der Präpulsinhibition des Startlreflexes gegenüber gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden (Geyer and Braff, 1987; Grillon et al., 1992; Bolino et al., 1994; Cadenhead et al., 2000; Weike et al., 2000). Die verminderte PPI bei Patienten mit Schizophrenie kann als neurophysiologisches Korrelat einer gestörten sensomotorischen Hemmung (*sensorimotor gating*) angesehen werden. Ein gestörtes *sensorimotor gating* könnte die bei Patienten mit florider psychotischer Symptomatik häufig beobachtete Ablenkbarkeit erklären. Die Patienten wären dann nicht ausreichend in der Lage Wahrnehmungen zu filtern und irrelevante Reize zu ignorieren. Der Ausfall der Filterfunktion könnte dann aufgrund der fehlenden Reizselektion zu einer Überlastung des Organismus mit irrelevanten Informationen führen und hieraus eine kognitive Desorganisation resultieren. Auch eine verminderte Habituation auf repetitive gleichartige Reize kann zu einer verminderten Ausgrenzung irrelevanter Stimuli bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen beitragen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Störung dieser Filterfunktionen und die damit verbundene Überladung mit irrelevanten Stimuli, zur Entwicklung typischer Symptome schizophrener Patienten wie z.B. formaler Denkstörungen beitragen (Venables, 1960; McGhie and Chapman, 1961; Gottschalk et al., 1972; Braff et al., 1992). Trotz der nachgewiesenen Korrelation konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, ob es sich bei der Reduktion der PPI bei Schizophrenen um einen kausalen Mechanismus oder nur um ein Epiphänomen der Erkrankung handelt. Möglich wäre, dass Patienten mit Störungen der präattentiven Stimulusverarbeitung gehäuft auch klinisch offensichtliche Aufmerksamkeitsstörungen und formale Denkstörungen aufweisen, die aber durch andere unabhängige Faktoren bedingt sind (Meincke et al., 2001). Neben den Korrelationen zu Aufmerksamkeitsstörungen und formalen

Denkstörungen sind auch Zusammenhänge zwischen der verminderten PPI und Positivsymptomatik (Braff et al., 1999) beschrieben worden. Auch dies spricht dafür, dass die Minderung der PPI kein spezielles psychopathologisches Symptom oder Syndrom widerspiegelt, sondern eher als Ausdruck von Dysfunktionen der PPI regulierenden Hirnstrukturen aufgefasst werden kann. Diese Annahme wird gestützt durch die Erkenntnis, dass die Reduktion der PPI nicht nur bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden konnte. So zeigen Patienten mit anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie M. Huntington (Swerdlow et al., 1995), Gille de la Tourette- Syndrom (Castellanos et al., 1996), oder Zwangsstörungen (Swerdlow et al., 1993) vergleichbare Störungen der PPI. Ob bei diesen Erkrankungen die PPI durch den gleichen oder unterschiedliche Mechanismen gestört wird ist noch nicht geklärt. Diese Erkrankungen gehen aber alle mit verminderten sensomotorischen oder kognitiven Hemmprozessen und Dysfunktionen in kortiko-striato-pallido-pontinen Strukturen, die an der Regulation der PPI beteiligt sind, einher.

Aber es wurden auch Studien durchgeführt, bei denen keine Reduktion der PPI bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden konnte (Dawson et al., 1993; Hazlett et al., 1998; Ford et al., 1999; Dawson et al., 2000). Diese widersprüchlichen Ergebnisse werden in der Literatur auf methodische Unterschiede hinsichtlich Stimulusparameter, Krankheitsstadiums, aktueller psychopathologischer Symptomatik und Medikation zurückgeführt.

Noch nicht geklärt ist die Frage, ob es sich bei dem häufig nachweisbaren Defizit der PPI um einen anlagebedingten (*trait*) oder Vulnerabilitätsindikator oder einen vom psychopathologischen Zustand abhängigen (*state*) Faktor schizophrener Psychosen handelt. *Trait*-bzw. Vulnerabilitätsindikatoren sind in Verlaufsstudien auch nach vollständiger Remission nachweisbar, wie auch in Prodromalstadien, ebenfalls könnten sie bei gesunden Angehörigen ersten Grades und bei Patienten mit anderen Erkrankungen aus dem Schizophrenie-Spektrum nachweisbar sein. Bei dem *State*-Faktor handelt es sich um Defizite, die die symptomatische Ausprägung der Erkrankung selbst widerspiegeln und so mit der floriden psychopathologischen Symptomatik assoziiert sind (Meincke et al., 2001).

Nach Braff et al. 1992 wurde die Verminderung der PPI des akustisch ausgelösten Startlreflexes bei Patienten mit Schizophrenie meist als *trait*-Indikator gesehen. Für diese theoretische Annahme sprachen Studien mit akut dekompenzierten Patienten und ambulant behandelten Patienten mit Schizophrenie (Cadenhead et al., 1993; Battaglia and Torgersen, 1996; Parwani et al., 2000).

Aufgrund der Problematik, dass die Reduktion der PPI in neueren Untersuchungen nicht immer reproduzierbar war (s.o.), wird die Hypothese einer reinen *trait*-bedingten Störung der präattentiven Informationsverarbeitung als Korrelat der verminderten PPI zunehmend angezweifelt.

1.3 Der Startlreflex in der experimentellen Psychoseforschung mit Halluzinogenen

1.3.1 Experimentelle Psychoseforschung mit Halluzinogenen

Der Einsatz von halluzinogenen Pflanzen bei religiösen Zeremonien hat eine lange Tradition. Einer und bekanntesten ist der Peyotismus (300 v. Chr.) Hierbei essen die Teilnehmer Stücke des meskalinhaltigen Peyote-Kaktus wodurch die mystisch-göttlichen Erfahrungen hervorgerufen werden (Schultes, 1979).

Das wissenschaftliche Interesse an Pflanzen mit halluzinogener Wirkung ist im Vergleich hierzu noch relativ jung. Erst Ende des 19 Jahrhunderts führte Lewin eine der ersten chemischen Analysen des Peyote- Kaktus durch. Hierbei gelang die erste Isolation von Meskalin. (Heffter A 1898). In den folgenden Jahren führten einige Forscher Selbstversuche mit Meskalin durch, wobei sie weiterhin auf das aus dem Kaktus gewonnene Halluzinogen angewiesen waren. Erst durch die synthetische Herstellung von Meskalin (Spaeth, 1918) war die Substanz konstant verfügbar und die Dosierung konnte standardisiert werden, womit standardisierte Bedingungen geschaffen waren, um künstlich induzierte Geistesstörungen zu untersuchen. (Kraepelin, 1892).

Von Mayer-Gross, Stein und Beringer (Heidelberg 1923-1932) wurden in den 20iger und 30iger Jahren des letzten Jahrhunderts wichtige psychopathologische und wahrnehmungspsychologische Untersuchungen mit Meskalin durchgeführt. Beringer (1927) arbeitete die Ähnlichkeiten zwischen Meskalineffekten und Symptomen psychotischer Patienten klar heraus und nannte den Meskalinrausch ein „künstliches

Psychosemodell“. In den 50iger Jahren wurden von Fischer et al. im Rahmen ihrer Forschungsarbeit erstmalig der Begriff Modellpsychose verwendet (Fischer et al., 1951). Im folgenden Jahrzehnt gab es erste Versuche Effekte halluzinogener Substanzen auf kognitive Prozesse und Hirnaktivität beim Menschen mittels psychodiagnostischer, neuropsychologischer und elektrophysiologischen Methoden zu messen (Rinkel et al., 1955). Heimann untersuchte 1961 erstmalig die psychopathologischen Effekte der Veränderungen des mimischen Ausdrucks, die Beeinträchtigung der Konzentration und die verbale Ausdrucksfähigkeit in der Psilocybin-Modellpsychose. Er entdeckte auch mit dieser Substanz einige Analogien zu endogenen Psychosen (Heimann, 1961).

Die aufkommende Drogenszene, die Popularisierung der Halluzinogene sowie Berichte über Komplikationen bei einigen Versuchen (Suizide usw.) führten dazu, dass Halluzinogene 1966 durch die WHO mit Opiaten und Kokain gleichgesetzt wurden. Hierdurch wurde die Forschung mit Halluzinogenen erschwert oder in einigen Ländern auch unmöglich. Dies, die Kritik aus der Öffentlichkeit und die Rückschläge in der Forschung führten zu einem starken Rückgang der Modellpsychoseforschung.

Ende der 80iger bis Anfang der 90iger Jahre des letzten Jahrhunderts kam es zu einer Renaissance der Modellpsychose und Wiederbelebung des Interesses für humanexperimentelle Forschung mit halluzinogenen und verwandten Substanzen.

Durch das heutige Wissen um die pharmakologischen Angriffspunkte der Halluzinogene und Stimulantien können diese allein oder in Kombination mit antagonistischen Substanzen experimentell eingesetzt werden. Dieser zweite Bereich der humanexperimentellen Forschung untersucht den Einfluss endogener Transmitter- und Rezeptorsysteme auf normale und pathologische mentale Vorgänge (Vollenweider, 1998).

Durch die methodischen Schwierigkeiten in der biologischen Schizophrenieforschung kam es außerdem zu einer Wiederentdeckung des Modellpsychoseparadigmas. Patienten in floriden Krankheitsstadien sind im Allgemeinen nur schwer untersuchbar und nur bedingt in der Lage ihre Erlebnisse wiederzugeben. Die meisten Untersuchungen können nur mit Patienten in chronischen oder remittierten Krankheitsstadien durchgeführt werden. Die Ergebnisse solcher Untersuchungen wurden durch die Einseitigkeit bei der Stichprobenrekrutierung und der hohen

Varianz der Daten bei Querschnittsuntersuchungen erheblich beeinflusst. Desweiteren ergaben sich auch bei den alternativ angewendeten tierexperimentellen Modellen unlösbare Probleme. Zwar konnten diese zur Entwicklung und Erprobung neuer Neuroleptika routinemässig eingesetzt werden (Markou et al., 1994), aber für die Analyse der Zusammenhänge zwischen neurobiologischen und psychopathologischen Phänomenen sind zusätzlich menschliche Modelle erforderlich.

Im Modellpsychoseparadigma erleben Gesunde unter halluzinogenen Substanzen psychische Zustände, die den beginnenden, produktiv-psychotischen Entgleisungen endogen psychotischer Patienten ähneln. Die Gesunden behalten aber in der Regel die Einsicht in die experimentelle Natur der Situation und die Kontrolle über ihr Verhalten. Sie können auch bei relativ komplexen Aufgaben kooperieren und mit modernen technischen Methoden untersucht werden. Schließlich sind sie nach Beendigung des Rauschzustands in der Lage das Erlebte zu schildern.

Aus diesen Gründen kann die Modellpsychose als eine einzigartige Möglichkeit erachtet werden, intraindividuell den Übergang vom normalen Wachbewusstsein zum psychotischen Zustand auf psychopathologischer und gleichzeitig biologischer Ebene zu erfassen (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998).

Ende der 80iger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden an der Universität in Freiburg die psychopathologischen sowie hirnmetabolische und neurokognitive Effekte des Halluzinogens Meskalin an 12 gesunden Probanden untersucht (Hermle et al., 1992). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützten die Eignung von Meskalin zur Induktion künstlicher Psychosen. Die Arbeitsgruppen um Schneider und Spitzer an der Universität Tübingen führten 5 Jahre später Versuche mit dem klassischen Halluzinogen Psilocybin durch. Hierbei fanden sich bei der künstlich induzierten Psychose ähnliche formale Denkstörungen und mimische Auffälligkeiten, wie bei psychotischen Patienten (Spitzer et al., 1993a; Spitzer et al., 1993b).

Die Gruppe um R. Strassman (Universität Albuquerque, USA) untersuchte die durch Verabreichung des Halluzinogens N,N-Dimethyltryptamin (DMT) hervorgerufenen neuroendokrinologischen und psychopathologischen Effekte an gesunden Probanden (Strassman et al., 1994; Strassman et al., 1996). Zur Erfassung der subjektiven Effekte im Halluzinogenrausch wurde von dieser Arbeitsgruppe ein Fragebogen, die Halluzinogen Rating Scale (HRS) entwickelt. Die Autoren

beschrieben dosisabhängige Stimulationen der ACTH-, Cortisol- und Prolaktinsekretion, sowie vegetative Effekte wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg durch DMT (Strassman et al., 1994). Im Gegensatz zu den meisten bekannten Halluzinogenen trat unter wiederholter DMT-Gabe innerhalb kurzer Zeit keine Toleranz für die Entwicklung psychopathologischer Symptome auf.

Die Befunde von (Krystal et al., 1994) mit dem PCP-ähnlichen NMDA-Antagonisten Ketamin stützen das Konzept, dass der Ketaminrausch ebenfalls als Modellpsychose geeignet ist. Die Gruppe beschrieb bei gesunden Probanden psychopathologische Phänomene, die der Symptomatik und den dissoziativen Zuständen schizophrener Patienten entsprechen könnten. Die Probanden waren in der kognitiven Leistungsfähigkeit beeinträchtigt und es zeigte sich eine verstärkte Ablenkbarkeit durch irrelevante Reize im Ketaminrausch (Krystal et al., 1994; Karper, 1995).

Die Wirkung des NMDA-Antagonisten S-Ketamin umfasst somit mehr Phänomene, die den negativen, und kognitiven Symptomen schizophrener Patienten entsprechen. Die klassischen Halluzinogene wie DMT und Psilocybin rufen hingegen stärkere Wahrnehmungsveränderungen auf optischem Gebiet, stärkere affektive Auslenkungen und stärkere positive formale Denkstörungen hervor. In vorausgegangenen Studien, vertrat die Gruppe um Krystal et al. die Hypothese, dass Ketamin als die geeignetste Substanz für die Modellpsychose gilt, da sie sowohl die Positiv- als auch die Negativ-Symptomatik hervorruft (Krystal et al., 1994). Im Widerspruch dazu sehen Abi-Saab et al. Ketamin und PCP als Modell für den desorganisierten und undifferenzierten Typ der Schizophrenie und die klassischen Halluzinogene wie das DMT als Modell für den paranoiden Subtyp der Schizophrenie. Demnach würde keine Substanz das komplette Spektrum der Schizophreniesymptome abdecken (Abi-Saab et al., 1998). Obwohl schon verschiedene Versuche mit beiden Substanzgruppen gemacht wurden, gab es bisher noch keine Studie, die die beiden Substanzen im direkten Vergleich zeigt.

Um die neurometabolischen Korrelate von Halluzinogenwirkungen beim Menschen zu erforschen führte die Arbeitsgruppe um Vollenweider eine Reihe von Modellpsychosetudien mit Ketamin und Psilocybin durch. Mittels Positronenemissionstomographie (PET) und unter Einbeziehung der PET-Literaturdaten bei schizophrenen Störungen, konnte ein Zusammenhang zwischen

einer verstärkten frontalen kortikalen Aktivität und floriden psychotischen Symptomen angenommen werden (Vollenweider et al., 1998).

1.3.2 Der Startlereflex in der Halluzinogenforschung

In einigen vorhergehenden Studien, sowohl am Mensch als auch an Tieren, wurden mit unterschiedlichen Substanzen verschiedene, sich zum Teil widersprechende Ergebnisse im Bezug auf die Einflüsse auf die Plastizität des Startlereflexes, erzielt. Im Tierexperiment mit NMDA-Antagonisten (Ketamin, PCP) (Mansbach and Geyer, 1989; Swerdlow and Geyer, 1998) und Serotoninantagonisten wie LSD (Geyer et al., 2001) wurde eine komplette Unterbrechung der PPI festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde in Studien an Menschen mit Ketamin eine Zunahme der PPI mit einem Abfall der Startle-Magnitude bemerkt (Duncan et al., 2001). In anderen Studien konnte gar keine Veränderung der PPI festgestellt werden (van Berckel et al., 1998; Oranje et al., 2002). Ein Anstieg der PPI wurde ebenfalls in humanexperimentellen Studien mit den Serotoninrezeptoragonisten Psilocybin (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998) und 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy) (Vollenweider et al., 1999) beschrieben. Allerdings kam es hierbei zu keiner Reduktion der Amplituden. In einer Studie mit DMT wurden gar keine Veränderungen der PPI im Humanexperiment festgestellt (Riba et al., 2002).

Tabelle 1: Effekte von 5-HT-Agonisten auf die PPI im Humanexperiment

Psilocybin (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1998)	PPI ↑
3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (Vollenweider et al. 1999)	PPI ↑
Ayahuasca (DMT) (Riba et al. 2002)	PPI =

Tabelle 2: Effekte von Ketamin auf die PPI für die Präpuls-Puls-Intervalle 30 und 120 ms im Humanexperiment

	interval 30ms	interval 120ms
Abel et al. 2003	PPI ↑	PPI ↑ n.s.
Oranje et al. 2002	–	PPI =
Duncan et al. 2001	PPI ↑	PPI =
van Berckel et al. 1998	–	PPI =

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der tierexperimentellen und der humanexperimentellen Studien könnte die deutlich höhere Dosierung der Substanzen im Tierexperiment sein. Dies bedeutet, dass durch die niedrigeren Dosierungen im Humanexperiment möglicherweise nur ein präpsychotisches Stadium erreicht wurde. Als mögliche Erklärung der kontraintuitiven Befunde aus den humanexperimentellen Studien entwickelten Gouzoulis-Mayfrank et al. (1998) die folgende Hypothese:

Um die Reizüberflutung während eines solchen präpsychotischen Zustands zu verhindern, könnte es zu einer kompensatorischen Hochregulation der Filtermechanismen gekommen sein, die sich in der Zunahme der PPI abbilden würde. In diesem Fall wäre anzunehmen, dass bei einer höheren Dosierung ein psychotisches Stadium erreicht wird, in dem die Filtermechanismen nicht mehr aufrechterhalten werden können und dann auch im Humanexperiment eine Reduktion der PPI resultieren würde (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998).

2 Hypothese

Bei dem hier beschriebenen Projekt wurden zur Induktion eines psychoseähnlichen Zustands die Halluzinogene S-Ketamin (NMDA-Antagonist) und N,N-dimethyltryptamine (DMT, 5-HT_{2A}-Agonist) eingesetzt. Die in der Studie verwendeten Substanzen konnten intravenös verabreicht werden und hatten eine ähnliche Pharmakokinetik, was den Vergleich der Wirkungen der Substanzen ermöglichte. Auf Grund der starken Intensität der Effekte wurde auf eine Placebogabe verzichtet (siehe 3.1). Die Gabe der Substanzen erfolgte in einer doppel-blinden randomisierten Versuchsanordnung um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden.

Ein Ziel der Studie war die Gegenüberstellung der beiden Substanzen DMT und S-Ketamin und ihre Wirkung auf den Menschen. Es wurde angenommen, dass der NMDA-Antagonist S-Ketamin eher die Negativsymptomatik und der 5-HT_{2A}-Agonist DMT eher die Positivsymptomatik hervorrufen würde. Die Ergebnisse zu den psychopathologischen Effekten bestätigen diese Hypothese, sie wurden bereits veröffentlicht (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005).

In dieser Arbeit sollen die Einflüsse von S-Ketamin und DMT auf die Plastizität des Startlreflexes untersucht und diskutiert werden. Ein Ziel dieses Studienteils war es festzustellen, ob mit einer höheren Dosierung der halluzinogenen Substanzen ein psychotischer Zustand induziert werden kann, welcher ebenso wie im Tierexperiment zu einer Verringerung der Präpulsinhibition führt.

3 Methoden

3.1 Projektbeschreibung

In den Jahren 2003-2004 wurde das Projekt zur Modellpsychose an der RWTH durchgeführt, bei dem die psychopathologischen und neurophysiologischen Effekten von S-Ketamin und DMT untersucht wurden. Ein Ziel dieser Studie war es eine vergleichende Untersuchung zwischen dem klassischen und atypischen Halluzinogen in verschiedenen Dosierungen durchzuführen. Hierdurch sollte zur Klärung der Beteiligung verschiedener Transmittersysteme bei psychoseassoziierten neurokognitiven Vorgängen beigetragen werden.

Die Studie wurde im Doppelblinddesign mit randomisierter Substanzgabe durchgeführt. Jeder Proband bekam pro Versuchstag (insgesamt 2) jeweils zwei unterschiedliche Dosen einer Substanz. Die Substanzen S-Ketamin und DMT wurden im Abstand von einer bis vier Wochen verabreicht. Auf Grund der Intensität der Effekte, wurde auf eine Placebogabe verzichtet. Mit der niedrigen Dosierung sollte ein eher präpsychotischer mit der hohen dann psychotischer Zustand hervorgerufen werden.

An beiden Versuchstagen wurden Untersuchungen zur Psychopathologie (Fremdrating, Selbstrating), Bestimmung des Substanzspiegels, Erfassung der vegetativen Effekte, Ableitung der Mismatch-Negativität (MMN) akustisch evozierter Potentiale, verdeckten Orientierung der visuellen Aufmerksamkeit (COVAT) und zur Plastizität und attentiven Modulation des Startlreflexes (Grundlage dieser Arbeit) durchgeführt.

Zur standardisierten Erfassung der schizophrenieähnlichen psychopathologischen Phänomene unter den zwei Halluzinogenen wurden die Skalen SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, (Andreasen, 1989)) und SAPS (Scale for the

Assessment of Positive Symptoms) eingesetzt. Desweiteren wurden Selbstbeurteilungsskalen zur Erfassung von Halluzinogeneffekten verwendet: APZ-Fragebogen (Dittrich, 1998), HRS Hallucinogen Rating Scale, (Strassman et al., 1994). Diese Instrumente wurden direkt nach Abklingen der psychopathologischen Effekte der Substanzen retrospektiv bezogen auf den Zeitraum der Substanzwirkung ausgefüllt.

Die Datenaufnahme der MMN erfolgte als Multikanal EEG-Ableitung (96 Kanäle mit binauraler Stimuluspräsentation). Als akustischen Stimuli wurden zu 80% ein Standardton (1000 Hz, 50 ms) und zu je 10% ein frequenzdevianter (1200 Hz, 50 ms) und ein längendevianter (1000 Hz, 100 ms) Ton präsentiert.

Die Untersuchungen zur verdeckten Verschiebung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit mit peripheren und zentralen Hinweisreizen wurden bereits veröffentlicht (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2006).

Zur genauen Beschreibung des Startle-Paradigmas siehe Kapitel 3.3.

Eine Genehmigung der Studie erfolgte durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen und durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Berlin zum Umgang mit dem nicht verkehrsfähigen Betäubungsmittel DMT nach §3BtMG.

3.2 Probanden

Im Rahmen dieser Studie wurden nur Probanden zugelassen, die zur Berufsgruppe der Ärzte, Psychologen oder des therapeutisch tätigen Personals zählten. Die Teilnahme an der Studie war unentgeltlich und diente ausschließlich dem klinischen und wissenschaftlichen Interesse an den Substanzwirkungen, im Sinne einer Selbsterfahrung.

Durch die Beschränkung auf diese Gruppe konnte zudem eine größere Vergleichbarkeit der Ergebnisse erzielt werden, da angenommen wurde, dass die Probanden durch ihre Ausbildung besser in der Lage waren, die Belastung durch die Versuche abzuschätzen und nicht zu sehr durch eine übersteigerte Erwartungshaltung beeinflusst wurden. Die Studie war im Doppel-Blind-Cross-over Design angelegt, wobei auf eine Placebo-Gabe verzichtet wurde, da die Intensität

der Halluzinogeneffekte zu eindeutig war. In die Studie wurden 15 Probanden (9 Männer, 6 Frauen) im Alter von 28-53 (Durchschnittsalter: 38,0 Jahre) eingeschlossen.

Vor Beginn der Studie nahmen alle Probanden an einer ausführlichen Voruntersuchung teil. Diese bestand aus einer klinischen körperlichen Untersuchung, einem standardisierten psychiatrischen Interview (SCID), einem EKG und der Bestimmung von Routinelaborparameter.

Ebenso wurde eine ausführliche Sucht- und Familienanamnese erhoben, da diese in einigen Punkten zum Ausschluss von der Studie führen konnte. (s.u.)

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie:

Ausgeschlossen waren Probanden mit behandlungsbedürftigen internistischen und neurologischen Erkrankungen, insbesondere Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Epilepsien.

Ebenso alle psychiatrischen Erkrankungen (Psychosen, Neurosen, Persönlichkeitsstörungen, insbesondere Missbrauch-/ Abhängigkeitserkrankungen aktuell oder in der Vorgeschichte.) oder endogene Psychosen bei Angehörigen 1. Grades. Weiterhin sollten keine belastenden Lebensereignisse innerhalb der letzten 4 Wochen vor den Versuchen aufgetreten sein.

Weibliche Probanden in Schwangerschaft und Stillzeit waren ebenfalls ausgeschlossen.

Bei 12 der ausgewählten Probanden bestanden vereinzelte Vorerfahrungen mit halluzinogenen Rauschmitteln. 13 hatten Erfahrungen mit Cannabis. Die jeweiligen Drogenerfahrungen bzw. -konsum lagen bei allen Probanden mehrere Jahre zurück. Zu keinem Zeitpunkt wurden bei den Probanden die Kriterien für Alkohol- oder Substanzabusus oder Abhängigkeit gemäß ICD-10 oder DSM-IV erfüllt.

Bei Probanden ohne Drogenerfahrung wurde ein Vorversuch mit einer Ketaminbolusgabe durchgeführt, um sie auf die möglichen Effekte vorzubereiten. Durch dieses Vorgehen sollten Einflüsse durch eine übersteigerte Erwartungshaltung

reduziert werden. Im Vorgespräch wurden alle Versuchsteilnehmer ausführlich mündlich und schriftlich über die Untersuchung aufgeklärt und sie gaben eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Probanden durften zu jedem Zeitpunkt der Studie, ohne Angaben von Gründen, ihre Teilnahme widerrufen.

3.3 Aufbau der Startle-Untersuchung und Ableitung des Startlereflex

Zur Messung des Lidschlussreflexes als Teil der Startlereaktion wurde je eine Oberflächenelektrode unterhalb und lateral des rechten Auges über dem Musculus orbicularis oculi befestigt, da hier die Habituation am geringsten ist. Eine dritte Elektrode wurde zur Erdung über dem rechten Mastoid befestigt. Die Haut unter den Elektroden wurde zuvor mit Alkohol gereinigt und die Elektroden mit Elektrodengel und Kleberingen befestigt. Der jeweilige Abstand zwischen Pupille und den beiden Elektroden am Auge war in etwa gleich. Die Aufzeichnung der elektromyographischen Aktivität erfolgte über das Startle-System SR-Lab (San Diego Instruments, San Diego CA, USA).

Vor Beginn des Versuchs wurde die richtige Plazierung der Elektroden durch bewusstes Zwinkern anhand der Ableitung einer EMG-Aktivität überprüft. Durch alleinige Bewegung des Augapfels durfte jedoch keine Aufzeichnung einer elektromyographischen Aktivität erfolgen. Der Elektrodenwiderstand war bei allen Probanden kleiner als 5 k Ω .

Als Maß für die Stärke der Reflexantwort wurden die maximalen Amplituden in digitalen Einheiten genutzt. Als weiterer Parameter wurde die Latenz zwischen reflexauslösendem Stimulus und dem Zeitpunkt der höchsten Amplitude der Reflexantwort (*peak* Latenz) berechnet. Eine zu schwache Reflexantwort oder zu schnelle Habituation führte zum Ausschluss einiger Probanden aus diesem Versuch. Als Kriterium für diese in der Literatur beschriebene Nonresponder (s. Kap. 3.3) wurde die Ableitung einer durchschnittlichen Amplitude von weniger als 25 digitalen Einheiten in den ersten 5 Trials definiert. Aufgrund des niedrigen Ausgangsniveaus

ist es bei Nonrespondern kaum möglich die Plastizität des Reflexes (Habituation und Präpuls-Inhibition) zu erfassen. Wie in mehreren Studien beschrieben trifft dies auf ca. 15% der Probanden zu (Geyer and Braff, 1982; Braff et al., 1992).

Über Kopfhörer (TDH-39-P, Maico, Minneapolis, MN, USA) wurden die akustischen Stimuli mit einer Dauer von 20 ms binaural über einem weißen Hintergrundrauschen (70 dB) präsentiert. Das Hintergrundrauschen und die akustischen Stimuli wurden vom Startle-System erzeugt. Die Kalibrierung der Lautstärke erfolgte halbjährlich mit einem künstlichen Ohr (Typ 4153, DRND 0,5 G) Die reflexauslösenden Impulse hatten eine Lautstärke von 115 dB, die *prepulse* und *postpulse* Trials lagen 10 dB über dem weißen Hintergrundrauschen. Die EMG-Aktivität wurde jeweils in den ersten 250 ms nach Gabe des Stimulus aufgezeichnet. Das eingehende Signal wurde über den Bandfilter des Startle-Systems mit 100 Hz als Untergrenze und 1 kHz als Obergrenze gefiltert. Die Speicherung der Daten erfolgte in digitalen Einheiten, wobei eine digitale Einheit der Spannung von 1,72 μ V entsprach.

Der Startle-Auswertung lagen die gleichen Kriterien zugrunde, wie in den Studien um Braff, Geyer und Mitarbeiter; (Braff et al., 2001) und (Heekeren et al., 2004a). Messungen bei denen die Peak Amplitude erst 80 ms nach Einsetzen des Startle Stimulus auftrat oder bei denen die Baseline um mehr als 40 digitale Einheiten abwich, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Falls keine Reflexantwort ableitbar war, wurde die Amplitude mit Null gewertet und die Daten der Latenzzeit verworfen.

Die Startle-Untersuchung bestand aus 3 Blöcken, mit insgesamt 76 Trials die wiederum aus sechs verschiedenen Trialtypen bestanden: *pulse alone trials* (PA), *prepulse alone trials* (PP), *prepulse pulse trial* mit einem *lead interval* von 100 ms (PP100), *prepulse pulse trial* mit einem *lead interval* von 240 ms (PP240), *pulse postpulse trials* mit einem *lead interval* von 100 ms (100-10PP) und *pulse postpulse trials* mit einem *lead interval* von 240 ms (240-10PP). Vor jedem Versuch wurden den Probanden in einer kurzen Übungseinheit die unterschiedlichen Stimuli einmal dargeboten. Hierbei stand die Reihenfolge fest und war den Probanden bekannt. Der Sinn bestand darin, den Unterschied zwischen den einzelnen Stimuli („Pulse Alone“, „Prepulse Alone“) und den zusammengesetzten Stimuli („Prepulse + Pulse“, „Pulse + Postpulse“) zu erkennen.

Während des Versuchs saßen die Probanden bequem und mit erhöhtem Oberkörper, durch das hochgestellte Kopfteil unterstützt, im Bett und erhielten auf dem Bildschirm eines Laptops entweder die Anweisung Entspannung oder Achtung. Bei der Bedingung „Achtung“ sollten die Probanden sich auf den nächsten akustischen Stimulus konzentrieren und entscheiden, ob es sich bei dem präsentierten Stimulus um einen einzelnen (*pulse alone*, *prepulse alone*) oder um einen der zusammengesetzten Stimuli (*prepulse pulse*, *postpulse pulse*) handelte. Bei der Bedingung „Entspannung“ hingegen sollten den akustischen Stimuli keine Beachtung geschenkt werden. Nach dem Signal „Achtung“ war der Proband aufgefordert durch Heben der Hand das Erkennen des einzelnen Stimulus anzuzeigen. Der erste und der letzte Block bestanden nur aus je 5 „*pulse alone trials*“ die unter der Bedingung Entspannung präsentiert wurden. Im zweiten Block gab es 66 Trials, und zwar 16 „*pulse alone trials*“, 16 „*prepulse trials*“ für jedes *lead interval*, 6 „*prepulse alone trials*“ und 6 „*postpulse alone trials*“ für jedes Hauptintervall. 50% der Trials wurden unter der Bedingung Achtung, die anderen 50% unter der Bedingung Entspannung dargeboten. Die Reihenfolge der Präsentation war pseudorandomisiert.

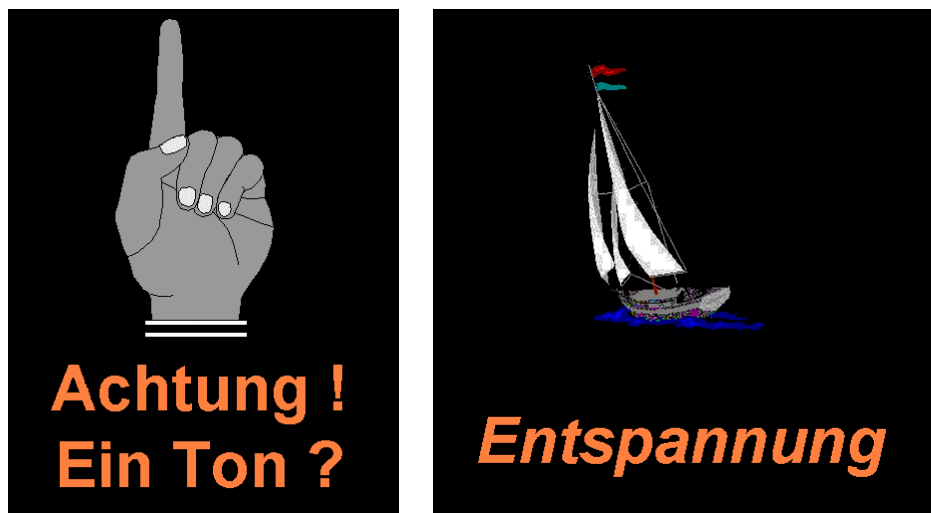


Abbildung 2: Anweisungsdiass während der Startlesitzung

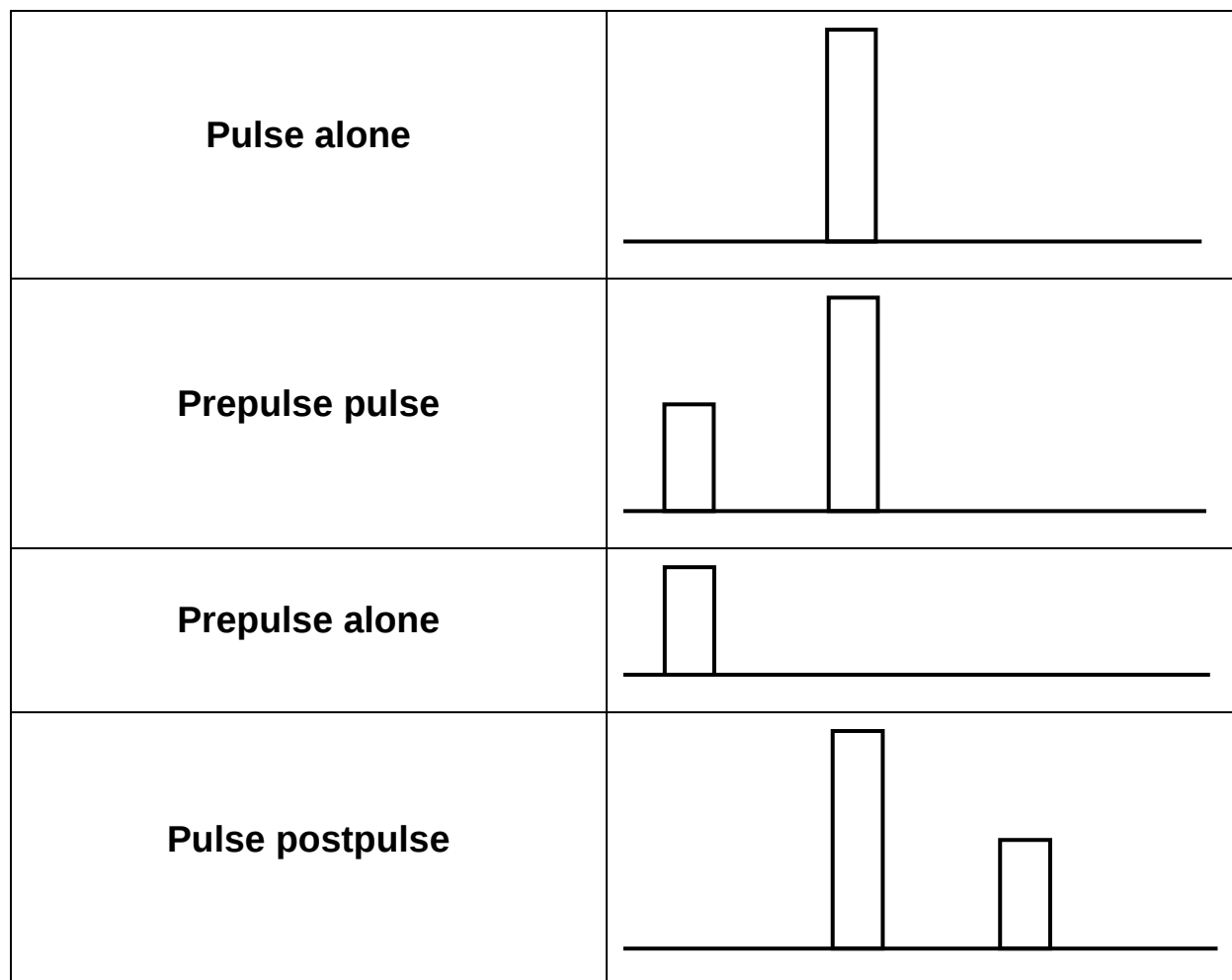


Abbildung 3: schematische Darstellung der Startle-trials

Um eine Störung des Versuches durch zusätzliche optische Reize zu vermeiden, saß der Versuchsleiter außerhalb des Gesichtsfeldes des Probanden. Die Bilder wurden 4000 bis 5000 ms in zufälliger Reihenfolge vor jedem Trial gezeigt und blieben bis 200 ms nach der Präsentation des Stimulus auf dem Bildschirm. Das Intervall zwischen den einzelnen Trials war zufallsverteilt zwischen 4 – 17s lang. Die Bilder der einzelnen Bedingungen wurden am Laptop (Toshiba) durch das Programm Presentation (Neurobehavioral System, Albany, CA, USA) dargestellt, die mit dem Startle-System gekoppelt war (Heekeren et al. 2004b).

3.4 Versuchablauf

Die Crossover-Studie war doppelblind und zufallsverteilt angelegt. Die Substanzgabe und Dosierung wurde von einem Arzt durchgeführt, der als einziger wusste, welche Substanz verabreicht wurde. Dieser hatte keinen Kontakt zum Versuchsleiter und den Probanden.

Die Versuchsteilnehmer fanden sich morgens zwischen 8 und 9 Uhr im psychiatrischen Versuchslabor des UKA ein. Vor dem Versuch war eine Tasse Kaffee oder Tee und ein leichtes Frühstück erlaubt. Zu Beginn wurden in beide Unterarme intravenöse Zugänge gelegt und die EEG- Haube mit den 96 Elektroden angepasst. Während der gesamten Versuchsdauer saß der Proband bequem mit erhöhtem Oberkörper, durch das Kopfteil unterstützt, im Bett. Der Teilnehmer war während der Dauer des kompletten Tages unter ärztlicher Aufsicht. Während der Substanzgabe war es dem Probanden nur gestattet Wasser zu sich zunehmen. Zwischen 10-11:30 Uhr wurde die erste Dosis über einen Perfusor (Braun Melsungen) gegeben. Während des Versuches wurden in regelmäßigen Abständen die Vitalparameter automatisch gemessen (DinamapTM Vital Data Monitor 8110, Criticon). In der Zeit von 10:30 bis 11:30 Uhr wurden Blutentnahmen zur Bestimmung des Substanzspiegels, die Ableitung der Mismatch-Negativität (MMN), die Untersuchung zur verdeckten Orientierung der visuellen Aufmerksamkeit (COVAT) und zuletzt die Startle-Untersuchung durchgeführt. 90 Minuten nach Versuchbeginn wurde die Substanzinfusion gestoppt. Innerhalb von 10-30 Minuten ließen die psychischen Effekte nach. Zwischen der ersten und zweiten Substanzgabe erfolgte eine Pause von 2 Stunden. In dieser durfte der Proband eine standardisierte leichte Mahlzeit zu sich nehmen. Auch in der Pause waren die Teilnehmer unter ständiger Beobachtung. Während des Versuchs und in der Pause wurden zu festgesetzten Zeiten (10,15, 60, 90, 150min nach Beginn) Blutentnahmen zur Bestimmung des Substanzspiegels durchgeführt. Nachmittags ab 13:30 Uhr wurde die gleiche Substanz in der jeweils anderen Dosierung verabreicht. Der Ablauf war identisch wie am Vormittag. In der Pause zwischen der ersten und zweiten Verabreichung und nach Beendigung der zweiten Verabreichung mussten die Probanden retrospektiv Fragen zu den erlebten psychopathologischen Effekten mit Hilfe von Fremdrating- und Selbstrating-Skalen beantworten (HRS, OAV, SPIA, SANS, SAPS siehe Kapitel 3.5.1)

Erst nach vollständigem Abklingen der Wirkung durften die Probanden die Klinik verlassen. Die Probanden hatten in den darauf folgenden 24 Stunden jederzeit die Möglichkeit den Versuchsleiter zu kontaktieren. 24 Stunden, 7 Tage und 12 Monate nach dem Versuch wurden die Probanden zu möglichen spät auftretenden Nebenwirkungen befragt. In keinem Fall konnten hierbei psychopathologische Probleme festgestellt werden, die sich auf das Experiment zurückführen ließen.

3.5 Substanzen

Das in dieser Studie verwendete DMT wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen synthetisiert und durch die Firma Wülfing Pharma als Lösung zur i.V.- Gabe hergestellt. Das Medikament S-Ketamin (Ketanest, Parke-Davis) konnte über die Krankenhausapotheke des UKA bezogen werden.

In einer Vorstudie mit 6 Probanden wurde die Dosierung für die Halluzinogene festgelegt. Bei der niedrigen Dosierung sollten nur geringgradige psychopathologische Veränderungen einem präpsychotischen Stadium entsprechend, induziert werden. In der hohen Dosierung sollte der Proband eindeutig psychotische Symptome wie Halluzinationen und Realitätsverlust erleben.

Um das Design der Doppelblindstudie zu gewährleisten wurden die Substanzen von einer unabhängigen Person, die nicht weiter in die Durchführung der Versuche involviert war, aufgezogen, dosiert und verabreicht. Die Zuordnung und die Dosierung an den einzelnen Tagen war zufallsverteilt. Die erste Gabe entsprach immer dem Maximum der niedrigen Dosierungen, welche identisch ist mit der minimalen Konzentration der hohen Dosierung. In Abhängigkeit von der Stärke der psychopathologischen Effekte während der ersten Periode, war die Konzentration der zweiten Substanzgabe höher oder niedriger. (siehe Tabelle 3)

Folgende Dosierungen wurden verabreicht:

Tabelle 3 Dosierung der verabreichten Substanzen N,N-Dimethyltryptamin und S-Ketamin

niedrig DMT:	Bolusgabe von 0,15 oder 0,2 mg/kg KG in 5 Minuten, 1 Minute Pause; Infusion mit 0,01125 oder 0,015mg/kg/min über 84 Minuten
hoch DMT	Bolusgabe von 0,2 oder 0,3 mg/kg KG in 5 Minuten; 1 Minute Pause; Infusion mit 0,015 oder 0,02 mg/kg/min über 84 Minuten
niedrig S-Ketamin	Bolusgabe von 0,1 oder 0,15 mg/kg KG über 5 Minuten; 1 Minute Pause; Infusion mit 0,0066 oder 0,01 mg/kg/min über 54 Minuten und für 30 Minuten 75% der Dosis
hoch S-Ketamin	Bolusgabe von 0,15 oder 0,2mg/kg KG über 5 Minuten; 1 Minute Pause; Infusion mit 0,01 oder 0,015 mg/kg/min über 54 Minuten und für 30 Minuten 75% der Dosis

3.5.1 Erfassung der psychopathologischen Effekte

Die psychopathologischen Effekte der Substanzen wurden mittels standardisierter psychometrischer Instrumente und freier Schilderung an beiden Versuchstagen erfasst.

Selbstbeurteilungsinstrument:

Hallucinogen Rating Scale HRS (Strassman et al., 1994)

Die 99 Items dieses Instrumentes beschreiben typische Effekte halluzinogener Substanzen. Sie werden auf einer 5-stufigen Skala von „nein, gar nicht“ bis „ja, extrem stark“ beantwortet und bilden 6 Untergruppen: Somatische Effekte, Affekte, Wahrnehmung, Kognition, Willenskraft und Intensität. Hohe Punktzahlen bedeuten starke Veränderungen in den entsprechenden Bereichen ohne eine Differenzierung hinsichtlich der Qualität oder Richtung der Veränderung. Es ist zum Beispiel nicht ersichtlich, ob es sich um einen depressiven oder manischen Zustand handelt.

APZ-OAV Fragebogen (Abnormer psychischer Zustands) (Dittrich, 1998)

Dieser Fragebogen beschreibt die Elemente des Erlebens in außergewöhnlichen Bewußtseinszuständen z.B. unter Drogen oder bei der Meditation. Die 66 Items werden auf einer Analogskala von 0-99 bewertet. Daraus ergibt sich der Gesamtscore was wiederum in 3 Subskalen eingeteilt wird.

OSE (Ozeanische Selbstentgrenzung) umfasst positiv getönte Erlebnisse von Frieden, Glück und Verschmelzung.

AIA (Angst vor der Ich Auflösung) beschreibt die Angst vor dem Kontrollverlust über sich selbst.

VUS (Visionäre Umstrukturierung) beinhaltet Erlebnisse besonderer Bedeutung und Halluzinationsphänomene.

Fremdbeurteilungsinstrument:

Zur Erfassung und Beurteilung der schizophrenieähnlichen Symptome wurden drei standardisierte Fragebögen durch den Versuchsleiter ausgefüllt.

SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen, 1989)

Der Fragebogen besteht aus 24 Items, jedes mit einer Beurteilungsskala von 0 bis 5. Diese bilden einen Gesamtscore und 5 Subskalen: Affektverflachung, Alogie, Apathie, Anhedonie-Asozialität und Aufmerksamkeit.

SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (Andreasen, 1984)

Der Fragebogen besteht aus 35 Punkten. Jeder mit einer Beurteilungsskala von 0 bis 5. Diese bilden einen Endwert und die 5 Untergruppen: Halluzinationen, Wahnvorstellungen, ungewöhnliches Verhalten, formale Denkstörungen, unpassende Reaktionen.

SPI-A (The Schizophrenia Prediction Instrument-Adult Version) (Klosterkötter et al., 2001)

Der Fragebogen besteht aus 49 Items, die leichte, subklinische subjektive Symptome, Beschwerden und Empfindungen beschreiben, wie sie im Prodromalstadium einer Psychose auftreten. Bewertungen auf einer Skala von 0 bis 6 werden durch den Versuchsleiter mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens ermittelt. Die Punkte bilden 6 Untergruppen: Überforderung, emotionale Abflachung, eingeschränkte Wahrnehmung, Beeinträchtigung der Wahrnehmung, gestörte körperliche Empfindungen, gestörte Motorik und Entfremdung.

Die Begründung für den zusätzlichen Einsatz der SPI-A sowie SANS und SAPS liegt darin, dass auch Ähnlichkeiten zwischen halluzinogen-induzierten Psychosen und Prodromalstadien der Schizophrenie bestehen (Freedman and Chapman, 1973; Gouzoulis et al., 1994). Außerdem beschreiben einige Punkte des SPI-A Fragebogens Erlebnisse, wie man sie auch nach der Einnahme von halluzinogenen Substanzen findet, die in den beiden anderen Fragebögen SANS und SAPS nicht erfasst werden.

3.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Analyse der aufgezeichneten Daten erfolgte mit der SPSS Software (Version 11.0). Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ gesetzt. Von den Daten aus der Startle-Untersuchung wurden nur die Werte der *pulse alone* PA und der *prepulse pulse trials* PP statistisch ausgewertet. Die *postpulse trials* und die *prepulse alone trials* PPA waren nur Teil der Aufgabe um die durchgehende Aufmerksamkeit der Probanden auf den Startle Stimulus aufrecht zu erhalten und zur Bestätigung, dass der PP selbst zu schwach ist, um eine Startle Reaktion auszulösen. Um sicher zu gehen, dass die Testkandidaten ihre Aufmerksamkeit auf den Stimulus gerichtet hatten, wurden die Trials, in denen die Probanden nicht die korrekte Entscheidung zwischen einzelner und zusammengesetztem Stimulus getroffen hatten, von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Die Habituation und die PPI wurden in Prozent für jeden Probanden berechnet. Für die Habituation fand dabei folgende Formel Anwendung $[(\text{mean amplitude first block} - \text{mean amplitude last block}) / \text{mean amplitude first block}]$ und für die PPI $100 - [(\text{mean amplitude prepulse second block} / \text{pulse-alone trial second block}) \times 100]$.

Die Unterschiede zwischen den 5 Zeitpunkten auf die Startleamplitude (Baseline, niedrig DMT, hoch DMT, niedrig S-Ketamin, hoch S-Ketamin) wurden mit Hilfe einer ANOVA ermittelt. Um die Effekte der halluzinogenen Substanzen auf die Startleamplitude näher zu untersuchen, wurden die Unterschiede zwischen Baseline-Bedingung und jeder Substanz-Bedingung mit Hilfe eines verbundenen T-Testes und aufgrund der niedrigen Fallzahl zusätzlich mit einem Wilcoxon-Test berechnet. Dazu wurde die mittlere Amplitude des 1. Blocks der 9 Probanden, die beide Versuchstage mit beiden Dosierungen abgeschlossen hatten, verwendet.

Die Amplituden des 2. Blocks wurden mittels einer ANOVA mit den Faktoren Zeitpunkt (Baseline, niedrig DMT, hoch DMT, niedrig S-Ketamin, hoch S-Ketamin), *trial type* (PA, PP100, PP240) und Aufmerksamkeit (Entspannung, Achtung) analysiert.

Für die Berechnung der PPI wurden die Daten der Nonresponder mit einer mittleren Amplitude von <20 digitalen Einheiten im 1. Block (*pulse alone trials*) ausgeschlossen. Aufgrund der supprimierenden Effekte beider Substanzen auf die Startle-Amplitude konnte die PPI nur bei 11 Probanden in der Baseline und bei 7 Probanden unter DMT Gabe und nur bei 5 Probanden unter S-Ketamin Gabe

untersucht werden. Daher führten wir verschiedene Analysen der PPI getrennt nach einzelnen Substanzbedingungen durch.

Für die Bedingung „Baseline“ wurde die PPI mit einer ANOVA und den Faktoren *lead interval* (PP100, PP240) und Aufmerksamkeit (Entspannung, Achtung) analysiert und nachfolgend posthoc t-Tests durchgeführt.

Auf Grund der geringen Anzahl der verbleibenden Probanden in den beiden Substanzgruppen nach Ausschluss der Nonresponder, wurden zur Untersuchung der Substanzeffekte auf die PPI der „T-Test für verbundene Stichproben“ und zusätzlich der Wilcoxon-Test benutzt. Dabei wurden zunächst nur die Werte aus der Entspannungsbedingung zwischen den drei Zeitpunkten (Baseline, niedrige Dosis, hohe Dosis) jeweils verglichen.

Um die Substanzeffekte auf die Aufmerksamkeitsmodulation der PPI zu analysieren, wurde die Differenz der PPI in der Achtung Bedingung minus der in der Entspannungsbedingung (*PPI Achtung – PPI Entspannung*) berechnet. Die Differenzwerte wurden getrennt nach Substanz und *lead interval* analysiert.

Die Unterschiede bezüglich der Habituation wurden aus den Daten der 9 Probanden erhoben, die beide Versuchstage mit beiden Substanzen vollständig abschlossen. Es wurde eine ANOVA mit dem Faktor Zeitpunkt (Baseline, niedrige Dosis, hohe Dosis) gerechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ausschluss der Nonresponder und abgebrochene Versuche

Von den 15 Teilnehmern an der Studie beendeten nur 9 Probanden beide Versuchstage mit sowohl der hohen und niedrigen Dosierung beider Substanzen. Die Gründe für die Versuchsabbrüche waren folgende: Bei drei der 15 Probanden führte das starke Erleben negativer psychologischer Effekte zum Abbruch des Versuches [1 Mann, 1 Frau unter S-Ketamin; 1 Mann unter DMT]. Zwei Probanden brachen den Versuch wegen somatischer Nebenwirkungen ab [1 Frau unter DMT wegen Übelkeit und 1 Frau unter DMT wegen Hypotonie]. Eine Probandin entschied sich gegen die

Teilnahme am 2. Versuchstag wegen Nachwirkungen der Substanz am Abend und am darauffolgenden Tag nach dem 1. Versuchstag (Kopfschmerzen, leichter Schwindel; nach DMT-Gabe ohne weitere Komplikationen über den Tag nach dem Experiment hinaus). Die unerwünschten Effekte, die zum Abbruch während des Versuchs führten verschwanden innerhalb von Minuten nach Abschalten des Perfusors. Die Probanden benötigten anschließend keine weitere medizinische Versorgung.

Insgesamt 12 von den 15 Teilnehmern nahmen am Versuchstag mit beiden Dosen DMT und 10 von den 15 Teilnehmern am Versuchstag mit beiden Dosen S-Ketamin teil. Hieraus folgt, dass 13 der 15 Probanden wenigstens einen kompletten Versuchstag abgeschlossen haben, deren Daten zur statistischen Auswertung herangezogen werden konnten. Nach Ausschluss der Nonresponder (s.Kapitel 3.3) verblieben für die statistische Auswertung der Baseline-Bedingung noch 11 Probanden, für die DMT-Bedingung noch 7 und für die S-Ketamin-Bedingung sogar nur noch 5 Probanden. Die Ursache für die große Anzahl an Nonrespondern lag in den supprimierenden Effekten der beiden Substanzen auf die Startle-Amplitude, welche unter S-Ketamin besonders ausgeprägt war.

Zur Auswertung der Unterscheidungsaufgabe einzelner versus zusammengesetzter Stimulus, wurden die Daten der 9 Probanden genutzt, die beide Versuchstage mit S-Ketamin und DMT abgeschlossen haben. In der Baselineuntersuchung trafen 94,6% die Entscheidung „einzelner“ versus „zusammengesetzter“ Stimulus richtig, 90,7% bei niedriger DMT Dosis, 94,5% bei hoher DMT Dosis, 91,3% bei niedriger S-Ketamin Dosis und 89,3% bei hoher Dosis S-Ketamin. Die ANOVA ergab keinen Unterschied zwischen den 5 Bedingungen ($p = 0,174$). Nur die Daten der Trials mit korrekter Antwort gingen in die weitere Analyse ein.

4.2 Startle-Reaktivität

Die Abbildung 4 und Tabelle 4 zeigen die Peak Amplituden des 1. Blocks der 9 Probanden die alle Versuche komplett durchgeführt haben, für die 5 Zeitpunkte (Baseline, niedrig DMT, hoch DMT, niedrig S-Ketamin, hoch S-Ketamin). Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Einfluss des Faktors Zeitpunkt. In den paarweisen

Vergleichen war die mittlere Amplitude des 1. Blocks unter der hohen S-Ketamin-Bedingung im Vergleich zur Baseline-Bedingung signifikant kleiner ($t = 2,52$, $df = 8$, $p = 0,036$). Als Trend konnte dies auch für die niedrige S-Ketamin-Bedingung ($t = 2,20$, $df = 8$, $p = 0,059$) und für die hohe DMT-Bedingung ($t = 1,87$, $df = 8$, $p = 0,098$) festgestellt werden.

Tabelle 4 Mittelwerte in digitalen Einheiten für die Peak Amplituden im ersten Block (Pulse Alone) mit Standardfehler, getrennt nach Substanzen und Dosis.

Substanz/Dosis	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes
Baseline	94,05	28,38
DMT niedrig	87,76	23,6
DMT hoch	67,09	24,14
S-Ketamin niedrig	47,54	15,7
S-Ketamin hoch	32,06	14,61

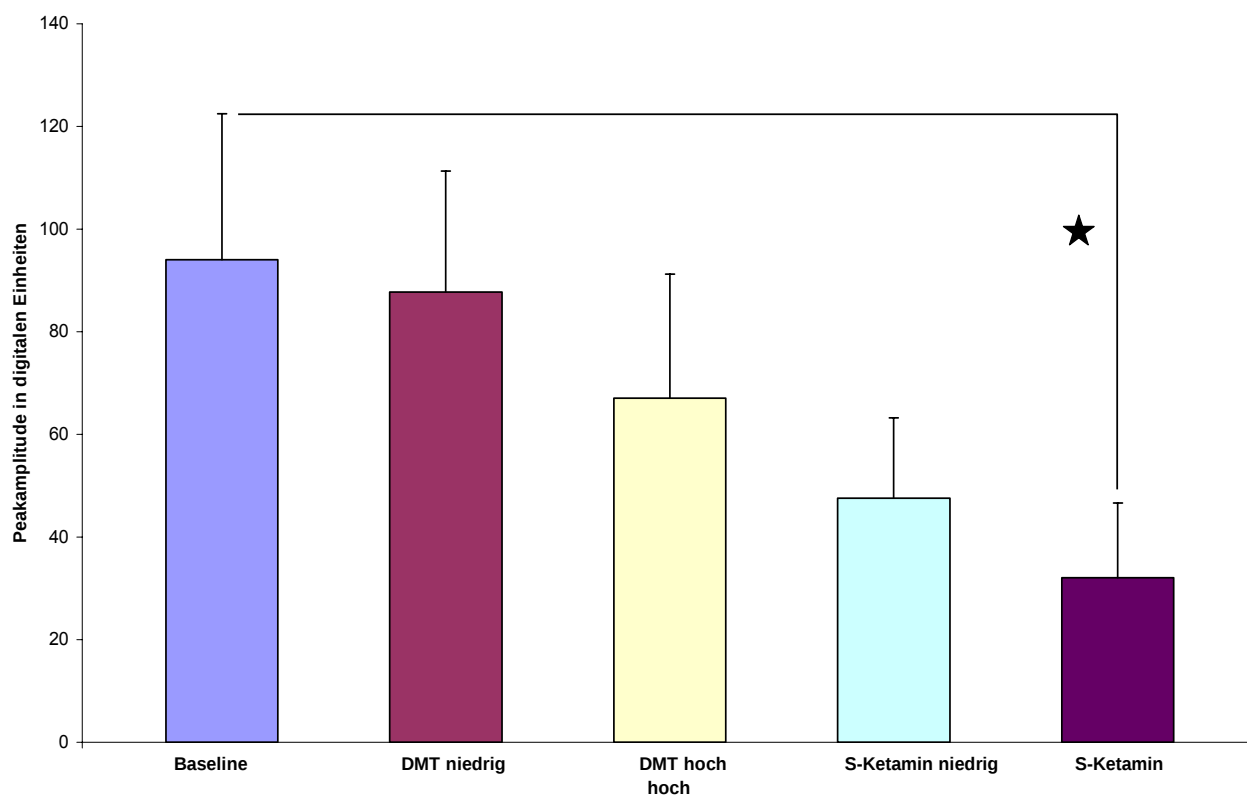


Abbildung 4 Mittelwerte in digitalen Einheiten für die Peak Amplitude im ersten Block (PA) mit Standardfehler des Mittelwerts, getrennt nach Substanzen und Dosis; ★ signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$)

Aufgrund der kleinen Probandenzahl wurden die Daten zusätzlich mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikant kleinere mittlere Amplitude für beide S-Ketamin Bedingungen (niedrige Dosis: $p = 0,021$; hohe Dosis: $p = 0,008$) im Vergleich zur Baseline.

Die Abbildung 5 und 5 zeigen die mittlere Peak-Amplitude für den 2.Block der Startle-Sitzung der 9 Probanden mit allen Versuchen. In der ANOVA zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Faktors *trial types* (PA, PP100, PP240), wobei die PA die höchste und die PP 100 die niedrigste Amplitude hat ($F = 6,42$; $df = 2,7$; $p = 0,026$). Der Einfluss des Faktors Zeitpunkt auf die Startle-Reaktivität war tendenziell zu erkennen jedoch nicht signifikant. Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss des Faktors Aufmerksamkeit auf die Startle Amplitude entdeckt werden.

Tabelle 5 Mittelwerte in digitalen Einheiten für die Peak Amplituden des 2. Blocks für die Bedingungen Baseline, DMT low, DMT high, S-Ketamin low, S-Ketamin high; PA = pulse alone, PPI = prepulseinhibitor

Substanz	PA		PPI 100ms		PPI 240ms	
	Achtung	Entspannung	Achtung	Entspannung	Achtung	Entspannung
Baseline	76,82	56,91	39,8	37,39	57,4	46,06
DMT niedrig	68,09	57,66	38,4	38,07	48,26	52,96
DMT hoch	60,89	63,02	39,45	37,82	52,77	50,5
S-Ketamin niedrig	41,27	29,31	19,14	16,9	27,95	25,76
S-Ketamin hoch	30,52	28,04	12,85	10,97	18,69	21,12

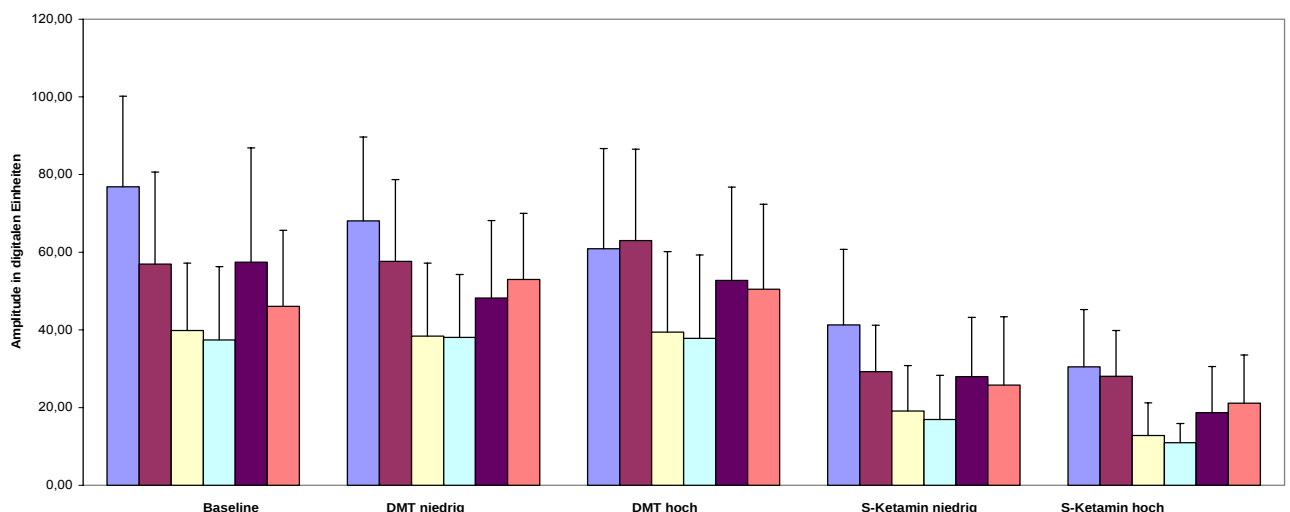


Abbildung 5: Amplitude des Startle-Reflex in digitalen Einheiten unter den 5 verschiedenen Bedingungen mit Mittelwert und Standardfehler; $n = 9$; 1. PA Aufmerksamkeit (blau); 2. PA Entspannung (rot); 3. PPI 100 ms Aufmerksamkeit (gelb); 4. PPI 100ms Entspannung (grün); 5. PPI 240ms Aufmerksamkeit (lila); 6. PPI 240ms Entspannung (rosa)

4.3 Präpulsinhibition

Die Tabelle und Abbildung 6 zeigen die Mittelwerte der Präpulsinhibition für die vier Probanden, die zu keinem der fünf Zeitpunkte (Baseline, niedrig DMT, hoch DMT, niedrig S-Ketamin, hoch S-Ketamin) das Kriterium Nonresponder erfüllt haben. Für diese niedrige Fallzahl ergab die statistische Auswertung keine signifikanten Ergebnisse. Aufgrund des niedrigen Stichprobenumfangs wurden die weiteren statistischen Auswertungen getrennt für die zwei Substanzen DMT und S-Ketamin durchgeführt.

Tabelle 6: Mittelwerte für die Präpulsinhibition in Prozent für n=4 unter der Bedingung A=Achtung und R=Entspannung mit den 5 verschiedenen Substanzbedingung

Substanz/ Dosis	PPI 100 ms		PPI 240 ms	
	Achtung	Entspannung	Achtung	Entspannung
Baseline	23,38	19,33	-10,62	-11,08
DMT niedrig	38,88	26,67	14,48	16,53
DMT hoch	47,74	38,31	-33,87	-3,92
S-Ketamin niedrig	53,21	52,74	36,85	30,55
S-Ketamin hoch	68,37	66,16	41,07	34,49

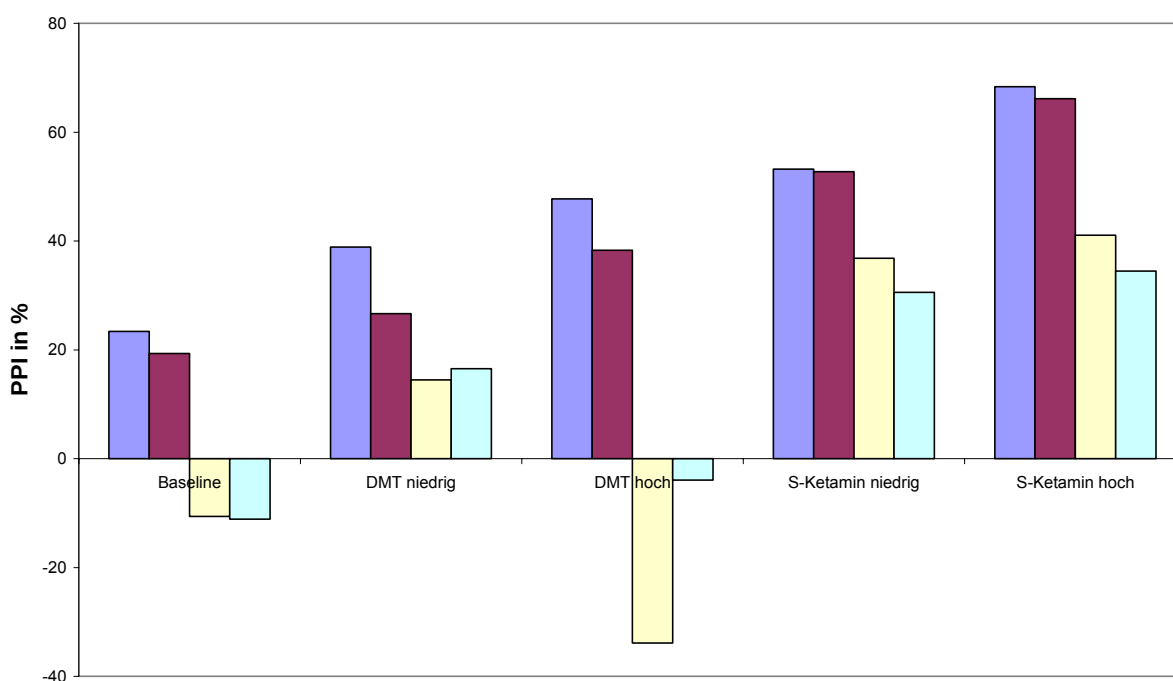


Abbildung 6 Mittelwerte für die Präpulsinhibition in Prozent für n=4 unter der Bedingung PP100ms A = blau, PP100ms R = rot, PP240ms A = gelb, PP240ms R = grün unter den 5 verschiedenen Substanzbedingungen (Baseline, DMT niedrig, DMT hoch, S-Ketamin niedrig, S-Ketamin hoch)

In Tabelle und Abbildung 7 sind die Werte der Präpulsinhibition (in Prozent) für den Zeitpunkt Baseline angegeben. Hier zeigte sich in der ANOVA ein deutlicher Effekt des Faktors *lead interval* ($F = 19,05$; $df = 1,10$; $p < 0,001$), der auf einer stärkeren Präpulsinhibition im 100 ms *lead interval* im Vergleich zum 240ms *lead interval* beruht. Es wurde eine Tendenz in der Interaktion zwischen dem *lead interval* und der Bedingung Aufmerksamkeit deutlich ($F = 3,49$; $df = 1,10$; $p = 0,091$). Der Einfluss des Faktors Achtung alleine erreichte ebenfalls nur das Niveau eines Trends ($F = 4,69$; $df = 1,10$; $p = 0,056$). Der *post-hoc-t-test* bestätigte, dass die Bedingung Aufmerksamkeit nur bei den PP trials mit 240 ms *lead interval* ($t = 2,28$; $df = 10$; $p = 0,046$) einen signifikanten Einfluss hatte. In den Bedingungen Entspannung bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den *lead interval* 100 und *lead interval* 240 ($t = 4,89$; $df = 10$; $p < 0,001$).

Tabelle 7 Mittelwerte der Präpulsinhibition für die Baseline unter den Bedingungen Aufmerksamkeit und Entspannung n=11 ,it Standardfehler

	PPI 100ms	Standardfehler	PPI 240ms	Standardfehler
Achtung	47,57	11	31,17	17,48
Entspannung	41,09	9,66	3,51	14,85

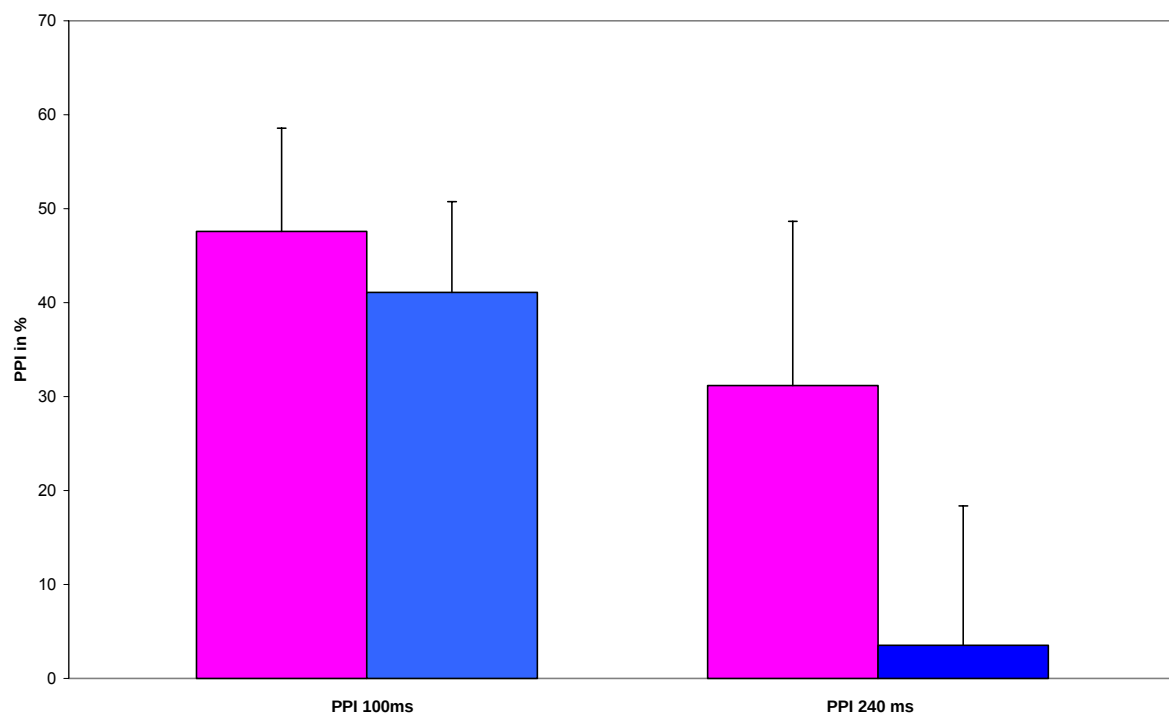


Abbildung 7 Mittelwerte plus Standardfehler der Präpuls-Inhibition für die Baseline unter der Bedingung Achtung (rot) und Entspannung (blau) n=11; $p < 0,05$; two-tailed t-test ; $p < 0,05$

Die Werte der Präpulsinhibition unter der Bedingung Entspannung für DMT sind in Tabelle und Abbildung 8, die für S-Ketamin in Tabelle und in Abbildung 9 zu sehen. Nach beiden Dosierungen S-Ketamin war die Präpulsinhibition im *lead interval* 100 ms im Vergleich zur Baseline-Bedingung erhöht ($t = -2,61$, $df = 4$, $p = 0,059$ und $t = -4,47$, $df = 4$, $p = 0,011$). Für das *lead interval* 240 ms ergab sich kein signifikanter Unterschied in der PPI zwischen den Zeitpunkten. Da die Probandenanzahl für diese Bedingung sehr klein war, wurden zusätzlich Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Präpulsinhibition nach der S-Ketamin-Gabe unter der niedrigen Dosis beim 100 ms und unter der hohen Dosis bei beiden „*lead intervals*“ ($p < 0,05$) signifikant größer als zum Zeitpunkt der Baseline war. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Präpulsinhibition zwischen den DMT-Bedingungen und der Baseline-Bedingung gefunden.

Tabelle 8 Mittelwerte der Präpulsinhibition ind Prozent und der Standardfehler für die Baseline und DMT unter der Bedingung Entspannung (R) (n=7)

	PPI 100 ms		PPI 240 ms	
	MW	STABW	MW	STABW
Baseline	37,58	14,28	1,97	21,72
DMT niedrig	39,14	11,21	-35,26	31,06
DMT hoch	44,56	12,5	-6,65	25,49

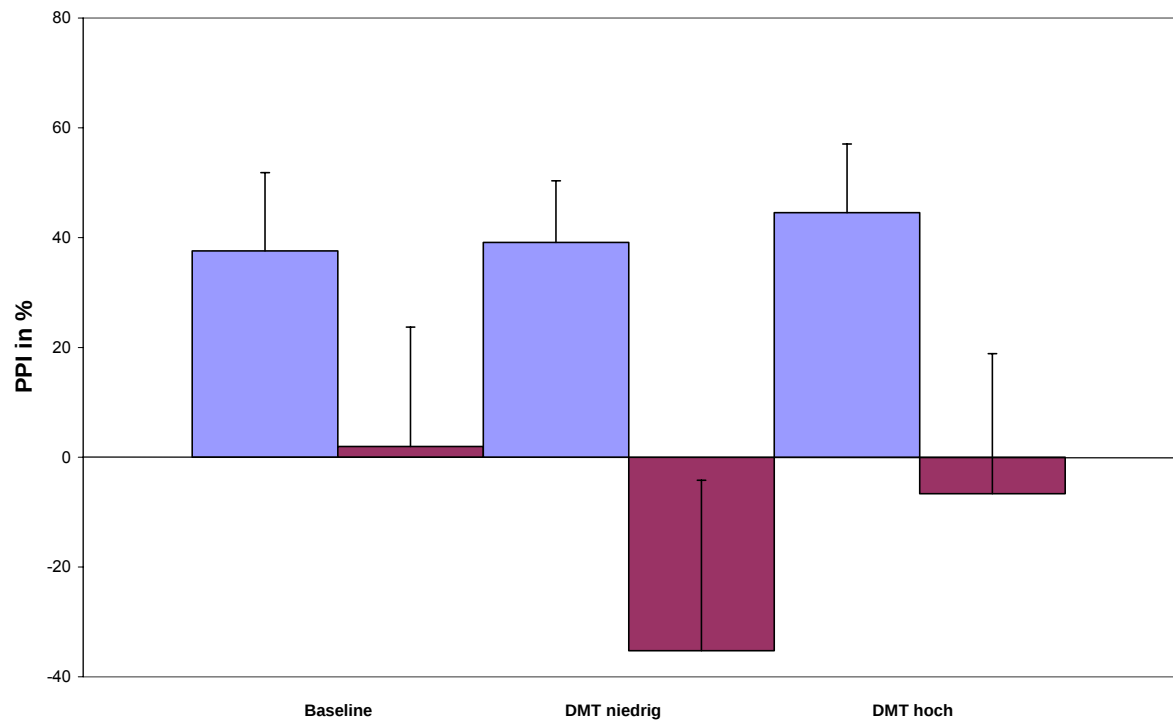


Abbildung 8 Baseline und DMT: PPI des Startlreflexes in Prozent für die Bedingung Entspannung (Mittelwert und Standardfehler; n=7), PPI 100ms Entspannung (blau); PPI 240ms Entspannung (rot)

Tabelle 9: Mittelwerte für diePräpulsinhibition in Prozent mit Standardfehler für die Baseline und S-Ketamin unter der Bedingung Entspannung (R)

Substanz/ Dosis	PPI 100ms R	Standardfehler	PPI 240ms R	Standardfehler
Baseline	23,41	14,25	-5,61	24,51
S-Ketamin niedrig	57,7	13,35	34,15	19,61
S-Ketamin hoch	65,19	7,39	36,63	13,79

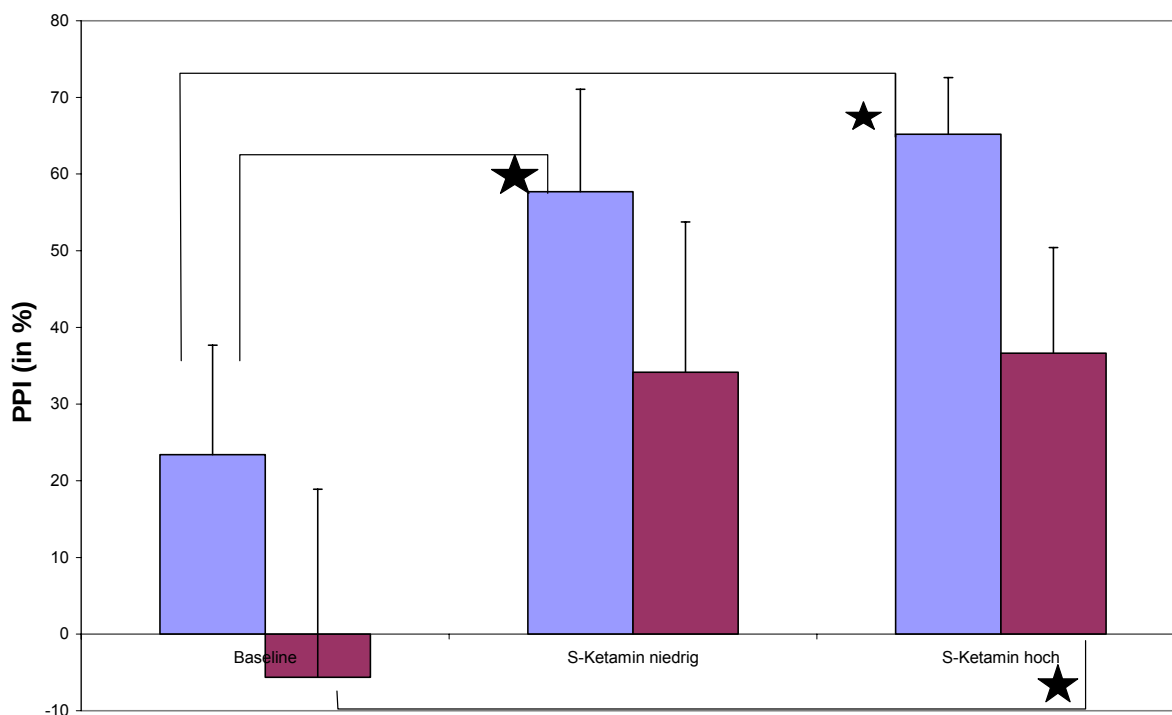


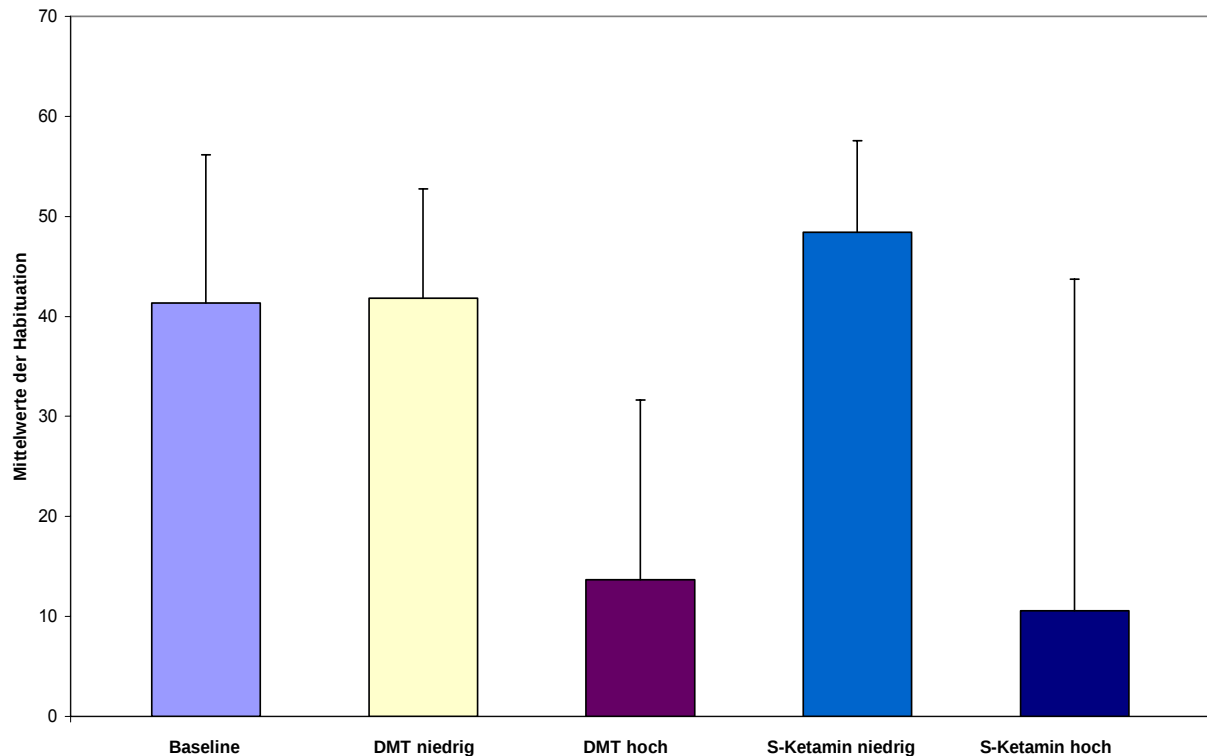
Abbildung 9 Baseline und S-Ketamin: PPI des Startle-Reflexes in Prozent für die Bedingung Entspannung (Mittelwerte und Stanardfehler, n = 5)★: p< 0,05; Wilcoxontest für verbundene Stichproben; Sterne = signifikante Ergebnisse

4.4 Habituation

Aus den Mittelwerten der *peak* Amplituden des ersten und dritten Blocks wurde die Habituation für die einzelnen Substanzen und Dosierungen ermittelt. Die Mittelwerte und der Standardfehler für die fünf Zeitpunkte sind in der Tabelle und Abbildung 10 zu sehen.

Tabelle 10: Mittelwert und Standardfehler der Habituation unter allen 5 Bedingungen für n = 7

Substanz/Dosis	MW	Standardfehler
Baseline	41,358	14,8
DMT niedrig	41,802	10,97
DMT hoch	13,6825	17,96
S-Ketamin niedrig	48,397	9,19
S-Ketamin hoch	10,553	33,16


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardfehler der Habituation unter allen 5 Bedingungen für n = 7

Trotz des deskriptiven Eindrucks einer verringerten Habituation unter den hohen Substanzdosierungen konnte keine signifikante Änderung der Habituation durch die Gabe der Substanz festgestellt werden.

4.5 Attentionale Modulation der PPI

Aus der Differenz der Ergebnisse PPI Achtung-PPI Entspannung wurde der Einfluß der Substanzen auf die attentionale Modulation berechnet.

Die Mittelwerte und der Standardfehler sind in Tabelle 11 und Abbildung 11 zu sehen.

Tabelle 11: attentionale Modulation der PPI für PP100 und PP240 Achtung-Entspannung für alle vier Substanzbedingungen

Substanz/Dosis	PP100 A-E	Standardfehler	PP240 A-E	Standardfehler
DMT niedrig	15,49	25,13	62,97	85,33
DMT hoch	6,16	11,81	2,841	62,88
S-Ketamin niedrig	1,498	16,82	8,49	31,63
S-Ketamin hoch	6,082	13,46	5,618	29,218

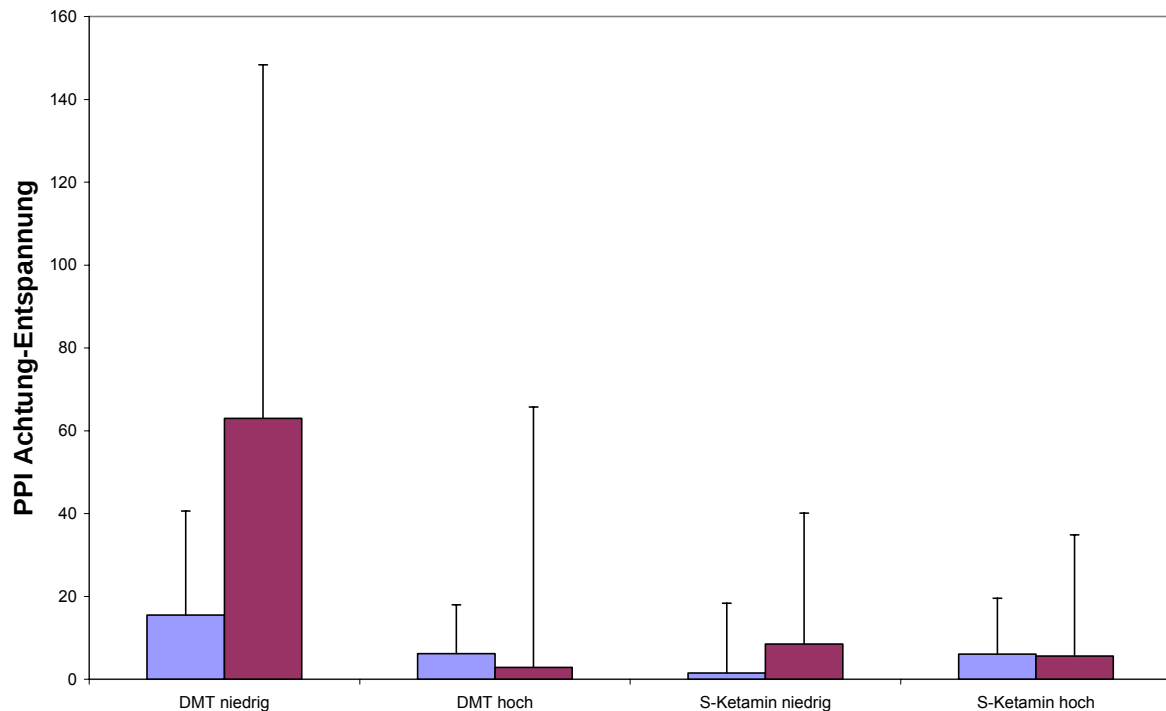


Abbildung 11 attentionale Modulation der PPI für PP100 (blau) und PPI 240 Achtung-Entspannung (rot)

Es konnte keine signifikante Änderung der attentiven Modulation der PPI durch die Gabe der Substanzen festgestellt werden.

5 Diskussion

Den Hintergrund dieser Arbeit bilden vorhergehende Studien zur Plastizität des Startlreflexes, einerseits an Schizophrenen und andererseits an gesunden Probanden und Versuchstieren unter Halluzinogengabe.

Eine Möglichkeit zur Erfassung der präattentiven Informationsverarbeitung in Zusammenhang mit dem Startlreflex ist die Präpulsinhibition (PPI). Sie spiegelt die Fähigkeit des Organismus wider, die Masse an Informationen und sensorischen

Stimuli zu filtern (*sensorimotor gating*). Die PPI ist die Verminderung der Reflex-Amplitude nach Präsentation eines schwachen Prästimulus 30-500 ms vor dem eigentlichen Startlreflex auslösenden Stimulus. Ebenso wie das *sensorimotor gating* wird auch die Habituation als ein Mechanismus gesehen, den Körper vor einer Reizüberflutung zu bewahren. Die Habituation entsteht durch die Abnahme der Startle-Antwort nach mehrfacher Stimulation. Schizophrene Patienten zeigen gegenüber gesunden Probanden eine Verminderung der Startle-Habituation (Geyer and Braff, 1982; Braff et al., 1992) und der PPI (Braff et al., 1978; Grillon et al., 1992; Bolino et al., 1994). Diese Befunde werden im Sinne einer gestörten Filterfunktion interpretiert (*sensorimotor gating*), die die Entstehung psychotischer Symptome begünstigen könnte (Braff and Geyer, 1990).

Halluzinogene Rauschzustände werden als Modelle für psychotische Zustände eingesetzt, da sie den Symptomen bei schizophrenen Patienten sehr ähnlich sind. Bei den durch den NMDA-Antagonisten S-Ketamin induzierten Phänomenen, wird davon ausgegangen, dass sie vorallem den Negativ, kognitiven und katatonen Symptomen schizophrener Patienten entsprechen. Dagegen treten bei der Einnahme von Serotonin-Agonisten wie DMT Wahrnehmungsveränderungen auf optischem Gebiet, stärkere affektive Auslenkungen und stärkere formale Denkstörungen auf, die eher den Positivsymptomen schizophrener Patienten entsprechen. Im Tierexperiment verursachte sowohl der NMDA-Antagonist (Ketamin) als auch der Serotonin-Agonist (LSD) eine Verminderung der Präpulsinhibition.

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von DMT und S-Ketamin auf die PPI und deren Aufmerksamkeitsmodulation beim Menschen. Im Gegensatz zu Studien an schizophrenen Patienten und für experimentelle Studien an Tieren mit Halluzinogenen (Geyer, 1998; Braff et al., 2001; Geyer et al., 2001), konnte in Halluzinogen-Studien mit gesunden Probanden ein Anstieg der PPI nach niedrigen Substanzdosen sowohl des Glutamat-Antagonisten S-Ketamin als auch des Serotonin-Agonisten Psilocybin beobachtet werden (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998; Duncan et al., 2001; Abel et al., 2003). Von der Arbeitsgruppe um Gouzoulis-Mayfrank (1998) wurde eine Studie mit dem klassischen Halluzinogen Psilocybin durchgeführt. Auf Grund früherer Daten hatten Gouzoulis-Mayfrank und Mitarbeiter damals (1998) eine Abnahme der Präpulsinhibition sowie der Habituation erwartet. Entgegen der Erwartung konnten keine Effekte der Substanz auf die Habituation des Startlreflexes aufgezeigt werden. Auch für die Präpulsinhibition konnten die

erwarteten Effekte nicht gezeigt werden. Es kam im Gegenteil zu einer deutlichen Zunahme der PPI unter Psilocybin (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1998). Vergleichbare Ergebnisse zeigten die Studien der Arbeitsgruppen um Duncan et al (2001) und Abel et al. (2003) mit dem NMDA-Antagonisten Ketamin. In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Zunahme der PPI, wobei kein Substanzeinfluss auf die Habituation festgestellt werden konnte.

Wenn man die Annahme zugrundelegt, dass bei schizophrenen Patienten eine gestörte sensorische Filterfunktion vorliegt, die durch Reizüberflutung zu einer psychotischen Dekompensation führt (Braff and Geyer, 1990), dann erscheinen die Ergebnisse der oben genannten Studien als dem widersprechend. Sie deuten auf einen gut funktionierenden Inhibitionmechanismus mit effektiver Reizselektion unter Substanzwirkung hin. Demnach bestünde also im präpsychotischen Zustand ein Kompensationsmechanismus, der die drohende Überlastung des Organismus mit irrelevanten Informationen zu verhindern versucht. Möglicherweise resultieren die Diskrepanzen der Ergebnisse zwischen Tierexperiment, Modellpsychose und schizophrenen Patienten aus Unterschieden in den experimentellen Parametern der einzelnen Studien. Den wichtigsten Einfluss könnte die Substanzdosis haben, welche in den Tierexperimenten wesentlich höher war, als bei den Humanexperimenten (Geyer, 1998). In allen drei Humanstudien wurden eindeutige klinische Substanzeffekte beobachtet. Es ist jedoch anzunehmen, dass kein Proband einen ausgeprägten psychotischen Zustand erreicht hat, so blieb zum Beispiel die Einsicht in die experimentelle Natur des veränderten Zustandes erhalten. Wenn diese Annahme zutrifft, würde man eine Abnahme der PPI erst nach dem Zusammenbruch des gut funktionierenden Filtermechanismus unter einer höheren Halluzinogendosis bei einem voll ausgeprägtem psychotischen Stadium finden.

Aufgrund dieser Annahmen gingen wir von einem Anstieg der PPI unter der niedrigen Dosis aus. Erst unter der hohen Dosis, welche den Probanden in einen psychotischen Zustand versetzt, sollte eine Verminderung der PPI auftreten. Der oben beschriebene Kompensationsmechanismus wäre dann aufgebraucht und psychotische Symptome wären die Folge.

Zusätzlich erwarteten wir eine dosisabhängige Abschwächung der attentiven Modulation der PPI. Diese zweite Annahme stützt sich auf eine Studie von Dawson und Mitarbeitern (Dawson et al., 1993), bei der eine fehlende

Aufmerksamkeitsmodulation der PPI bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt wurde, obwohl diese im passiven Zustand erhalten war. Hieraus folgt, dass die Aufmerksamkeitsmodulation bei schizophrenen Patienten früher gestört ist, zum Beispiel bei Patienten mit eher geringen Krankheitssymptomen oder in klinisch stabilem Zustand, als der Mechanismus der PPI an sich.

Ausgehend von diesen Annahmen wurde eine humanexperimentelle doppel-blind Studie mit 15 gesunden Probanden und 2 Substanzen in zwei unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt. Die beiden Substanzen waren S-Ketamin (NMDA-Antagonist) und N,N-Dimethyltryptamine (Serotoninrezeptor-Agonist, DMT). Bei jedem Probanden wurde an beiden Versuchstagen die Startle-Sitzung unter voller Substanzwirkung durchgeführt. Pro Versuchstag erhielt der Proband eine niedrige und eine hohe Dosis derselben Substanz, die zufallsverteilt gegeben wurden.

In der Baseline, fanden wir eine stärkere PPI im 100 ms *lead interval* und eine attentive Modulation der PPI für das *lead interval* mit 240 ms. Diese Ergebnisse decken sich auch mit früheren Ergebnissen der Arbeitsgruppe aus einer größeren Stichprobe (Heekeren et al., 2004b). Beide Substanzen riefen eine schizophrenieähnliche psychopathologische Symptomatik hervor, obwohl ausgeprägte psychotische Symptome, wie Halluzinationen und wahnhaftes Erleben nur nach den hohen Dosen sowohl von DMT und S-Ketamin auftraten (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005). Nach der S-Ketamingabe fanden wir eine Abnahme der Startle-Reaktivität, was mit Ergebnissen aus anderen Studien übereinstimmt (Karper, 1995; Abel et al., 2003). Entgegen unserer Erwartung hatte DMT keinen signifikanten Einfluss auf die PPI und S-Ketamin führte nicht nur in der niedrigen, sondern auch in der hohen Dosierung zu einem Anstieg der PPI. Dies widerspricht eindeutig unserer Hypothese, dass bei hohen Substanzgaben der möglicherweise bestehende Kompensationsmechanismus zusammenbricht, eindeutige psychotische Symptome hervorruft und zu einem Defizit des *sensorimotor gating* führt (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1998). Tatsächlich führen auch die starken sichtbaren psychotischen Effekte durch DMT nicht zu einer signifikanten Veränderung der PPI oder der Amplituden in Prozent. Die PPI unter Substanzwirkung stieg nur an, wenn gleichzeitig die Amplitude abnahm.

Eine mögliche Erklärung für das unerwartete Ergebnis des Anstiegs der PPI nach der hohen Dosis S-Ketamin ist, dass die Beurteilung der PPI durch die ausgeprägte

Abnahme der Amplitude unter S-Ketamin beeinflusst wurde (Abel et al., 2003). Auch von Swerdlow et al. wird die Meinung vertreten, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei starker Amplitudenabnahme eine Zunahme der PPI vorgetäuscht werden kann, obwohl die Werte in Prozent berechnet wurden (Swerdlow et al., 2000). Interessanterweise konnte im Tierexperiment an Mäusen und Ratten eine Verringerung der PPI nach Ketamingabe festgestellt werden, ohne dass eine Veränderung der Amplitude auftrat. (Brody et al., 2003); (Mansbach and Geyer, 1991).

Eine andere mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse mit S-Ketamin lässt sich aus den Daten der Arbeitsgruppe um Moghaddam (Moghaddam et al., 1997) ableiten. Diese zeigen, dass niedrige Dosen Ketamin einen Anstieg der Glutamatausschüttung aus dem präfrontalen Kortex bei Ratten hervorrufen. Deshalb ist es möglich, dass die efferenten glutamatgesteuerten Bahnen zu einem Anstieg oder Abfall des *sensorimotor gating* führen können, abhängig vom Ausgangszustand des Systems. In diesem Zusammenhang ist die Studie zu betrachten, die ein System der kortikalen glutamatergen Kontrolle auf prä- und postsynaptische Bahnen beschreibt, von dem angenommen wird, dass es in die Modulation der PPI eingeschlossen ist (Carlsson and Carlsson, 1990). Die Autoren gehen davon aus, dass Glutamat sowohl als „Bremse“ wie auch als „Beschleuniger“ des monoaminergen Systems agieren kann. Daraus würde ein steigender oder abnehmender Informationsfluss zum Kortex resultieren. Die Gruppe um Abel argumentierten im Bezug auf diese Studie, wenn niedrige Dosierungen eines NMDA-Antagonisten paradoxerweise zur Glutamatfreisetzung führen, dann kann dies zu einer Steigerung des *sensorimotor gating* führen (Abel et al., 2003).

Bei der Beurteilung der vorliegenden experimentellen Studie muss bedacht werden, dass es methodische Schwierigkeiten gab, wie zum Beispiel die kleine Probandenzahl, die die Aussagefähigkeit und die Interpretationsmöglichkeit einschränken. Aufgrund methodischer Probleme, konnten die Daten einiger Probanden für die Auswertung leider nicht genutzt werden (Nonresponder, drop outs). Da die kleinen Probandenzahlen und die fehlende statistische Adjustierung des α -Niveaus nur eine begrenzte statistische Aussagekraft zulassen, müssen die Ergebnisse dieser Studie als vorläufig angesehen werden. Durch die begrenzte

Sondergenehmigung für Studien mit synthetisierten Drogen (DMT), war es uns leider nicht möglich die Anzahl der Probanden zu erhöhen, um die Ausfälle zu ersetzen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht mit der Hypothese des *sensorimotor gating* Defizits bei künstlich induzierten Psychosen beim Menschen übereinstimmen und sich nicht mit den Ergebnissen aus den Tierexperimenten decken. Ebenso konnten unter beiden Substanzen keine eindeutigen Defizite der attentionalen Modulation der PPI gefunden werden. Außerdem hatte keine der Substanzen Einfluss auf die Habituation des Startlreflexes. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien mit S-Ketamin (Abel et al., 2003) und Ayahuasca (beinhaltet DMT) (Riba et al., 2002) überein. Auch in diesen Studien an gesunden Probanden wurde selbst nach hohen Dosen des serotonergen Halluzinogens DMT oder des antiglutamatergen Halluzinogen S-Ketamin, die beide eindeutige psychoseähnliche Veränderungen auslösten, keine Abschwächung der PPI gefunden. Stattdessen zeigten sich ebenfalls ein Anstieg der PPI und eine Abnahme der Amplitude nach S-Ketamin ganz im Widerspruch zur Abnahme der PPI unter S-Ketamin im Tierexperiment. Unserer Meinung nach gibt es keine Anzeichen, dass die widersprüchlichen Präpulsinhibition Ergebnisse zwischen natürlich auftretenden und experimentellen Psychosen auf Einschränkungen und Probleme in den Startle-Untersuchungen zurück zu führen sind. Vielmehr, lassen diese Daten auf gravierende Unterschiede in der Modulation des Startlreflexes einerseits zwischen den humanen und den tierexperimentellen Modellpsychosen und andererseits auch zwischen der Modellpsychose und den schizophrenen Psychosen schließen.

Für zukünftige Studien muß die Erkenntnis gezogen werden, dass andere Paradigmen mit besserer Vergleichbarkeit herangezogen werden müssen. Andere Methoden hierzu wären die Untersuchung der Mismatch-Negativität und der räumlichen Aufmerksamkeitsorientierung, die ebenfalls einen Filtermechanismus zur Richtung der Aufmerksamkeit darstellen. Solche Untersuchungen wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls durchgeführt und Ergebnisse gesondert veröffentlicht. (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2006; Heekeren, 2008, in Revision)

6 Zusammenfassung

Das Phänomen des Startlreflexes ist sowohl beim Menschen als auch bei Tieren induzierbar. Es kann mit Hilfe von speziellen Messvorrichtungen abgeleitet werden. Die dabei auftretenden Phänomene Habituation und Präpulsinhibition des Startlreflex werden als Maß für die sensorische Filterfunktion verwendet. Die Präpulsinhibition ist hierbei nicht nur ein präattentiver Prozess, sondern kann bei längeren Intervallen zwischen Präpuls und reflexauslösendem Stimulus durch eine Fokussierung der Aufmerksamkeit moduliert werden.

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei schizophrenen Patienten eine Verringerung der Präpulsinhibition des akustischen Startlreflexes und eine Abschwächung der Habituation gegenüber gesunden Kontrollpersonen bestehen. Die verminderte Präpulsinhibition bei Patienten mit Schizophrenie kann als neurophysiologisches Korrelat einer gestörten sensomotorischen Hemmung (*sensorimotor gating*) angesehen werden. Darüber hinaus zeigen schizophrene Patienten auch schon bei gering ausgeprägten Krankheitssymptomen eine Störung der Aufmerksamkeitsmodulation der PPI.

Nach dem Modellpsychoseparadigma ist der Halluzinogenrausch ein gutes experimentelles Modell für akut produktiv-psychotische Entgleisungen. Hierzu wurden schon mehrfach tier- und humanexperimentelle Studien durchgeführt. Erstaunlicherweise fanden sich bezüglich der Präpulsinhibition in humanexperimentellen Studien mit gesunden Probanden gegensätzliche Ergebnisse zu denen aus Tierexperimenten und Untersuchungen an schizophrenen Patienten. Bei Annahme ähnlicher Wirkmechanismen müssten Probanden unter einem Halluzinogen die gleichen Defizite in der Habituation und der Präpulsinhibition zeigen, wie schizophrene Patienten. In vorhergehenden Studien zeigte sich, dass es bei gesunden Probanden nicht, wie erwartet zu einem Abfall der Präpulsinhibition kommt, sonder zu einem Anstieg. Den Grund für dieses gegensätzliche Ergebnis wurde in der geringen Dosis der Halluzinogene, die eher einen präpsychotischen, als einen psychotischen Zustand induzierten, vermutet. Diese Ergebnisse deuteten auf sehr effektive Inhibitionsmechanismen mit einer funktionierenden Reizselektion

hin, welche während des präpsychotischen Zustandes die drohende Überlastung des Organismus mit irrelevanten Informationen verhinderten. Hieraus folgernd, könnte für höhere Halluzinogendosen ein Zusammenbruch dieses Mechanismus mit dann resultierender Abnahme der Präpulsinhibition und ausgeprägten psychotischen Phänomenen erwartet werden.

In der vorliegenden Humanstudie wurde der Einfluss einer mittleren und einer hohen Dosis des serotonergen Halluzinogens N,N-dimethyltryptamin (DMT) und des NMDA-Antagonisten S-Ketamin auf die Präpulsinhibition und deren Modulation durch die gerichtete Aufmerksamkeit untersucht. 15 Probanden nahmen an der Studie teil, die im doppel-blind Design durchgeführt wurde. Jeder Proband sollte an je zwei Versuchstagen, eine niedrige und eine hohe Dosierung der Substanzen S-Ketamin und DMT bekommen. Bei jedem Probanden fand an beiden Versuchstagen die Startle Untersuchung in den letzten 25 Minuten des Versuchs unter voller Substanzwirkung statt. Neun Probanden beendeten beide Versuchstage sowohl mit der niedrigen als auch mit der hohen Dosis.

Für die niedrige Dosis wurde das Auftreten eines präpsychotischen Zustands erwartet, der zu einem Anstieg der PPI, aufgrund der hochregulierten Filtermechanismen führt. Ebenso wie im Tierexperiment wurde für die hohe Substanzdosis ein Zusammenbruch des Regulationsmechanismus angenommen, welcher zu einer Reduktion der Präpulsinhibition führt. Mit dieser hohen Substanzdosis und dem Zusammenbruch des Filtermechanismus wäre dann, vergleichbar mit Schizophreniepatienten, ein psychotischer Zustand erreicht. Weiterhin wurde eine dosisabhängige Abschwächung der attentiven Modulation der PPI erwartet.

Beide Substanzen führten dosisabhängig zu eindeutigen psychoseähnlichen, psychopathologischen Symptomen. Zusammenfassend ließen sich keine signifikanten Substanzeffekte auf die attentive Modulation der Präpulsinhibition nachweisen. Für S-Ketamin konnte ein signifikanter Anstieg der Präpulsinhibition sowohl für die niedrige als auch für die hohe Dosis festgestellt werden. S-Ketamin

führte darüber hinaus zu einer Verringerung der Startle-Amplitude. Unter DMT zeigten sich keine signifikanten Veränderungen auf die Modulation des Startlereflexes.

Vor dem Hintergrund des Modellpsychosekonzepts und vorausgegangener tierexperimenteller Studien ist dieses Ergebnis überraschend. Allerdings wird es durch zeitlich parallel laufende Studien anderer Forschergruppen unterstützt, die ebenfalls keine Reduktion der Präpulsinhibition in humanexperimentellen Studien mit Ketamin und Ayahuasca (enthält DMT) nachweisen konnten.

Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass es in Bezug auf die Modulation des Startlereflexes große Unterschiede zwischen dem künstlich induzierten Psychosemodell mit gesunden Probanden, dem tierexperimentellen Modell und den endogen bei der Schizophrenie auftretenden Psychosen gibt. Andere Untersuchungen mit besserer Vergleichbarkeit, wie zum Beispiel die Mismatch Negativität oder die räumliche Orientierung der Aufmerksamkeit sollten deshalb bei weiterführenden Studien angewandt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Abel, K.M., Allin, M.P., Hemsley, D.R., Geyer, M.A., 2003. Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology* 44, 729-737.
- Abi-Dargham, A., Moore, H., 2003. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 9, 404-416.
- Abi-Saab, W.M., D'Souza, D.C., Moghaddam, B., Krystal, J.H., 1998. The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2, 104-109.
- Acri, J.B., Morse, D.E., Popke, E.J., Grunberg, N.E., 1994. Nicotine increases sensory gating measured as inhibition of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 114, 369-374.
- Andreasen, N.C., 1984. Scale for the assessment of positive symptoms SAPS.
- Andreasen, N.C., 1989. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*, 49-58.

- Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., Flaum, M., 1999. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46, 908-920.
- Anthony, B.J., Graham, F.K., 1985. Blink reflex modification by selective attention: evidence for the modulation of 'automatic' processing. *Biol Psychol* 21, 43-59.
- Battaglia, M., Torgersen, S., 1996. Schizotypal disorder: at the crossroads of genetics and nosology. *Acta Psychiatr Scand* 94, 303-310.
- Bleuler, E., 1911. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke, Leipzig-Wien.
- Blumenthal, T.D., Gescheider, G.A., 1987. Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 24, 320-327.
- Blumenthal, T.D., 1997. Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology* 34, 446-450.
- Bolino, F., Manna, V., Di Cicco, L., Di Michele, V., Daneluzzo, E., Rossi, A., Casacchia, M., 1992. Startle reflex habituation in functional psychoses: a controlled study. *Neurosci Lett* 145, 126-128.
- Bolino, F., Di Michele, V., Di Cicco, L., Manna, V., Daneluzzo, E., Casacchia, M., 1994. Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36, 670-679.
- Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., Lang, P.J., 1990. Startle reflex modification: emotion or attention? *Psychophysiology* 27, 513-522.
- Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., Lang, P.J., 1993. Pictures as prepulse: attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology* 30, 541-545.
- Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I., Bali, L., 1978. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15, 339-343.
- Braff, D.L., Geyer, M.A., 1990. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47, 181-188.
- Braff, D.L., Grillon, C., Geyer, M.A., 1992. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49, 206-215.
- Braff, D.L., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., 1999. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156, 596-602.
- Braff, D.L., Geyer, M.A., Light, G.A., Sprock, J., Perry, W., Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., 2001. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 49, 171-178.
- Brody, S.A., Geyer, M.A., Large, C.H., 2003. Lamotrigine prevents ketamine but not amphetamine-induced deficits in prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 169, 240-246.
- Cadenhead, K.S., Geyer, M.A., Braff, D.L., 1993. Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150, 1862-1867.

- Cadenhead, K.S., Carasso, B.S., Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Braff, D.L., 1999. Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry* 45, 360-364.
- Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K.M., Diaz, M., Braff, D.L., 2000. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 157, 1660-1668.
- Caine, S.B., Geyer, M.A., Swerdlow, N.R., 1991. Carbachol infusion into the dentate gyrus disrupts sensorimotor gating of startle in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 105, 347-354.
- Carlsson, M., Carlsson, A., 1990. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 13, 272-276.
- Castellanos, F.X., Fine, E.J., Kaysen, D., Marsh, W.L., Rapoport, J.L., Hallett, M., 1996. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 39, 33-41.
- Davis, M., Gendelman, P.M., 1977. Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat. *J Comp Physiol Psychol* 91, 549-563.
- Davis, M., Gendelman, D.S., Tischler, M.D., Gendelman, P.M., 1982. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 2, 791-805.
- Dawson, M.E., Hazlett, E.A., Filion, D.L., Nuechterlein, K.H., Schell, A.M., 1993. Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol* 102, 633-641.
- Dawson, M.E., Schell, A.M., Hazlett, E.A., Nuechterlein, K.H., Filion, D.L., 2000. On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Res* 96, 187-197.
- Dittrich, A., 1998. The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2, 80-84.
- Duncan, E.J., Madonick, S.H., Parwani, A., Angrist, B., Rajan, R., Chakravorty, S., Efferen, T.R., Szilagyi, S., Stephanides, M., Chappell, P.B., Gonzenbach, S., Ko, G.N., Rotrosen, J.P., 2001. Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology* 25, 72-83.
- Dykman, B.M., Ison, J.R., 1979. Temporal integration of acoustic stimulation obtained in reflex inhibition in rats and humans. *J Comp Physiol Psychol* 93, 939-945.
- Filion, D.L., Dawson, M.E., Schell, A.M., 1993. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol* 35, 185-200.
- Filion, D.L., Dawson, M.E., Schell, A.M., 1998. The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biol Psychol* 47, 1-43.
- Fischer, R., Georgi, F., Weber, R., 1951. [Psychophysical correlations. VIII. Experimental tests in schizophrenia: lysergic acid diethylamide and mescaline.]. *Schweiz Med Wochenschr* 81, 817-819; contd.

- Flaten, M.A., Hugdahl, K., 1990. Effects of habituation and classical conditioning on reflex modification. *Int J Psychophysiol* 9, 129-137.
- Ford, J.M., Roth, W.T., Menon, V., Pfefferbaum, A., 1999. Failures of automatic and strategic processing in schizophrenia: comparisons of event-related brain potential and startle blink modification. *Schizophr Res* 37, 149-163.
- Freedman, B., Chapman, L.J., 1973. Early subjective experience in schizophrenic episodes. *J Abnorm Psychol* 82, 46-54.
- Gewirtz, J.C., Davis, M., 1995. Habituation of prepulse inhibition of the startle reflex using an auditory prepulse close to background noise. *Behav Neurosci* 109, 388-395.
- Geyer, M.A., Braff, D.L., 1982. Habituation of the Blink reflex in normals and schizophrenic patients. *Psychophysiology* 19, 1-6.
- Geyer, M.A., Braff, D.L., 1987. Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull* 13, 643-668.
- Geyer, M.A., Tapson, G.S., 1988. Habituation of tactile startle is altered by drugs acting on serotonin-2 receptors. *Neuropsychopharmacology* 1, 135-147.
- Geyer, M.A., Swerdlow, N.R., Mansbach, R.S., Braff, D.L., 1990. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull* 25, 485-498.
- Geyer, M.A., 1998. Behavioral studies of hallucinogenic drugs in animals: implications for schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2, 73-79.
- Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L., Swerdlow, N.R., 2001. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 117-154.
- Gogan, P., 1970. The startle and orienting reactions in man. A study of their characteristics and habituation. *Brain Res* 18, 117-135.
- Gottschalk, L.A., Haer, J.L., Bates, D.E., 1972. Effect of sensory overload on psychological state. Changes in social alienation-personal disorganization and cognitive-intellectual impairment. *Arch Gen Psychiatry* 27, 451-457.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Heekeren, K., Thelen, B., Lindenblatt, H., Kovar, K.A., Sass, H., Geyer, M.A., 1998. Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Behav Pharmacol* 9, 561-566.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Heekeren, K., Neukirch, A., Stoll, M., Stock, C., Obradovic, M., Kovar, K.A., 2005. Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 38, 301-311.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Heekeren, K., Neukirch, A., Stoll, M., Stock, C., Daumann, J., Obradovic, M., Kovar, K.A., 2006. Inhibition of return in the human 5HT_{2A} agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 31, 431-441.
- Gouzoulis, E., Hermle, L., Sass, H., 1994. [Psychedelic experiences at the onset of productive episodes of endogenous psychoses]. *Nervenarzt* 65, 198-201.

- Graham, F.K., 1975. Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12, 238-248.
- Griffin, J.P., Pearson, J.A., 1968. The effect of lesions of the frontal areas of the cerebral cortex on habituation of the flexor withdrawal response in the rat. *Brain Res* 8, 177-184.
- Grillon, C., Ameli, R., Charney, D.S., Krystal, J., Braff, D., 1992. Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 32, 939-943.
- Groves, P.M., Thompson, R.F., 1970. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev* 77, 419-450.
- Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Haznedar, M.M., Singer, M.B., Germans, M.K., Schnur, D.B., Jimenez, E.A., Buchsbaum, B.R., Troyer, B.T., 1998. Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology* 35, 186-198.
- Heekeren, K., Daumann, J., Geyer, M.A., Gouzoulis-Mayfrank, E., 2004a. Plasticity of the acoustic startle reflex in currently abstinent ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 173, 418-424.
- Heekeren, K., Meincke, U., Geyer, M.A., Gouzoulis-Mayfrank, E., 2004b. Attentional modulation of prepulse inhibition: a new startle paradigm. *Neuropsychobiology* 49, 88-93.
- Heekeren, K., Daumann, J., Neukirch, A., Stock, C., Kawohl, W., Norra, C., Waberski, T.D., Gouzoulis-Mayfrank, E., 2008, in Revision. Mismatch negativity generation in the human 5HT_{2A} agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Psychopharmacology*.
- Heimann, H., 1961. [Expressive phenomenology of model psychoses (psilocybin). Comparison with self-description and psychic deficiency of performance.]. *Psychiatr Neurol (Basel)* 141, 69-100.
- Hermle, L., Funfgeld, M., Oepen, G., Botsch, H., Borchardt, D., Gouzoulis, E., Fehrenbach, R.A., Spitzer, M., 1992. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry* 32, 976-991.
- Hoffman, D.C., Donovan, H., 1994. D1 and D2 dopamine receptor antagonists reverse prepulse inhibition deficits in an animal model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 115, 447-453.
- Hoffman, H.S., Wible, B.L., 1969. Temporal parameters in startle facilitation by steady background signals. *J Acoust Soc Am* 45, 7-12.
- Hutchison, K.E., Niaura, R., Swift, R., 2000. The effects of smoking high nicotine cigarettes on prepulse inhibition, startle latency, and subjective responses. *Psychopharmacology (Berl)* 150, 244-252.
- Ison, J.R., Reiter, L., Warren, M., 1979. Modulation of the acoustic startle reflex in humans in the absence of anticipatory changes in the middle ear reflex. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 5, 639-642.
- Johansson, C., Deveney, A.M., Reif, D., Jackson, D.M., 1999. The neuronal selective nitric oxide inhibitor AR-R 17477, blocks some effects of phencyclidine, while

- having no observable behavioural effects when given alone. *Pharmacol Toxicol* 84, 226-233.
- Karper, L.P., Grillon c, Abisaab D, 1995. The effect of ketamine on prepulse inhibition and attention. *Schizophr Res* 15, 180.
- Kedzior, K.K., Martin-Iverson, M.T., 2006. Chronic cannabis use is associated with attention-modulated reduction in prepulse inhibition of the startle reflex in healthy humans. *J Psychopharmacol* 20, 471-484.
- Kehne, J.H., McCloskey, T.C., Taylor, V.L., Black, C.K., FadayeI, G.M., Schmidt, C.J., 1992. Effects of the serotonin releasers 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 4-chloroamphetamine (PCA) and fenfluramine on acoustic and tactile startle reflexes in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 260, 78-89.
- Klosterkotter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E.M., Schultze-Lutter, F., 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 58, 158-164.
- Koch, M., Lingenhohl, K., Pilz, P.K., 1992. Loss of the acoustic startle response following neurotoxic lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons. *Neuroscience* 49, 617-625.
- Kraepelin, E., 1899. *Psychiatrie*.
- Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., Jr., Charney, D.S., 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51, 199-214.
- Lane, S.J., Ornitz, E.M., Guthrie, D., 1991. Modulatory influence of continuous tone, tone offset, and tone onset on the human acoustic startle response. *Psychophysiology* 28, 579-587.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., 1990. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev* 97, 377-395.
- Leaton, R.N., Cassella, J.V., Borszcz, G.S., 1985. Short-term and long-term habituation of the acoustic startle response in chronic decerebrate rats. *Behav Neurosci* 99, 901-912.
- Lipp, O.V., Krinitzky, S.P., 1998. The effect of repeated prepulse and reflex stimulus presentations on startle prepulse inhibition. *Biol Psychol* 47, 65-76.
- Ludewig, K., Ludewig, S., Seitz, A., Obrist, M., Geyer, M.A., Vollenweider, F.X., 2003. The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biol Psychol* 63, 311-323.
- Lüllmann, H., 1999. *Pharmakologie und Toxikologie*.
- Malin, J.P., Stolzel, R., Tritschler, J., 1980. [Habituation of the human orbicularis oculi reflex]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 11, 111-118.
- Mansbach, R.S., Geyer, M.A., Braff, D.L., 1988. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 94, 507-514.

- Mansbach, R.S., Geyer, M.A., 1989. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2, 299-308.
- Mansbach, R.S., Geyer, M.A., 1991. Parametric determinants in pre-stimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl)* 105, 162-168.
- Markou, A., Matthews, K., Overstreet, D.H., Koob, G.F., Geyer, M.A., 1994. Flinders resistant hypocholinergic rats exhibit startle sensitization and reduced startle thresholds. *Biol Psychiatry* 36, 680-688.
- Martinez, D.L., Geyer, M.A., 1997. Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 16, 246-255.
- McDowd, J.M., Filion, D.L., Harris, M.J., Braff, D.L., 1993. Sensory gating and inhibitory function in late-life schizophrenia. *Schizophr Bull* 19, 733-746.
- McGhie, A., Chapman, J., 1961. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 34, 103-116.
- McGlashan, T.H., Hoffman, R.E., 2000. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 57, 637-648.
- Meincke, U., Gouzoulis-Mayfrank, E., Sass, H., 2001. [The startle reflex in schizophrenia research]. *Nervenarzt* 72, 844-852.
- Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., Daly, D., 1997. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 17, 2921-2927.
- Oranje, B., Gispen-de Wied, C.C., Verbaten, M.N., Kahn, R.S., 2002. Modulating sensory gating in healthy volunteers: the effects of ketamine and haloperidol. *Biol Psychiatry* 52, 887-895.
- Ornitz, E.M., Guthrie, D., 1989. Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human. *Psychophysiology* 26, 166-173.
- Ornitz, E.M., Russell, A.T., Hanna, G.L., Gabikian, P., Gehricke, J.G., Song, D., Guthrie, D., 1999. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 45, 1455-1466.
- Parwani, A., Duncan, E.J., Bartlett, E., Madonick, S.H., Efferen, T.R., Rajan, R., Sanfilipo, M., Chappell, P.B., Chakravorty, S., Gonzenbach, S., Ko, G.N., Rotrosen, J.P., 2000. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47, 662-669.
- Penders, C.A., Delwaide, P.J., 1972. [Electrophysiological analysis of the blinking reflex in the normal human being and in clinical neurology]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 2, 354-361.
- Pich, E.M., Pagliusi, S.R., Tessari, M., Talabot-Ayer, D., Hooft van Huijsduijnen, R., Chiamulera, C., 1997. Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science* 275, 83-86.

- Pilz, P.K., Schnitzler, H.U., 1996. Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiol Learn Mem* 66, 67-79.
- Pontieri, F.E., Tanda, G., Orzi, F., Di Chiara, G., 1996. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 382, 255-257.
- Reavill, C., Taylor, S.G., Wood, M.D., Ashmeade, T., Austin, N.E., Avenell, K.Y., Boyfield, I., Branch, C.L., Cilia, J., Coldwell, M.C., Hadley, M.S., Hunter, A.J., Jeffrey, P., Jewitt, F., Johnson, C.N., Jones, D.N., Medhurst, A.D., Middlemiss, D.N., Nash, D.J., Riley, G.J., Routledge, C., Stemp, G., Thewlis, K.M., Trail, B., Vong, A.K., Hagan, J.J., 2000. Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D(3) receptor antagonist, SB-277011-A. *J Pharmacol Exp Ther* 294, 1154-1165.
- Reiter, L.A., Ison, J.R., 1977. Inhibition of the human eyeblink reflex: an evaluation of the sensitivity of the Wendt-Yerkes method for threshold detection. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 3, 325-336.
- Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Barbanoj, M.J., 2002. Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacology (Berl)* 165, 18-28.
- Rigdon, G.C., Weatherspoon, J.K., 1992. 5-Hydroxytryptamine 1a receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 263, 486-493.
- Rinkel, M., Hyde, R.W., Solomon, H.C., Hoagland, H., 1955. Experimental psychiatry. II. Clinical and physio-chemical observations in experimental psychosis. *Am J Psychiatry* 111, 881-895.
- Schell, A.M., Dawson, M.E., Hazlett, E.A., Filion, D.L., 1995. Attentional modulation of startle in psychosis-prone college students. *Psychophysiology* 32, 266-273.
- Schicatano, E.J., Blumenthal, T.D., 1995. The effects of different doses of caffeine on habituation of the human acoustic startle reflex. *Pharmacol Biochem Behav* 52, 231-236.
- Schultes, R.E., 1979. Evolution of the identification of the major South American narcotic plants. *J Psychedelic Drugs* 11, 119-134.
- Schwarzkopf, S.B., McCoy, L., Smith, D.A., Boutros, N.N., 1993. Test-retest reliability of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Biol Psychiatry* 34, 896-900.
- Simons, R.F., Zelson, M.F., 1985. Engaging visual stimuli and reflex blink modification. *Psychophysiology* 22, 44-49.
- Sipes, T.A., Geyer, M.A., 1994. Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropharmacology* 33, 441-448.
- Spitzer, M., Braun, U., Hermle, L., Maier, S., 1993a. Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: direct evidence from indirect semantic priming. *Biol Psychiatry* 34, 864-877.

- Spitzer, M., Braun, U., Maier, S., Hermle, L., Maher, B.A., 1993b. Indirect semantic priming in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 11, 71-80.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Uhlenhuth, E.H., Kellner, R., 1994. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 51, 98-108.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Berg, L.M., 1996. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry* 39, 784-795.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Geyer, M.A., Koob, G.F., 1986. Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle response in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 21, 23-33.
- Swerdlow, N.R., Keith, V.A., Braff, D.L., Geyer, M.A., 1991. Effects of spiperone, raclopride, SCH 23390 and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 256, 530-536.
- Swerdlow, N.R., Benbow, C.H., Zisook, S., Geyer, M.A., Braff, D.L., 1993. A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 33, 298-301.
- Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Taaib, N., Geyer, M.A., 1994a. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51, 139-154.
- Swerdlow, N.R., Zisook, D., Taaib, N., 1994b. Seroquel (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphine-treated rats: Similarities to clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 114, 675-678.
- Swerdlow, N.R., Paulsen, J., Braff, D.L., Butters, N., Geyer, M.A., Swenson, M.R., 1995. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58, 192-200.
- Swerdlow, N.R., Bakshi, V., Waikar, M., Taaib, N., Geyer, M.A., 1998. Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)* 140, 75-80.
- Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., 1998. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24, 285-301.
- Swerdlow, N.R., Martinez, Z.A., Hanlon, F.M., Platten, A., Farid, M., Auerbach, P., Braff, D.L., Geyer, M.A., 2000. Toward understanding the biology of a complex phenotype: rat strain and substrain differences in the sensorimotor gating-disruptive effects of dopamine agonists. *J Neurosci* 20, 4325-4336.
- Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Braff, D.L., 2001. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 194-215.
- Taiminen, T., Jaaskelainen, S., Ilonen, T., Meyer, H., Karlsson, H., Lauerma, H., Leinonen, K.M., Wallenius, E., Kaljonen, A., Salokangas, R.K., 2000. Habituation of the blink reflex in first-episode schizophrenia, psychotic depression and non-psychotic depression. *Schizophr Res* 44, 69-79.

- Tenn, C.C., Kapur, S., Fletcher, P.J., 2005. Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 180, 366-376.
- Timmann, D., Musso, C., Kolb, F.P., Rijntjes, M., Juptner, M., Muller, S.P., Diener, H.C., Weiller, C., 1998. Involvement of the human cerebellum during habituation of the acoustic startle response: a PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 771-773.
- van Berckel, B.N., Oranje, B., van Ree, J.M., Verbaten, M.N., Kahn, R.S., 1998. The effects of low dose ketamine on sensory gating, neuroendocrine secretion and behavior in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 137, 271-281.
- Venables, P.H., 1960. The effect of auditory and visual stimulation on the skin potential response of schizophrenics. *Brain* 83, 77-92.
- Vollenweider, F.X., 1998. Advances and pathophysiological models of hallucinogenic drug actions in humans: a preamble to schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2, 92-103.
- Vollenweider, F.X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M.F., Babler, A., Vogel, H., Hell, D., 1998. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9, 3897-3902.
- Vollenweider, F.X., Remensberger, S., Hell, D., Geyer, M.A., 1999. Opposite effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sensorimotor gating in rats versus healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)* 143, 365-372.
- Wan, F.J., Taaib, N., Swerdlow, N.R., 1996. Do D1/D2 interactions regulate prepulse inhibition in rats? *Neuropsychopharmacology* 14, 265-274.
- Weike, A.I., Bauer, U., Hamm, A.O., 2000. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 47, 61-70.
- Wilkins, D.E., Hallett, M., Wess, M.M., 1986. Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. A review. *Brain* 109 (Pt 3), 561-573.
- Wu, M.F., Krueger, J., Ison, J.R., Gerrard, R.L., 1984. Startle reflex inhibition in the rat: its persistence after extended repetition of the inhibitory stimulus. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 10, 221-228.
- Wynn, J.K., Dawson, M.E., Schell, A.M., 2000. Discrete and continuous prepulses have differential effects on startle prepulse inhibition and skin conductance orienting. *Psychophysiology* 37, 224-230.
- Zhang, J., Forkstam, C., Engel, J.A., Svensson, L., 2000. Role of dopamine in prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychopharmacology (Berl)* 149, 181-188.

8 Anhang

8.1 Beschreibung der Substanzen

8.1.1 S-Ketamin

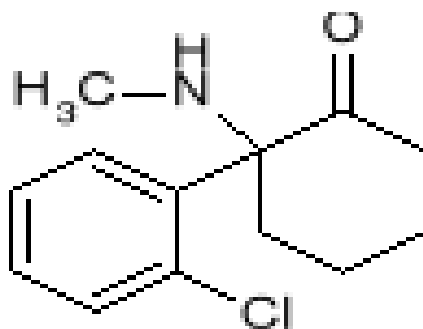


Abbildung 2 Strukturformel S-Ketamin; C₁₃H₁₆ClNO

Ketamin ist ein racematisches Cyclohexanonderivat, verwandt mit Phencyclidin (PCP) und dem Opioid Pethidin. Das wirksamere Enantiomer, das Eutomer, ist das S-Ketamin. Ketamin kann mit Hilfe einer 3-Schritt-Synthese aus o-Chlorbenzonitril und Cyclopentyl-MgBr mit Hilfe einer Grignard- Reaktion und einer Umsetzung mit Methylamin hergestellt werden.

Ketamin findet in der Anästhesie zu Narkosezwecken, bei der Schmerzbehandlung in der Notfallmedizin und zur Behandlung des therapieresistenten Status asthmaticus Anwendung. Charakteristisch ist die Erzeugung einer so genannten "dissoziativen Anästhesie". Darunter wird die Erzeugung von Schlaf und Schmerzfremheit unter weitgehender Erhaltung der Reflextätigkeit, insbesondere der Schutzreflexe, verstanden. Ketamin ist sowohl ein schlafferzeugendes Mittel als auch ein potentes Analgetikum. Wirkort und -mechanismen der vielfältigen Ketamineffekte sind noch nicht restlos geklärt. Der am meisten relevante Wirkort befindet sich am Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex. Die Aminosäure Glutamat ist ein wichtiger Neurotransmitter des Zentralnervensystems, wo sie einen Kalziumeinstrom bewirkt, der vielfältige intrazelluläre Prozesse induziert. Ketamin hat dort eine antagonistische Wirkung unter Verwendung der Phencyclidin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor. Ketamin beeinflusst das cholinerge System, in dem es die NMDA-Rezeptor-abhängige Acetylcholin-Freisetzung verhindert. Ketamin hemmt ebenfalls andere Glutamatrezeptoren, darüber hinaus zeigt es eine schwache agonistische

Wirkung an Opioidrezeptoren und Affinität zu GABA-Rezeptoren. Weiterhin wirkt es hemmend auf die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen, wie Noradrenalin und Dopamin, an der synaptischen Endplatte mit Verstärkung endogener, wie exogener Katecholamineffekte. Durch diese Effekte kommt es zu einer ausgeprägten Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems, z.B. erhöhtes Herzvolumen, gesteigerte Herzfrequenz, erhöhter Puls und erhöhter Venendruck, bzw. Arteriendruck. Durch Überstimulation des ZNS oder Induktion eines kataleptischen Stadiums wird eine Amnesie ausgelöst. Das thalamoneokortikale System wird gedämpft, das limbische System aktiviert. Ketamin wirkt auf das periphere Nervensystem sowohl inhibitorisch (durch Blockade des Membranstroms) als auch excitatorisch (durch Modifikation der Natriumkanal-Fraktion). Es hat nur geringe viscerale analgetische Effekte, dafür aber ausgeprägte somatische.

Ketamin hat vor allem psychotopie Nebenwirkungen (Halluzinationen), daneben wirkt Ketamin als einziges Narkotikum auch blutdruck- und pulssteigernd. Diese Nebenwirkung ist bei manchen Patienten erwünscht. Im Rahmen der Notfallmedizin ist es das einzige Medikament, mit dessen Einsatz kreislaufstabilisierende und narkotische Effekte kombiniert werden können.

In der Routineanästhesie wird Ketamin aufgrund der psychotropen Nebenwirkungen weitgehend abgelehnt. Die Kombination mit einem Benzodiazepin kann aber das Auftreten von Alpträumen und Halluzinationen in der Aufwachphase teilweise verhindern. Eine Reizabschirmung ist ebenfalls sinnvoll.

Aufgrund seiner dissoziativen, bewusstseinsverändernden Wirkung ist Ketamin in der Drogenszene auch als Partydroge bekannt (Szenename: K, Special K, Kitty). Seine Nebenwirkungen wie das „Ketaminloch“, insbesondere das relativ häufige Auftreten von so genannten Horrortrips (albtraumartige Szenen mit Nahtodes- Erlebnissen und Tunnelvisionen), schränken aber seine Beliebtheit ein. (Lüllmann, 1999)

8.1.2 DMT

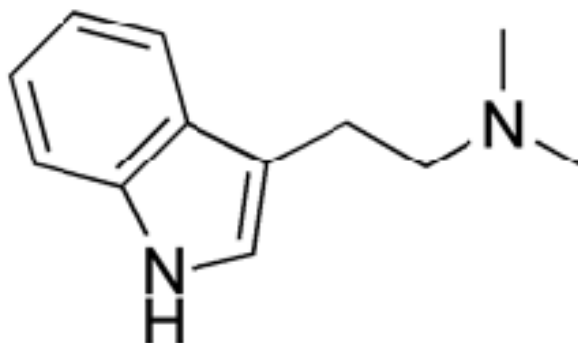


Abbildung 3 DMT Strukturformel; C₁₂H₁₆N₂

Dimethyltryptamin (DMT), aus der Stoffklasse der Tryptamine wurde erstmals 1931 von R.H.F. Manske synthetisch im Labor hergestellt. Erst in den 50er Jahren entdeckte man, dass es sich dabei um einen Naturstoff handelt, der in vielen Pflanzen vorkommt, wodurch DMT auch ein Alkaloid ist. DMT ist der Hauptwirkstoff von Ayahuasca, einem kultisch verwendeten Getränk indianischer Kulturen Südamerikas. Ayahuasca besteht aus einer DMT-Quelle (meist *Psychotria viridis*) sowie einer MAO-Hemmer Quelle (meist *Banisteriopsis caapi*, einer Lianenart), erst letztere ermöglicht die perorale Wirkung (s.u.). (Lüllmann, 1999)

DMT wirkt als Voll-Agonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Im Gegensatz zu typ-verwandten Halluzinogenen wie LSD, Psilocybin und Meskalin bildet DMT keine Toleranz aus. Es gilt als eines der stärksten Halluzinogene überhaupt mit äußerst kurz anhaltender Wirkung.

DMT in isolierter Form kann nur geraucht, geschnupft oder gespritzt werden. Die Wirkung setzt schon nach einigen Sekunden ein und dauert ca. 10 Minuten. Als Dosis werden 20 bis 100 mg angegeben.

Bei oraler Einnahme wird der Wirkstoff vom Enzymkomplex Monoaminoxidase (MAO) abgebaut bevor er die Blut- Hirn- Schranke passieren kann (*first-pass-effect*). Um dies zu verhindern kann DMT in Verbindung mit einem MAO- Hemmer eingenommen werden.

Konsumenten der Droge DMT berichten unter anderem vom Eintauchen in sehr bizzare Welten, die Trennung von Körper und Geist, Ich-Auflösung und ein Gefühl des Einsseins mit dem All. Häufig sind ebenfalls Nahtoderfahrungen. Halluzinogene

DMT-Dosen rufen in aller Regel starke Reaktionen hervor, so kann es auch zu traumatisierenden Angstzuständen kommen. Höhere Dosierungen führen teils zum Erleben anderer Wirklichkeitsdimensionen, die durchaus als real existent erfahren werden (Strassman et al., 1994). Es kommt zu einer Erhöhung von Blutdruck und Puls, vermehrtem Speichelfluß, Zittern und Unruhe. Die Pupillen weiten sich. Bei oraler Einnahme, kombiniert mit MAO-Hemmern, stellt sich meist starke Übelkeit bis hin zu Erbrechen ein, teils begleitet von Durchfällen.

Während bei Halluzinogenen wie LSD, Meskalin, Psilocybin eine hohe Toleranzbildung sowie Kreuztoleranz auftritt, erfolgt bei DMT keine Gewöhnung. DMT kann somit theoretisch bei gleichbleibender Wirkung mehrmals täglich eingenommen werden.

DMT ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz ein nicht verkehrsfähiges Rauschgift. Für DMT- haltige Pflanzen gibt es keine Gesetze (Lüllmann, 1999).

Danksagung

Hiermit möchte ich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung der Arbeit unterstützt haben:

Frau Univ.-Prof. Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank danke ich für die Überlassung des Themas und die allzeit gewährte Unterstützung.

Herrn Dr. med. Karsten Heekeren danke ich für die hervorragende Betreuung, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Herrn Univ.-Prof. Dr. rer.nat. K. Willmes-von Hinckeldey und Frau Univ.-Prof. Dr. med. B. Herpertz-Dahlmann möchte ich für das Interesse an der Arbeit und für die Erstellung des Gutachtens danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Carsten Stock und Anna Neukirch für die gute Zusammenarbeit während der Versuche und bei allen Probanden, ohne deren Teilnahme an der Studie diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann Holger, der mich mit Ruhe und Geduld durch das ganze Studium begleitet hat.

Vor allem bedanke ich mich bei meiner Mutter, die mich Zeit meines Lebens unterstützt und mir dieses Studium ermöglicht hat. Ihr ist diese Arbeit gewidmet.

Aufbewahrung der Daten

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei meiner Betreuerin, Frau Univ.-Prof. Dr. med. E. Gouzoulis-Mayfrank, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, des Universitätsklinikums Köln, hinterlegt sind.

Aachen, den 12.8.2008

Lebenslauf

Allgemeine Angaben

Name	Crysandt
Vorname	Martina Margrit
Geburtsname	Stoll
Geburtstag	04.12.1979
Geburtsort	Karlsruhe
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

Ärztliche Tätigkeit

seit 1.10.2006	Assistenzärztin Medizinische Klinik IV UK Aachen
----------------	--

Studium

04/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2005-03/2006	Praktisches Jahr; Wahlfach Gynäkologie (Schweiz)
03/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002	Ärztliche Vorprüfung
10/1999	Beginn des Studiums der Medizin an der RWTH Aachen

Schulbildung

1990- 1999	Gymnasium Korschenbroich Abschluss Abitur
------------	---

Aachen den 12.08.2008