

**Funktionelle Magnetresonanztomographie bei  
Ecstasykonsumenten: Kortikale Aktivierungsmuster  
bei einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften  
der  
Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaften  
der  
Universität Bielefeld

vorgelegt von  
Jörg Daumann

Aachen, April 2002

# Inhaltsverzeichnis

<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<b>1 THEORETISCHE GRUNDLAGEN</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Ecstasy – Der aktuelle Forschungsstand</b>	<b>10</b>
1.1.1 Begriffsbestimmung	10
1.1.2 Historische Grundlagen von MDMA	12
1.1.3 Anwendung von MDMA in der Psychotherapie	13
1.1.4 Illegale Verbreitung der Entaktogene	15
1.1.5 Psychotropes Wirkungsprofil	16
1.1.5 Motivationale Aspekte für den Ein- und Ausstieg bei Ecstasy	19
1.1.6 Gebrauchsmuster und Abhängigkeitspotential	20
1.1.7 Neurotoxizität von Ecstasy	21
1.1.7.1 Tierexperimentelle Untersuchungen	21
1.1.7.2 Relevanz der tierexperimentellen Daten für den Humanbereich	23
1.1.7.3 Direkte Hinweise auf eine Schädigung des zentralen serotonergen Systems bei Ecstasykonsumenten	24
1.1.7.3.1 5-HT und 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor	25
1.1.7.3.2 PET und SPECT mit serotonergen Liganden	25
1.1.7.3.3 Zerebrale Kernspintomographie (MR), MR-Spektroskopie, zerebraler Blutfluß und Glukosemetabolismus (SPECT und PET) und EEG-Aktivität	27
1.1.7.4 Mögliche funktionelle Auswirkungen einer Schädigung des zentralen serotonergen Systems bei Ecstasykonsumenten	29
1.1.7.4.1 Psychopathologische Auffälligkeiten	31
1.1.7.4.2 Schlafstörungen	33
1.1.7.4.3 Störungen der neuroendokrinen Sekretion	34
1.1.7.4.4 Zentrale Verarbeitung sensorischer Reize	36
1.1.7.4.5 Kognitive Einschränkungen	37
<b>1.2 Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses</b>	<b>41</b>
1.2.1 Historische Aspekte zum Arbeitsgedächtniskonzept	42
1.2.2 Das Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley	44
1.2.2.1 Die artikulatorische Schleife	45

1.2.2.2	Der visuell-räumliche Notizblock	47
1.2.2.3	Die zentrale Exekutive	48
1.2.3	Neuere Forschungsansätze zur funktionellen Trennung der einzelnen Subsysteme von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell	48
1.2.4	Funktionelle Bildgebungsstudien mit Arbeitsgedächtnisaufgaben	50
<b>2</b>	<b>NEUROPSYCHOLOGISCHE VORUNTERSUCHUNG</b>	<b>53</b>
<b>2.1</b>	<b>Stichprobe der Voruntersuchung</b>	<b>53</b>
<b>2.2</b>	<b>Verwendete Instrumente im Rahmen der kognitiven Testbatterie</b>	<b>56</b>
2.2.1	Aufmerksamkeitsleistungen	56
2.2.1.1	Erfassung der phasischen Alertnessreaktion	56
2.2.1.2	Erfassung der Reaktions-Selektionsleistung durch den Go/Nogo-Test	57
2.2.1.3	Geteilte Aufmerksamkeit	57
2.2.1.4	Visuelles Scanning	58
2.2.1.5	Überprüfung der Fähigkeit zur supramodalen Kontrolle durch den Test zum intermodalen Vergleich	59
2.2.2	Erfassung der kognitiven Interferenz	60
2.2.3	Lern- und Gedächtnisleistungen	60
2.2.3.1	Erfassung der visuell-räumlichen Gedächtnisspanne durch den Corsi-Block-Tapping-Test	60
2.2.3.2	Zahlennachsprechen	61
2.2.3.3	Verbales Gedächtnis	61
2.2.3.4	Visuelles figurales Gedächtnis (VIG)	62
2.2.4	Aspekte der allgemeinen Intelligenz	63
2.2.4.1	Logisches Schlußfolgern	63
2.2.4.2	Mosaik-Test	63
2.2.4.3	Wortflüssigkeit	64
2.2.4.4	Allgemeines Wissen	64
<b>2.3</b>	<b>Ergebnisse der Voruntersuchung</b>	<b>64</b>
2.3.1	Mittelwertvergleiche der einzelnen Tests	65
2.3.1.1	Aufmerksamkeitsleistungen	65
2.3.1.1.1	Phasische Alertnessreaktion	65
2.3.1.1.2	Go/Nogo-Test	67
2.3.1.1.3	Geteilte Aufmerksamkeit	67
2.3.1.1.4	Visuelles Scanning	68
2.3.1.1.5	Intermodaler Vergleich	70

2.3.1.2	Kognitive Interferenz	70
2.3.1.3	Lern- und Gedächtnisleistungen	71
2.3.1.3.1	Corsi-Block-Tapping-Test	72
2.3.1.3.2	Zahlennachsprechen	72
2.3.1.3.3	Verbales Gedächtnis	73
2.3.1.3.4	Visuelles Gedächtnis	74
2.3.1.4	Aspekte der allgemeinen Intelligenz	75
2.3.1.4.1	Logisches Schlußfolgern	75
2.3.1.4.2	Mosaik-Test	76
2.3.1.4.3	Wortflüssigkeit	76
2.3.1.4.4	Allgemeines Wissen	77
2.3.2	Zusammenhänge zwischen kognitiven Parametern und Ecstasykonsum	78
<b>2.4</b>	<b>Integrative Diskussion der Ergebnisse der Voruntersuchung</b>	<b>79</b>
<b>3</b>	<b>METHODIK DER FMRT-UNTERSUCHUNG</b>	<b>83</b>
<b>3.1</b>	<b>Stichprobe</b>	<b>83</b>
<b>3.2</b>	<b>Versuchsplan</b>	<b>87</b>
<b>3.3</b>	<b>Kognitives Paradigma im Blockdesign</b>	<b>89</b>
<b>3.4</b>	<b>Datenaquisition</b>	<b>92</b>
<b>3.5</b>	<b>Datenauswertung</b>	<b>94</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE DER FMRT-UNTERSUCHUNG</b>	<b>99</b>
<b>4.1</b>	<b>Auswertung der kognitiven Performanz bei den Arbeitsgedächtnisaufgaben</b>	<b>99</b>
<b>4.2</b>	<b>Auswertung der kortikalen Aktivierungsmuster während der Bearbeitung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben</b>	<b>100</b>
4.2.1	Kortikale Aktivierungsmuster und deren Gruppendifferenzen bei der verbalen 0-back-Aufgabe	101
4.2.2	Kortikale Aktivierungsmuster und deren Gruppendifferenzen bei der verbalen 1-back-Aufgabe	110
4.2.3	Kortikale Aktivierungsmuster und deren Gruppendifferenzen bei der verbalen 2-back-Aufgabe	122

---

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>136</b>
<b>5.1</b>	<b>Interpretation der Ergebnisse</b>	<b>136</b>
<b>5.2</b>	<b>Kritische Betrachtung</b>	<b>142</b>
<b>5.3</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion und Ausblick</b>	<b>146</b>
<b>6</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>151</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>177</b>
<b>7.1</b>	<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>177</b>
<b>7.2</b>	<b>Verzeichnis der Tabellen</b>	<b>180</b>
<b>7.3</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen</b>	<b>188</b>

## Einleitung

Seit Beginn der 90er Jahre verzeichnen Epidemiologen einen rapiden Anstieg des Konsums von Ecstasy, einer Droge, die zumeist aus verschiedenen Substanzen der Gruppe der Amphetamin- und Methamphetaminderivate zusammengesetzt ist. Der hauptsächliche Bestandteil ist das 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA), wobei die Konzentration dieses Wirkstoffs in den Tabletten in hohem Maß variiert (Eve and Rave, 1996). MDMA wurde bereits 1912 als Anorektikum zum ersten Mal synthetisiert, ist aber aufgrund der starken psychotropen Begleiteffekte nie auf den Markt gebracht worden. Bis Ende der 60er Jahre geriet die Substanz fast vollständig in Vergessenheit, tauchte dann jedoch als Bestandteil synthetischer Drogen in wenigen nordamerikanischen Metropolen wieder auf (Shulgin, 1990). Nach dem Verbot von MDMA im Jahr 1986 kamen weitere Methylendioxyamphetaminderivate auf den Markt, die mittlerweile ausnahmslos unter das Betäubungsmittelgesetz fallen (Kovar et al., 1990). Heute ist der illegale Konsum von Ecstasy auf das Engste mit der Techno- und Diskothekenszene verknüpft. Die charakteristischen, subjektiv angenehmen psychischen Effekte von Ecstasy sind dabei insbesondere emotionaler Natur. Unter Einfluß von MDMA berichten Probanden vornehmlich von einem starken Gefühl der Nähe zu anderen Menschen, Angstfreiheit, erhöhten Glücksgefühlen, gesteigerter Selbstakzeptanz und kommunikativer Offenheit. Amphetamin-ähnliche und halluzinogene Effekte gehören jedoch auch zum Spektrum der psychotropen Wirkungen von Ecstasy (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999).

Bereits im Jahr 1996 wurde im Raum München bei einer großen repräsentativen Stichprobe von 14- bis 24-jährigen Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine Konsumprävalenz von 4% bei Jungen und Männern sowie 2,3 % bei Mädchen und Frauen festgestellt, wobei in ca. jedem sechsten Fall die Kriterien eines manifesten Mißbrauchs oder gar einer Abhängigkeit erfüllt waren (Schuster und Wittchen, 1996). Eine neuere große epidemiologische Studie aus Schleswig-Holstein ergab, daß inzwischen bereits 5,1 % der 14-15jährigen SchülerInnen mindestens schon einmal Ecstasy probiert hatten. Die entsprechenden Prozentwerte stiegen für die 16-17jährigen auf 6,7 % und für die SchülerInnen, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten, auf 7,1 % (Speck und Reimers, 1999). Diese Zahlen zeugen von der hohen gesundheitspolitischen Relevanz des Ecstasykonsums bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland.

Mit der aktuell fortschreitenden Verbreitung dieser Modedroge mehren sich Kasuistiken, die auf akute beziehungsweise subakute Komplikationen nach Ecstasyeinnahme hinweisen. Derartige Fälle betreffen insbesondere internistische, neurologische und psychopathologische Parameter (Henry et al., 1992; McGuire et al., 1994; Thomasius, 1999; Theune et al.,

2000). Besonders alarmierend erscheinen aktuelle Befunde aus dem Humanbereich, die darauf hindeuten, daß chronischer Konsum zu einer anhaltenden Veränderung serotonerger Parameter im Zentralen Nervensystem führen kann (Ricaurte et al., 1990; McCann et al., 1994; Bolla et al., 1998; McCann et al., 1999b). Dafür wird der Umstand verantwortlich gemacht, daß Methamphetaminderivate massiv in das Gleichgewicht des Neurotransmitterhaushalts eingreifen. Der zentrale pharmakologische Akutmechanismus dieser Stoffklasse liegt dabei in der Ausschüttung und Wiederaufnahmehemmung der endogenen Transmitter Serotonin (5-HT), Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) in der Größenordnung 5-HT > DA > NA. Darüber hinaus wirken die Substanzen als direkte Agonisten an 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren (Ricaurte et al., 1992).

Vor diesem Hintergrund ist für die Kognitionspsychologie von Interesse, wie sich die Degeneration serotonerger Axonterminale und die daraus resultierende Verarmung des Hirngewebes an Serotonin auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei MDMA-Konsumenten auswirken. Das Wissen über potentielle kognitive Defizite bei zentraler serotonerger Dysfunktion ist im Vergleich zum Wissensstand bei noradrenerger bzw. cholinergischer Dysfunktion allerdings geringer (Muir et al., 1995). Forschungsarbeiten, die den Zusammenhang zwischen dem Botenstoff Serotonin und dem kognitiven Apparat beleuchten, kommen mehrheitlich zu dem Schluß, daß die Verbindung vor allem in der Modulation von Lern- und Gedächtnisfunktionen sowie einem impulsiven Lösungsverhalten zu sehen ist (Sirviö et al., 1994; Park et al., 1994; Marston et al., 1999). Insgesamt sind die Ergebnisse jedoch uneinheitlich, was nicht zuletzt in der Komplexität des serotonergen Transmittersystems und seiner Interaktion mit anderen Systemen begründet ist.

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von neuropsychologischen Untersuchungen mit Ecstasykonsumenten publiziert worden (Krystal et al., 1992; Bolla et al., 1998; Parrott und Lasky, 1998; Morgan, 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000). Dabei konnten die verschiedenen Forschergruppen mit der höchsten Konsistenz Auffälligkeiten in unterschiedlichen Lern- und Gedächtnisfunktionen bei den Konsumenten aufzeigen. In diesem Zusammenhang waren schlechtere Leistungen in einzelnen Untertests oftmals direkt mit einem stärkeren Ecstasykonsum assoziiert (Bolla et al., 1998; Klugman et al., 1999; McCann et al., 1999; Morgan, 1999; Semple et al., 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Reneman et al., 2000a; Verkes et al., 2001). Dieser Sachverhalt legt die Vermutung nahe, daß ein dosisabhängiger neurotoxischer Effekt für diese Defizite verantwortlich gemacht werden kann. Aufgrund methodologischer Schwierigkeiten, die im Rahmen von quasiexperimentellen Versuchsplänen mit Konsumenten nicht auszuschließen sind, müssen jedoch auch Alternativerklärungen in Betracht gezogen werden. Mögliche konfundierende Variablen sind hier unter anderem das polyvalente Konsummuster der meisten Konsumenten, das die alleinige Attribution von Defi-

ziten auf die Droge Ecstasy erschwert, das prämorbidene Leistungsniveau sowie die Möglichkeit unterschiedlicher motivationaler oder kognitiv-strategischer Voraussetzungen bei den Konsumenten.

Falls jedoch die beobachtbaren kognitiven Defizite durch eine vorliegende serotonerge Neurotoxizität induziert sind, stellt sich die Frage, ob und welche spezifische Hirnregionen dabei involviert sind. Um dies näher zu explorieren, wurden in der vorliegenden Arbeit die kortikalen Aktivierungsmuster von abstinenten Ecstasykonsumenten während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wurden elf starke mit elf moderaten Konsumenten und elf parallelisierten gesunden Kontrollprobanden in einem Querschnittsdesign verglichen. Die Bildung zweier Konsumentengruppen hatte zum Ziel, potentielle Auffälligkeiten mit dem Ausmaß des zurückliegenden Konsums in Verbindung zu bringen. Als Paradigma wurde eine Arbeitsgedächtnisaufgabe gewählt, da viele Forschergruppen in diesem Bereich schlechtere Leistungen bei Ecstasykonsumenten festgestellt hatten (Curran und Travill, 1997; Bolla et al., 1998; McCann et al., 1999; Semple et al., 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Parrott, 2000; Wareing et al., 2000). Außerdem konnte in einer Vielzahl von Bildgebungsstudien mit gesunden Normalprobanden ein konsistentes neuronales Netzwerk für Arbeitsgedächtnisaufgaben identifiziert werden (Übersicht in Cabeza und Nyberg, 2000). Dieses Netzwerk schließt hauptsächlich präfrontale und parietale und mit einer geringeren Ausprägung auch cinguläre, okzipitale und temporale Regionen ein. Angesichts der Tatsache, daß die im Tierexperiment festgestellten neurotoxischen Auswirkungen von MDMA sehr weiträumig in unterschiedlichen kortikalen Regionen lokalisiert sind, erschien es sinnvoll, ein Paradigma auszuwählen, das ebenfalls umfassende Aktivierungen hervorruft (Ricaurte et al., 1985; 1988; 1992; Schmidt et al., 1990; Battaglia et al., 1988; O'Hearn et al., 1988; Hatzidimitriou et al., 1999). Als Aufgabe diente ein n-back-Paradigma mit unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen. Dies war vorteilhaft, da die beobachtbaren kognitiven Auffälligkeiten häufig als subtil angesehen werden. So berichten Gamma et al. (2001) in einer ersten funktionellen Bildgebungsstudie ( $[H_2^{15}O]$ -PET) bei einer Aufmerksamkeitsaufgabe (Continuous Performance (AX-CPT)) keine schlechtere Performanz und keine veränderten kortikalen Aktivierungen bei Ecstasykonsumenten im Vergleich zu Kontrollprobanden.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen eines Forschungsprojektes zur Identifizierung von Indikatoren einer möglichen serotonergen Neurotoxizität bei MDMA-Konsumenten an der Psychiatrischen Klinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen. Dieses Forschungsvorhaben baute wiederum auf einem bereits abgeschlossenen Projekt auf, dessen neuropsychologische Ergebnisse ebenfalls in dieser Arbeit berichtet werden. Das Stichprobenkollektiv dieser Voruntersuchung bestand aus 28 Ecstasykonsumenten, die mit

einer Gruppe von Nicht-Konsumenten und einer Gruppe von Cannabiskonsumenten verglichen wurden. Für die Überprüfung möglicher kognitiver Veränderungen wurde eine umfassende Testbatterie aus standardisierten und normierten Testsystemen zusammengestellt, mit der die Teilbereiche Aufmerksamkeit, kognitive Interferenz, Lernen, Gedächtnis und allgemeine Intelligenz erfaßt wurden.

Im ersten Kapitel findet der Leser zunächst einen umfassenden theoretischen Hintergrund zum aktuellen Forschungsstand über die Modedroge Ecstasy. Neben Informationen über Geschichte, Verbreitung, Wirkungsweise und Gebrauchsmuster wird der Fokus dabei insbesondere auf die neurotoxischen Eigenschaften dieser Substanzklasse gelegt. Daran angeschlossen widmet sich der theoretische Teil dem Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses. Das zweite Kapitel stellt die neuropsychologische Voruntersuchung dar. Um die Struktur der beobachteten kognitiven Auffälligkeiten in diesem Stichprobenkollektiv zu erörtern, wird vor allem auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Tests sowie ihrer Ergebnisse Wert gelegt. Die Methodik der fMRT-Hauptuntersuchung wird im dritten Kapitel erläutert. Da dieses Verfahren im Bereich der Kognitionsforschung eine noch relativ junge Disziplin ist, sind einige allgemeine Hintergrundinformationen zur Datenaquisition und -auswertung integriert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die in erster Linie den Abbildungen und Tabellen zu entnehmen sind, liefert das vierte Kapitel. Die Darstellung folgt dabei dem Ablauf der Untersuchung. Abschließend findet eine zusammenfassende Diskussion der vorgestellten Befunde statt, die in einen Ausblick auf mögliche zukünftige Forschungsvorhaben mündet.

# 1 Theoretische Grundlagen

## 1.1 Ecstasy – Der aktuelle Forschungsstand

Das wissenschaftliche Interesse an der Modedroge Ecstasy hat in den letzten Jahren einen sprunghaften Anstieg erlebt. Dieser ist ablesbar an einer Vielzahl von neuen Artikeln, die sowohl in der Tagespresse als auch in Fachzeitschriften erschienen sind. Das vorliegende Kapitel gibt auf der Basis einer umfassenden Literaturanalyse einen Einblick in den aktuellen Forschungsstand zu diesem Themengebiet.

### 1.1.1 Begriffsbestimmung

Bei *Ecstasy* handelt es sich im Allgemeinen um eine Szenebezeichnung für Tabletten, die Wirkstoffe aus der Gruppe der Amphetaminderivate enthalten (Schuster und Wittchen, 1996). Derivate sind chemische Abkömmlinge der Grundstruktur eines Moleküls, in diesem Fall des Amphetaminmoleküls. Ecstasytabletten bestehen überwiegend aus dem Derivat 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA), gefolgt von 3,4-Methylenedioxyethylamphetamin (MDE) (Eve and Rave, 1996). Juristisch betrachtet zählen Amphetamine und seine Derivate ebenso wie Heroin und Kokain zu den sogenannten „harten Drogen“.

Im Gegensatz zu einer relativen Homogenität benutzter psychedelischer Substanzen (z. B. Lysergsäurediäthylamid (LSD)) verbirgt sich hinter der Bezeichnung Ecstasy eine außerordentliche Heterogenität von auf dem Markt unter dieser Bezeichnung verfügbaren Einzelsubstanzen. Die Tabletten haben unterschiedliche Farben, Maße, Gewichte, Prägungen und Bezeichnungen (vergleiche Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Typische Beispiele für Ecstasytabletten (Quelle: Bundeskriminalamt Wiesbaden, <http://www.meb.uni-bonn.de/giftzentrale/xtcuebs3.html>)

Wie umfangreiche Analysen bestätigen, lassen gleich oder ähnlich aussehende Tabletten nicht auf eine bestimmte Konzentration oder Zusammensetzung von Wirkstoffen schließen.

Die Variabilität der wirksamen Inhaltsstoffe ist verhältnismäßig hoch und variiert von Placebo, also keiner psychotrop wirksamen Menge, bis hin zu extrem hohen Einheiten der Amphetaminderivate.

Die hauptsächlichen Wirkstoffe, die in Ecstasytabletten zu finden sind, lassen sich folgendermaßen klassifizieren und kurz umschreiben:

- *MDMA (3,4-Methylendioxy-(N)-methamphetamin)* ist seiner Struktur nach ein Abkömmling des Methamphetamins. Es ist der hauptsächliche Wirkstoff in Ecstasytabletten und wird im weiteren noch Gegenstand genauerer Betrachtung sein.
- *MDE (3,4-Methylendioxy-(N)-ethylamphetamin)* zeigt bei abgeschwächter Intensität ein ähnliches Wirkungsspektrum wie MDMA. Der Konsument erlebt einen euphorischen Zustand mit gesteigertem Einfühlungsvermögen. Unter Umständen kann es zu einem raschen Stimmungswandel von Euphorie zu Depression kommen.
- *MDA (3,4-Methylendioxyamphetamin)* steht aus pharmakologischer Sicht sowohl dem Amphetamin als auch dem halluzinogen wirkenden LSD beziehungsweise Meskalin nahe. MDA wirkt stark dosisabhängig. Während niedrige Dosen hauptsächlich antriebssteigernd wirken, führen hohe Dosen meistens zu Halluzinationen mit stark verzerrter Wahrnehmung. Der von den Konsumenten erwünschte Effekt besteht in Stimmungsaufhellung, Entspannung und Bewußtseinserweiterung. Nach Einnahme berichten Konsumenten von einem gesteigerten Kommunikationsbedürfnis.
- *MBDB (N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamin)* wurde im Vergleich zu anderen Amphetaminderivaten erst relativ spät synthetisiert und wirkt ähnlich wie MDMA.
- *Amphetamin* ist ein vollsynthetisches Betäubungsmittel, das in seiner chemischen Grundstruktur den Neurotransmittern Adrenalin und Dopamin ähnlich ist. Die Wirkung des Amphetamins ist sowohl aufputschend als auch stimulierend und führt zu einer vorübergehenden Leistungssteigerung. Es stellen sich Gefühle von verstärkter Energie und Euphorie ein. Dabei kommt es zu Appetitlosigkeit und einer Herabsetzung des Schlafbedürfnisses. Als weitere psychische und physiologische Reaktionen können Halluzinationen, Unruhe, Hypertonie, Hyperthermie und ausgeprägte stereotypische Verhaltensmuster auftreten.

Neben den oben genannten Wirkstoffen, die den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes unterliegen, enthalten die Tabletten eine Reihe weiterer Inhaltsstoffe wie Koffein und

Schmerzmittel (Acetylsalicylsäure, Paracetamol). Als Tablettenfüllstoffe dienen unter anderem Stärke, Frucht- oder Traubenzucker.

### 1.1.2 Historische Grundlagen von MDMA

MDMA wurde ursprünglich 1912 auf der Suche nach neuen Anorektika in den Laboratorien der Pharmafirma Merck synthetisiert und patentiert, aber vermutlich wegen der starken psychotropen Effekte nie vermarktet (Shulgin, 1990).

Umfangreiche *toxikologische Studien* an verschiedenen Tierspezies einschließlich Primaten wurden in den 50er Jahren an der Universität von Michigan mit finanzieller Unterstützung der amerikanischen Armee durchgeführt, aber erst viel später publiziert (Hardmann et al., 1973). Dabei zeigte sich im allgemeinen eine relativ geringe unspezifische Toxizität von MDMA (Shulgin, 1990). Umfangreiche In-vitro-Studien und tierexperimentelle Diskriminationsstudien wurden in den 70er und 80er Jahren von der Gruppe um den Chemiker Nichols an der Purdue-Universität durchgeführt (Anderson et al., 1978; Glennon et al., 1982; Nichols, 1986). Diese Arbeiten führten zu dem Schluß, daß MDMA und MBDB sich in ihren Wirkungen von den chemisch verwandten Amphetaminen und Halluzinogenen unterscheiden und demnach Repräsentanten einer neuen Stoffklasse sein könnten, den *Entaktogenen* (Nichols, 1986).

Diesen auf griechische und lateinische Wurzeln zurückgehenden Begriff übersetzt man am besten mit dem „Ermöglichen einer Berührung des eigenen Inneren“. Der Begriff spielt auf einen Rauscheffekt an, den einige amerikanische Psychotherapeuten bereits seit Ende der 60er Jahre in sogenannten *psycholytischen Psychotherapien* als Hilfsmittel zu nutzen wußten (siehe auch Kapitel 1.3) (Greer und Tolbert, 1986; 1990). Sie stellten bei ihren Patienten, die unter MDMA-Einfluß gesetzt wurden, einen verbesserten Zugang zu den eigenen Gefühlen und Konflikten fest. Fundierte Untersuchungen über Therapieerfolge und Langzeiteffekte wurden jedoch nicht durchgeführt. Als MDMA im Jahre 1985 in die Liste der nicht verkehrsfähigen Betäubungsmittel aufgenommen wurde, wurde diesem Zweig der Psychotherapie in den USA ein Ende gesetzt.

Die ersten Berichte über den Nachweis von MDMA in Straßendrogen stammen aus den späten 60er Jahren (Beck, 1990). Zunächst blieb der Konsum auf wenige Zentren in den USA beschränkt. Zwischen 1975 und 1985 weitete sich der Bekanntheitsgrad von Ecstasy über die Ballungszentren hinaus flächendeckend aus. Zu Beginn der 80er Jahre galt Ecstasy als Droge höherer sozialer Schichten und wurde nicht bei Großveranstaltungen, sondern vornehmlich in einem überschaubaren Freundeskreis konsumiert.

Am 11. Februar 1986 wurde MDMA von der UNO-Betäubungsmittelkommission in die „Tabelle 1 des Abkommens über psychotrope Stoffe“ eingereiht. Begründet wurde dieser Schritt erstens mit den neurotoxischen Eigenschaften (siehe Kapitel 1.1.7), zweitens mit der Strukturanalogie zu bereits gesetzlich kontrollierten Amphetaminderivaten und drittens mit dem Fehlen notwendiger klinischer Daten. In Deutschland wurde MDMA am 1. August 1986 in die „Anlage 1 des Betäubungsmittelgesetzes (BtmG)“ aufgenommen. Es dauerte nicht lange, bis auf dem illegalen Markt als Ersatzstoff das *MDE* erschien. MDE ist im Vergleich zu MDMA eine Designerdroge im klassischen Sinn (Kovar et al., 1990). Ursprünglich wurde MDE in Untergrundlaboratorien durch eine geringfügige Abwandlung der illegalen Droge MDMA mit dem Ziel synthetisiert, das Betäubungsmittelgesetz zu umgehen und zudem eine Droge auf den Markt zu bringen, die im Wirkungsprofil von der ursprünglichen Substanz für den Konsumenten nicht unterscheidbar ist. Seit dem 28. Januar 1991 gehört MDE ebenfalls zu den illegalen Drogen. MBDB wurde am 1. Januar 1996 in das Betäubungsmittelgesetz aufgenommen.

Heute ist in Westeuropa der Ecstasykonsum eng mit der sogenannten Techno- und Diskothekenszene verknüpft. Seit den frühen 90er Jahren wächst die Zahl Jugendlicher und junger Erwachsener, die auf mitunter tagelang andauernden Veranstaltungen zusammenkommen, um unter dem Einfluß synthetischer Drogen zu tanzen.

### 1.1.3 Anwendung von MDMA in der Psychotherapie

In den 50er und 60er Jahren wurden in vielen europäischen und nordamerikanischen Zentren psycholytische und psychedelische Therapien durchgeführt. Dabei wurden Halluzinogene als Hilfsmittel im zumeist tiefenpsychologisch orientierten psychotherapeutischen Prozeß bei behandlungsresistenten Störungen angewendet (Benz, 1989). Das Prinzip der meistens wiederholt mit niedrigen Dosen durchgeführten *psycholytischen Therapie* lag, in Analogie zu der Traumanalyse, in der Lockerung von Abwehr und der symbolhaften Visualisierung abgewehrten Konfliktmaterials (Leuner, 1981; 1987). Das Prinzip der oft nur einmalig mit einer hohen Dosis durchgeführten *psychedelischen Therapie* bestand hingegen in der zu erwartenden Transformierung der Persönlichkeit nach dem überwältigenden Gipfelerlebnis (Grof, 1983). Nach der Drogenwelle und den weltweiten staatlichen Restriktionen kam es Ende der 60er Jahre zum Erliegen dieser Therapierichtung.

Eine Ausnahme bildete MDMA. Eine kleine Gruppe von Psychotherapeuten im Westen der USA wendete die bis Mitte der 80er Jahre gesetzlich nicht erfaßte Substanz im Rahmen psycholytischer Therapien an (Greer und Tolbert, 1986; 1990). MDMA wurde in diesem

Rahmen als Substanz mit einzigartigen, komplexen psychotropen Effekten wie Glücksgefühlen, friedlicher Selbstakzeptanz, verbesserter Introspektionsfähigkeit und Empathie sowie Minderung kommunikativer Hemmungen und Ängste beschrieben. Diese erwünschten Auswirkungen treten bei weitgehendem Fehlen halluzinogener Effekte und stets erhaltener Selbstkontrolle auf. Die positiven Effekte seien bei der Überwindung starker Abwehr und der in der Psychotherapie erforderlichen Konfrontation mit angstbesetzten Inhalten hilfreich. Auf Fachtagungen wurde ausgesprochen positiv über diese Therapien in kasuistischer Form berichtet (Widmer, 1989).

In der Schweiz gründete 1985 eine Gruppe tiefenpsychologisch orientierter Psychotherapeuten die *Schweizerische Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie (SÄPT)*. Fünf Mitglieder der SÄPT erhielten von 1988 bis Ende 1993 Ausnahmegenehmigungen für psycholytische Therapien mit LSD und MDMA vom Bundesamt für Gesundheitswesen (Styk, 1994). Die Dauer der Psychotherapie betrug im Durchschnitt drei Jahre. In dieser Zeit fanden durchschnittlich 70 psychotherapeutische Sitzungen als Einzel- oder Gruppengespräche und darin eingebettet zusätzlich sieben psycholytische Sitzungen statt. 45 % der Patienten hatten psychotherapeutische Vorerfahrungen. Bei der Aufnahme zur psycholytischen Therapie litten 66,9 % der Patienten an manifesten körperlichen beziehungsweise psychischen Symptomen. Einen Überblick über die Störungsbilder der Patientengruppe liefert Tabelle 1.

**Tabelle 1.** Hauptdiagnosen bei der Patientengruppe der SÄPT nach ICD-10 (n=121) (Nach: Gasser, 1996)

Hauptdiagnosen	Häufigkeit
Organische Störungen	0 %
Sucht	1,7 %
Psychosen	1,7 %
Affektive Störungen	24,8 %
Angst-, Zwangs-, Konversions- und Anpassungsstörungen	25,6 %
Eßstörungen	6,6 %
Sexuelle Deviation	1,7 %
Persönlichkeitsstörungen	38,0 %

Eine katamnestiche Untersuchung, die im Durchschnitt zwei Jahre betrug, ergab, daß 91 % von 121 erfaßten Patienten ihren Zustand als „leicht“ (26 %) bis „gut gebessert“ (65 %) beschrieben (Gasser, 1996). Die Patienten berichteten nach der Therapie über keine länger andauernden nachteiligen Erfahrungen. Es kam auch während der Therapie in keinem Fall

zu psychiatrischer Hospitalisation, zu psychotischer Dekompensation oder zu Suizid. Ob die Ausnahmegewilligungen für die Durchführung psycholytischer Therapien erneut erteilt werden, ist unsicher (Styk, 1994), da die Mitglieder der SÄPT versäumt hatten, ihre Therapiefälle von Anfang an wissenschaftlich begleiten zu lassen.

#### 1.1.4 Illegale Verbreitung der Entaktogene

Gesicherte Daten über das genaue Ausmaß der illegalen Verbreitung der Entaktogene sind spärlich, mehren sich jedoch seit den letzten Jahren. Eine von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (1994) durchgeführte Wiederholungsbefragung hat ergeben, daß der Bekanntheitsgrad von Ecstasy unter den 14- bis 25-Jährigen im Zeitraum von 1990 bis 1993 in der Bundesrepublik Deutschland deutlich zugenommen hat. Die Probierbereitschaft stieg in diesem Zeitraum von 2 % auf 5 %.

In einer Untersuchung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (1996), in die das Land Bayern wie auch bundesweite Befragungen einbezogen wurden, gaben 3,2 % der 14- bis 25-Jährigen an, mindestens einmal in ihrem Leben Ecstasy ausprobiert zu haben. Dies sind dreimal mehr Konsumenten als noch 1990. Vier von fünf Konsumenten kommen aus städtischen Ballungsgebieten. Berücksichtigt man zusätzlich Erkenntnisse des Bundeskriminalamtes, so erhärtet sich die Vermutung, daß der Konsum von MDMA permanent zunimmt. Die sichergestellte Anzahl von Ecstasytabletten stieg 1993 im Vergleich zum Vorjahr um 119 %. 1994 stieg diese Zahl noch einmal um mehr als 200 % (von 774.818 auf 2.382.626) (Bundeskriminalamt, 1995). Weiterhin ist die Anzahl der erstaußälligen Ecstasykonsumenten im ersten Halbjahr 1996 gegenüber dem ersten Halbjahr 1995 um 64,8 % gestiegen (Bundeskriminalamt, 1996). Den bis heute permanenten Anstieg des Ecstasykonsums bestätigen Schuster und Mitarbeiter (1998).

Eine neuere große epidemiologische Studie aus Schleswig-Holstein ergab, daß inzwischen bereits unter den 14- bis 15jährigen SchülerInnen 5,1 % mindestens schon einmal Ecstasy probiert hatten. Die entsprechenden Prozentwerte stiegen für die 16- bis 17-Jährigen auf 6,7 % und für die älteren Schüler auf 7,1 % (Speck und Reimers, 1999).

Ferner ist zu beobachten, daß bei den erstaußälligen Konsumenten sogenannter „harter Drogen“ der Anteil an Opiatabhängigen deutlich zurückgeht, nämlich von 73 % im Jahre 1992 auf 59 % im Jahre 1994. Die Anzahl der Todesfälle in Zusammenhang mit Heroin ist ebenfalls rückläufig. Gleichzeitig stieg der Prozentsatz sogenannter „Partydrogen“ (Kokain, Ecstasy, Amphetamin und LSD) in dieser Gruppe von 32 % auf 51 % an (Bundeskriminal-

amt, 1995). In der Zusammenschau aller Daten lassen sich grundlegende Veränderungen in der deutschen Drogenszene vermuten. Während der Konsum von betäubenden Drogen eher rückläufig ist, werden Ecstasy und andere „Partydrogen“ immer häufiger konsumiert. Diese Verschiebungen könnten auf eine Trendwende hindeuten wie sie beispielsweise in England seit einiger Zeit beobachtet wird (Parker, 1993). Die Konsumenten beschränken sich im wesentlichen auf die Gruppe der 15- bis 25-jährigen (Rabes, 1995).

Ergebnisse aus dem europäischen und außereuropäischen Ausland weisen ähnliche Tendenzen auf. In Schüleruntersuchungen, die in England durchgeführt wurden, variiert die Lebenszeitprävalenz für den Gebrauch von MDMA zwischen 3 % und 6 %. Daß der Bekanntheitsgrad von MDMA diese Zahlen noch bei weitem übertrifft, bestätigt eine Wiederholungsbefragung englischer 14- bis 25-jähriger Schüler in den Jahren 1989 und 1994 (Wright und Pearl, 1995). 1989 gaben 4 % der Schüler an, Ecstasy zu kennen; 1994 waren dies bereits 43 %. Der Bekanntheitsgrad von Opiaten ging zeitgleich deutlich zurück. In einer nordamerikanischen repräsentativen Schülerumfrage (12. Klasse, 15000 Teilnehmer) wurde die Lebenszeitprävalenz für den MDMA-Gebrauch mit 0,6 % berechnet (Kaminer, 1994). Deutlich höher aber sind die Angaben von Studierenden. An einer US-amerikanischen Universität gaben bereits 1987 39 % der Studierenden an, mindestens einmal im Leben MDMA konsumiert zu haben (Peroutka, 1987). In einer nordamerikanischen Kleinstadt stieg zwischen 1986 und 1990 der Anteil jener Studierenden, die MDMA mindestens einmal probiert hatten, von 16 % auf 24 %.

Aus Kohortenstudien ziehen Schuster und Mitarbeiter (1998) weiterhin den Schluß, daß die Prävalenz des Ecstasykonsums weiter ansteigt, was durch aktuelle Arbeiten aus dem Ausland bestätigt wird (Ramsey und Spiller, 1997; Abraham et al., 1998; Tasker et al., 1999; Johnston, 2000).

### 1.1.5 Psychotropes Wirkungsprofil

Die psychotropen Wirkungen von MDMA setzen in der Regel 20 bis 60 Minuten nach der Einnahme von gewöhnlich 75 bis 150 mg Reinsubstanz ein (Greer und Tolbert, 1986). Das Wirkungsmaximum wird in der darauffolgenden Stunde erreicht. Nach weiteren zwei Stunden klingen die psychotropen Effekte langsam ab.

Unter MDMA-Einfluß entwickeln sich bei den Konsumenten neben einer allgemeinen Stimulierung und Euphorisierung intensive Gefühle von Nähe zu anderen Menschen. Verbunden ist dieses subjektive Erleben mit einer erhöhten Kommunikationsbereitschaft und mit gesteig-

gerten Kontaktbedürfnissen. Die Unterscheidungsfähigkeit zwischen der eigenen Person und der Umwelt, zwischen Selbst und Nichtselbst, ist herabgesetzt, geht meist aber nicht völlig verloren. Einige Konsumenten berichten über ekstatisch-mystische Verschmelzungserlebnisse. In vielen Fällen gehen diese Veränderungen im interpersonalen Erleben mit der Steigerung des Selbstwertgefühls einher. Außerdem beschreiben die Konsumenten eine Zunahme der Introspektionsfähigkeit, vor allem im Setting der psycholytischen Therapie (Adams und Metzner, 1988; Greer und Tolbert, 1990; Wolfson, 1986).

Die Ergebnisse einer systematischen anonymen Befragung von 100 MDMA-erfahrenen Studenten an zwei amerikanischen Universitäten, die mindestens einmal in ihrem Leben Ecstasy probiert haben, sind in Tabelle 2 zusammengefaßt (Peroutka et al., 1988).

**Tabelle 2.** Ergebnisse einer anonymen Befragung über subjektive Akuteffekte nach MDMA-Konsum (n=100) (nach: Peroutka et al., 1988)

Subjektive Akuteffekte	Bejaht von
Gefühl der Nähe zu anderen Menschen	90 %
Erhöhte Reaktionsbereitschaft und Vigilanz	50 %
Leuchten visueller Objekte	42 %
Konzentrationsstörungen	38 %
Parästhesien	35 %
Schlafstörungen	33 %
Optische Wahrnehmungsstörungen (Verzerrungen, Illusionen)	20 %
Verschwommensehen	20 %

Reine Amphetamine führen im Vergleich mit MDMA zu einer stärkeren Aktivierung und Leistungssteigerung. Demgegenüber sind die Effekte der Amphetamine auf das interpersonale Erleben und auf die Introspektion vergleichsweise unbedeutend. Die einsichtsfördernde Potenz in intrapsychische Strukturen wird bei MDMA und Halluzinogenen ähnlich bewertet. Halluzinatorische Effekte fehlen beim MDMA-Rausch weitgehend. Die Selbstkontrolle bleibt hierbei erhalten. Wahrnehmungsveränderungen wie verschwommenes Blickfeld, Nachbilder oder erhöhte Geräuschempfindlichkeit sind aber recht häufig.

Eine eindrucksvolle Beschreibung eines durch Ecstasy induzierten Rausches findet sich bei Möller und Mitarbeitern (1996). Der Konsument schildert seine erste Erfahrung mit MDMA folgendermaßen:

„Mein Hirn schien sich allmählich zu öffnen, ich spürte wie die ganze Energie vom Kopf durch den Körper in die Beine strömte und sich dann in den Armen und Fingern sammelte. Ich bekam panische Angst, fror, und plötzlich lief mir eiskalter Schweiß von der Stirn. Ich hörte auf zu tanzen, weil ich dachte, daß mein Kreislauf zusammenbricht. Ich suchte Halt an der Wand, ein Freund legte mir den Arm um die Schulter und sagte: „Das geht vorüber“, dann gab er mir zu trinken. Ich beruhigte mich langsam. Wenig später gab es plötzlich eine Explosion in meinem Kopf, als würde sich ein Vakuum hinter der Stirn mit Leben füllen. Ich fühlte mich an den Energiestrom der Musik und der Lichtquellen angeschlossen, sie durchströmten meinen ganzen Körper, der sich jetzt innerlich wohlig und warm anfühlte. Innerhalb kürzester Zeit verlor ich die Schwere in den Armen und malte zum Rhythmus der Musik pantomimische Figuren mit meinen Händen, als würde ich auf einem Piano spielen. Ich formte meine Hände, als würde ich einen Ball zwischen meinen Händen halten - so fing ich die Energieströme ein. Mein Körper bewegte sich automatisch, die Klänge erreichten mich wie ein Glockenspiel in der sensiblen Nische meines Hirns. Im Kopf öffnete sich die Schleuse einer hinteren Kammer, deren Türen im Zustand der Nüchternheit verschlossen scheinen.“ (Möller et al., 1996, S. 328)

Gouzoulis und Mitarbeiter (1992; 1993) beziehungsweise Gouzoulis-Mayfrank und Mitarbeiter (1994; 1996) weisen darauf hin, daß die psychotropen Effekte interindividuell stark variieren. In einer Studie an 14 freiwilligen Probanden, die keine Drogen konsumierten, wurden die psychischen und neurobiologischen Wirkungen von MDE untersucht. Johnson und Hanson (1987) berichten, daß die psychischen Effekte von MDE von denen des MDMA praktisch nicht zu unterscheiden sind. Auf der anderen Seite konnten bei MDE im Gegensatz zu MDMA keine langfristigen neurotoxischen Effekte bei Tierexperimenten nachgewiesen werden. Bei allen Probanden setzte die Wirkung sehr plötzlich und intensiv nach unterschiedlich langer Zeit ein. Die ersten Minuten nach Wirkungseintritt waren von *somatischen Sensationen* wie vertieftem Atmen und Verschwommensehen begleitet und führten bei einigen Probanden für kurze Zeit zu Irritationen und Ängstlichkeit. Bald darauf war eine starke subjektive Entspannung, innere Ruhe, Angstfreiheit und Zufriedenheit charakteristisch. Die subjektive innere Ruhe kontrastierte auffällig zu der gleichzeitig objektiv bestehenden, amphetaminähnlichen Stimulierung. Diese vegetativen Begleiterscheinungen wurden von den Probanden kaum realisiert. Darüber hinaus kam es in einem Fall zu einem psychotischen Verlauf mit Halluzinationen und paranoiden Vorstellungen (Gouzoulis et al., 1993). Das als *entaktogen* beschriebene Wirkungsprofil wurde nur bei wenigen Probanden beobachtet, die dem Eindruck nach durch vorbestehendes Wissen um die Substanzen eine entsprechende Erwartungshaltung hatten. Gouzoulis und Mitarbeiter (1992) folgern, daß die entaktogene Wirkung lediglich ein Pol des Wirkungsspektrums der Entaktogene darstellt, der sich möglicherweise

in therapeutischen Settings und bei entsprechender Vorbereitung und Erwartungshaltung intensivieren läßt.

Zu den subakuten psychotropen Effekten des MDMA, die die Akutphase überdauern und selten länger als 24 Stunden anhalten, gehören überwiegend unerwünschte Begleiterscheinungen des Rausches, wie Tabelle 3 verdeutlicht (Liester et al., 1992; Peroutka et al., 1988).

**Tabelle 3.** Ergebnisse einer anonymen Befragung über Effekte am Tag nach MDMA-Konsum (n=100) (nach: Peroutka et al., 1988)

Effekte am Tag nach der Einnahme	Bejaht von
Schläfrigkeit	36 %
Muskelkater, Müdigkeit	32 %
Gefühl der Nähe zu anderen Menschen	22 %
Depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen	21 %
Verkrampfung der Kiefermuskulatur	21 %
Kopfschmerzen	17 %
Mundtrockenheit	14 %
Unruhe, Ängstlichkeit, Irritabilität	12 %

Als pathologisch besonders gravierend gelten depressive Verstimmungen und Angstzustände, die mit Abklingen des Rausches einsetzen. Ferner werden als Nebenwirkungen des MDMA-Konsums eine Abnahme des Schlafbedürfnisses, Appetitverlust, Gereiztheit, Konzentrationsstörungen, Verschlossenheit, Erschöpfungszustände, Sprechstörungen, herabgesetzte Libido, Rastlosigkeit und Gedächtnisstörungen genannt (Greer und Tolbert, 1986).

### 1.1.5 Motivationale Aspekte für den Ein- und Ausstieg bei Ecstasy

Motivationale Aspekte, die den Konsum von Ecstasy begleiten, sind bisher nur wenig untersucht worden. Aus den bisher gewonnenen Daten lassen sich lediglich Aussagen über die von den Konsumenten angegebenen Motive machen (Schuster und Wittchen, 1996). Insgesamt zeigt sich ein eher heterogenes Bild. Die Autoren zeigen insbesondere, daß sich die *ursprüngliche Motivation* von der *aktuellen Motivation* deutlich unterscheidet. An erster Stelle der ursprünglichen Motivation (Doppelnennungen waren möglich) steht das Neugierverhalten (61 %), gefolgt von dem Wunsch nach Sensation („etwas Aufregendes erleben“) (41 %) sowie der Erwartung auf ein besonderes Ereignis („ein tolles Glücksgefühl erleben“) (36 %) und

einer Flucht aus dem alltäglichen Einerlei („den Alltag vergessen“) (33 %). Häufig wird auch Gruppen- beziehungsweise Leistungsdruck („weil andere auch“ beziehungsweise „um nicht abzuschlaffen“) genannt.

Bei der Motivation, die zum Erstkonsum anregt, steht die veränderte Wahrnehmung, insbesondere in akustischer Hinsicht, an erster Stelle („das bessere Erleben von Musik“) (39 %), gefolgt von einem „tollen Glücksgefühl“ und „einem guten Feeling“. Deutlich reduziert sich im Vergleich zur Ursprungsmotivation der Aspekt des Sensation Seeking (von 43 % auf 12 %) und des Gruppen- (von 29 % auf 10 %) bzw. Leistungsdrucks (von 30 % auf 14 %). Schuster und Wittchen (1996) folgern aus diesen Ergebnissen, daß es in Zusammenhang mit der Motivationsverschiebung nach dem Erstkonsum zu einer Ausbildung von polytoxikomanen Verhaltensmustern kommt. Der primäre Effekt der Entaktogene reicht nicht mehr aus und es werden verstärkt zusätzlich Halluzinogene und Amphetamine konsumiert.

Fast ein Drittel aller Personen, die jemals Ecstasy konsumiert haben, gaben in der Studie von Schuster und Wittchen (1996) an, den Konsum eingestellt zu haben. Hauptmotivation hierfür ist die Angst, weniger leistungsfähig zu werden oder gar Leistungsprobleme zu bekommen (74,5 %). An zweiter und dritter Stelle folgen Angst um Gesundheit (61,5 %) sowie die Aussage „hat nichts gebracht“. Weitere Nennungen, die in den Bereich Angst fallen, sind Suchtgefahr, Verbot der Eltern und Bestrafung. Angesichts des relativ hohen Preises für den Konsumenten von 20,- bis zu 40,- DM pro Tablette ist es verwunderlich, daß Geldprobleme als Ausstiegsmotivation selten genannt werden. Nur 4,1 % der „Ecstasyuser“ gaben an, nicht mehr ohne weiteres mit dem Konsum aufhören zu können. 53,3 % der Stichprobe waren sicher („bestimmt“) und 6 % waren sich noch unklar darüber („vielleicht“), ob sie jederzeit ihren Konsum zu beenden in der Lage wären.

### 1.1.6 Gebrauchsmuster und Abhängigkeitspotential

Die meisten der regelmäßigen Konsumenten halten die Häufigkeit der Anwendung von MDMA und Einzeldosierungen über große Zeitabschnitte konstant (Peroutka et al., 1988). Typisch sind zyklische Benutzungsmuster; beispielsweise beschränken viele Konsumenten die Einnahme auf das Wochenende. Durch dieses Einnahmemuster kann einer schnellen Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen und der ebenfalls raschen Toleranzentwicklung entgegengesteuert werden. Auf der anderen Seite weisen einige Konsumenten extreme Steigerungen in Anwendungshäufigkeit und Dosierung auf (Beck, 1990). In solchen Fällen nehmen die unerwünschten Nebenwirkungen zu, und die Konsumenten werden von der Substanz psychisch abhängig. Eine *körperliche Abhängigkeit* entwickelt sich nach bisheri-

gem Kenntnisstand nicht. Schuster und Mitarbeiter (1998) kommen zu dem Schluß, daß etwa jeder fünfte Konsument ein Mißbrauchs- beziehungsweise Abhängigkeitsprofil entsprechend den Kriterien des DSM-IV (Saß et al., 1996) aufweist. Dies wird als deutlicher Hinweis auf das Suchtpotential von Ecstasy gewertet.

**Tabelle 4.** Gebrauch anderer Substanzen bei Ecstasykonsumenten (n=3.021) (nach: Schuster et al., 1998)

Substanz	Konsumiert von
Cannabis (Haschisch, Marihuana)	97,4 %
Opiate (Heroin, Opium, Methadon, Morphinum)	26,2 %
Kokaine (Kokain, Kokablätter, Crack)	58,9 %
Halluzinogene (LSD, Meskalin, Psilocybin, DMT)	46,0 %
Amphetamine	48,2 %

Erfahrungsberichte und Fallstudien aus dem deutschen wie auch angloamerikanischen Sprachraum haben gezeigt, daß viele Konsumenten zu polytoxikomanen Verhaltensmustern neigen (z. B. Schifano und Magni, 1994). Ecstasy wird dabei meist mit Amphetaminen, Halluzinogenen, Kokain und vor allem Cannabis kombiniert (Schuster et al., 1998). Wie bereits erwähnt ist der parallele Gebrauch von zentral dämpfenden Substanzen wie z. B. Opiaten oder Benzodiazepinen selten. Tabelle 4 gibt den Gebrauch weiterer Substanzen inklusive deren Häufigkeitsverteilungen bei Ecstasykonsumenten wieder.

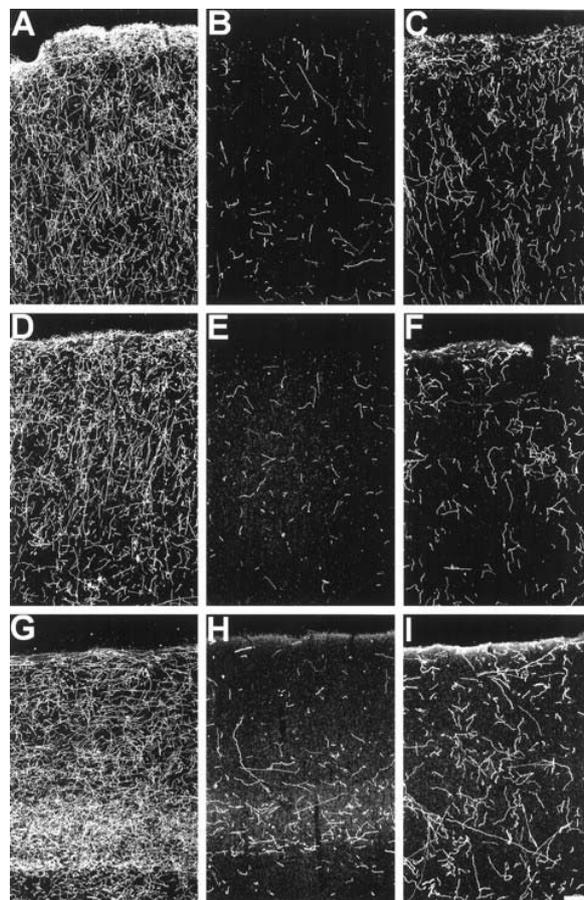
### 1.1.7 Neurotoxizität von Ecstasy

MDMA galt lange Zeit als harmlos, bis sich Hinweise auf toxische Schädigungen serotonerger Neurone häuften. Ergänzt wurden diese Forschungsberichte durch Kasuistiken in der Literatur über verschiedenartige, drogeninduzierte internistische, neurologische und psychopathologische Komplikationen (z. B. Wodarz und Böning, 1993).

#### **1.1.7.1 TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN**

Tierexperimentelle Untersuchungen bei Mäusen, Ratten und Primaten ergaben seit 1985 mehrfach Hinweise, daß MDA gefolgt von MDMA in hohen Dosen und nach wiederholten Gaben anhaltende Veränderungen serotonerger Systeme im ZNS hervorrufen können: Es kommt zu einer Verarmung des Hirngewebes an Serotonin (5-HT), seinem Hauptmetaboliten 5-HIAA und

der mit Paroxetin markierten Serotonintransporter (reuptake sites), zu einer Konzentrationsabnahme von 5-HIAA im Liquor und zur Aktivitätsminderung des Schrittmacherenzym der Serotoninsynthese Tryptophanhydroxylase im Hirngewebe (Ricaurte et al., 1992; 2000). Histologische Untersuchungen zeigten, daß diese langfristigen Veränderungen nach MDA- und MDMA-Gaben durch eine Degeneration und Zerstörung serotonerger Axonterminale im gesamten Gehirn zu erklären sind. Die Befunde einer stärkeren Empfindlichkeit des Primatenhirns im Vergleich zum Rattenhirn dürften für den Humanbereich äußerst relevant sein. Bei Untersuchungen nach einem Zeitraum von 12 Monaten nach den MDMA-Gaben fand sich im Rattenhirn eine weitgehende Regeneration der geschädigten Axonterminale (Battaglia et al., 1988). Im Primatenhirn scheint jedoch die Regeneration nur partiell zu sein: 18 Monate und bei neueren Studien sogar noch sieben Jahre nach der MDMA-Exposition ließen sich noch deutliche strukturelle Veränderungen nachweisen (vergleiche Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Verändertes serotonerges Innervationsmuster im mit MDMA behandelten Affenhirn. Darstellung serotonerger Axone in sagittaler Schnittführung im frontalen, parietalen und primär-visuellen Kortex eines Kontrollaffen (A, D und G), eines Affen, der zwei Wochen zuvor mit MDMA behandelt wurde (B, E und H) und eines Affen, der sieben Jahre zuvor behandelt wurde (C, F und I) (aus Hatzidimitriou et al., 1999)

In kortikalen Hirnarealen waren die regenerativen Vorgänge überwiegend schwach ausgeprägt (Hyporegeneration), während in subkortikalen Strukturen teilweise abnorme überschießende und aberrierende Reinnervationsmuster (Hyperregeneration) festgestellt wurden (Ricaurte et al., 1992; Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999). Unlängst konnten bei MDMA-vorbehandelten Primaten auch in vivo mittels der Positronenemissionstomographie (PET) und des Serotonintransporterliganden [ $^{11}\text{C}$ ] (+)McN5652 langfristige Dichteveränderungen der Serotonintransporter demonstriert werden (Scheffel et al., 1998). Diese stehen in Einklang mit den von Ricaurte et al. (1992) und Fischer et al. (1995) beschriebenen neuropathologischen Veränderungen.

Zusammenfassend gelten die langfristigen neurotoxischen Effekte von MDMA im Tierexperiment als gesichert. Der neurotoxische Mechanismus ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Als Erklärung für die neurotoxischen Schäden werden gegenwärtig von den meisten Autoren sekundäre oxidative Prozesse durch MDMA-Metaboliten mit einer vermehrten Bildung freier Radikale favorisiert (Seiden and Sabol, 1996; Colado et al., 1997; Sprague et al., 1998; Aguirre et al., 1999). Dabei scheint neben der Freisetzung von Serotonin auch die akute Freisetzung von Dopamin aus der Präsynapse eine kritische Rolle bei dem neurotoxischen Prozeß zu spielen (Sprague et al., 1998). Eine hohe Umgebungs- und Körpertemperatur verstärkt das neurotoxische Potential von MDMA; umgekehrt konnte in vielen Studien gezeigt werden, daß eine künstliche Herabsetzung der Körpertemperatur die neurotoxischen Effekte von MDMA wesentlich reduzieren oder vollständig blockieren kann (z. B. Sprague et al., 1998).

#### **1.1.7.2 RELEVANZ DER TIEREXPERIMENTELLEN DATEN FÜR DEN HUMANBEREICH**

Nach einmaliger Verabreichung hoher MDMA-Dosen wurden im Tierversuch dramatische Veränderungen serotonerger Parameter im Hirngewebe über Tage bis zwei Wochen nachgewiesen. Nach wiederholter Verabreichung von MDMA innerhalb weniger Tage wurden über Monate und Jahre persistierende, eindeutig neurotoxische Schäden nachgewiesen (Green et al., 1995; Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999). Die niedrigste MDMA-Dosis, bei der im Primatenhirn solche langfristigen neurotoxischen Schäden nachgewiesen wurden, liegt bei 5mg/kg s.c., 2x täglich über 4 Tage, d. h. insgesamt 40mg/kg (Ricaurte et al., 1992; Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999). Im Vergleich hierzu nehmen die meisten Ecstasykonsumenten am Wochenende eine bis zwei Tabletten mit durchschnittlich 60 - 120 mg MDMA oder Analogon ein und konsumieren während der Woche nicht (Tossmann, 1997; Schuster und Wittchen, 1996; Speck und Reimers, 1999). Somit liegen die tierexperimentellen Dosen deutlich höher als die Mengen, die der durchschnittliche Konsument üblicherweise zu sich nimmt.

Dennoch wäre es vorstellbar, daß die kumulativ eingenommenen Dosen bei chronischem Konsum ähnliche neurotoxische Veränderungen beim Menschen hervorrufen könnten wie die höheren, innerhalb eines kurzen Zeitraumes im Tierexperiment verabreichten Dosen. Darüber hinaus muß bedacht werden, daß es eine Untergruppe von starken Konsumenten gibt, deren Dosen durchaus mit den tierexperimentellen Dosen vergleichbar sind. Aus mehreren Arbeiten geht hervor, daß etwa 20% der Ecstasykonsumenten eine süchtige Entwicklung durchlaufen, wobei sie mehrmals in der Woche bis fast täglich und bis zu 10 oder gar 20 Tabletten pro Abend konsumieren (Tossmann, 1997; Flüsmeier und Rakete, 1999; Theune et al., 2000). Schließlich könnten der in der Regel bestehende Mischkonsum sowie die weiteren typischen Begleitumstände des Ecstasykonsums eine Potenzierung der neurotoxischen Effekte von Ecstasy mit sich bringen. Ecstasy ist sehr eng mit der Tanzszene verknüpft und wird überwiegend während Großpartyveranstaltungen in überfüllten, überhitzten Räumen bei exzessiver körperlicher Belastung durch stundenlanges Tanzen und teilweise bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr konsumiert. Somit geschieht der Konsum typischerweise bei hohen Körper- und Umgebungstemperaturen, Faktoren, die im Tierexperiment zu einer deutlichen Steigerung der Neurotoxizität durch MDMA und ähnlichen Substanzen führten (Seiden und Sabol, 1996; Colado et al., 1998).

Aufgrund dieser Überlegungen erscheint es durchaus möglich, daß die tierexperimentellen Daten relevant für den Humanbereich sind und daß sich Ecstasykonsumenten in Abhängigkeit vom Ausmaß ihres Konsums der Gefahr einer neurotoxischen Hirnschädigung aussetzen.

### **1.1.7.3      *DIREKTE HINWEISE AUF EINE SCHÄDIGUNG DES ZENTRALEN SEROTONERGEN SYSTEMS BEI ECSTASYKONSUMENTEN***

Bei einem neurotoxischen Schaden einer großen Anzahl von serotonergen Axonterminalen wäre im Hirngewebe von Konsumenten eine verminderte Serotoninkonzentration zu erwarten. Da diese im menschlichen Gehirn nicht in-vivo bestimmt werden kann, bietet sich alternativ bzw. als Approximation die Bestimmung der Konzentration von Serotonin (5-HT) und seinem Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor an. Diese Werte lassen Rückschlüsse auf die Konzentration von Serotonin im Hirngewebe zu, ermöglichen aber keine Differenzierung hinsichtlich verschiedener Hirnareale. Darüber hinaus ist, bedingt durch die technischen Fortschritte der letzten Jahre, die in vivo-Untersuchung verschiedener Rezeptoren und Bindungsstellen im Hirngewebe mittels der nuklearmedizinischen Methoden der Positronenemissionstomographie (PET) und Singlephotonenemissionstomographie (SPECT) und geeigneter Liganden möglich. U.a. kann der Serotonin-Transporter (Reuptake-Stelle) markiert werden, der derzeit als der am meisten geeignete Marker für eine präsynaptische serotonerge Schädigung

gung gilt und dessen Dichte im Gewebe bei den Tierexperimenten nach MDMA-Exposition reduziert ist. Schließlich wäre bei einer ausgeprägten neurotoxischen Schädigung denkbar, daß bereits konventionelle anatomische und funktionelle Bildgebungsmethoden (CT, MR, MR-Spektroskopie, FDG- und  $H_2^{15}O$ -PET) und die Elektroenzephalographie auffällige Befunde und somit Hinweise auf mögliche hirnatrophische Prozesse, eine sekundäre Gliaproliferation, eine Herabsetzung der metabolischen Hirnaktivität und des zerebralen Blutflusses oder Veränderungen der EEG-Aktivität ergeben könnten.

#### 1.1.7.3.1 5-HT UND 5-HIAA-KONZENTRATIONEN IM LIQUOR

Bei einer frühen Studie mit einer kleinen Konsumentenzahl (n=5) wurde eine normale Konzentration von Serotonin (5-HT) und seinem Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor von Ecstasykonsumenten berichtet (Peroutka et al., 1987). Inzwischen konnten jedoch bei einer Reihe von Untersuchungen aus der Gruppe um G. Ricaurte und U. McCann in Baltimore mit größeren Stichproben (n=22 bis n=33) verminderte Liquorkonzentrationen von 5-HT und/oder 5-HIAA bei Ecstasykonsumenten im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen werden (Ricaurte et al., 1990; McCann et al., 1994; Bolla et al., 1998; McCann et al., 1999b). Allerdings korrelierte nur bei einer dieser Studien die Liquorkonzentration von 5-HIAA mit dem Ausmaß des früheren Ecstasykonsums (Bolla et al., 1998). Das Fehlen einer entsprechenden Assoziation bei den anderen Studien läßt grundsätzlich auch die Interpretation zu, daß ein relativ niedriger serotonerger Tonus dem Ecstasykonsum vorausgehen könnte.

#### 1.1.7.3.2 PET UND SPECT MIT SEROTONERGEN LIGANDEN

Mittels PET und des Serotonintransporter-Liganden [ $^{11}C$ ] (+)McN5652 konnte bei 14 Ecstasykonsumenten in vivo eine verminderte Dichte der Serotonintransporter global sowie in den meisten untersuchten kortikalen und subkortikalen Hirnregionen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe demonstriert werden (McCann et al., 1998a). Die Konsumenten dieser Studie waren über mindestens drei Wochen, durchschnittlich jedoch über 19 Wochen vor der PET-Untersuchung abstinent gewesen: Eine niedrigere [ $^{11}C$ ] (+)McN5652-Bindung war mit einer höheren Kumulativdosis (Gesamtkonsum über die Lebensspanne) von Ecstasy assoziiert, und es fand sich kein Zusammenhang zwischen Abstinenzdauer und [ $^{11}C$ ] (+)McN5652-Bindung. Bei einer weiteren Untersuchung mittels SPECT und des Liganden  $\beta$ -CIT wurde bei zehn Ecstasykonsumenten ebenfalls eine verminderte Dichte der Serotonintransporter in ausschließlich kortikalen Hirnregionen demonstriert (Semple et al., 1999). Bei dieser Studie waren die Konsumenten über nur eine bis vier Wochen vor der SPECT-Untersuchung abstinent

gewesen, und es wurde ein Zusammenhang zwischen längerer Abstinenzdauer und stärkerer  $\beta$ -CIT-Bindung, aber kein Zusammenhang zwischen Kumulativdosis von Ecstasy und  $\beta$ -CIT-Bindung festgestellt. Aus diesem Grund diskutierten die Autoren der SPECT-Studie ihre Ergebnisse im Sinne einer möglicherweise vorübergehenden Besetzung der Bindungsstelle oder Down-Regulation und nicht unbedingt im Sinne einer strukturellen neurotoxischen Schädigung (Semple et al., 1999). Sowohl die PET- als auch die SPECT-Studie wurden wegen schwerwiegender methodischer Probleme kritisiert: So berichtete die Gruppe um M. Laruelle an der Columbia University, daß eine spezifische Bindung von [ $^{11}\text{C}$ ] (+)McN5652 überwiegend in subkortikalen Regionen, aber nicht im Neocortex nachweisbar sei (Parsey et al., 2000). In ähnlicher Weise zeigte eine Reihe von Studien, daß eine spezifische Bindung von  $\beta$ -CIT am Serotonintransporter im Hirnstamm und im Thalamus, aber nicht in der Hirnrinde nachgewiesen werden kann (Heinz und Jones, 2000). Somit ist die Frage nach der Validität sowohl der PET-, als auch der SPECT-Studie mit den Ecstasykonsumenten derzeit noch offen.

Im Tierversuch führte die Verabreichung von MDMA durch die hohe synaptische Serotoninkonzentration zu einer vorübergehenden, bis zu einem Monat andauernden Down-Regulation postsynaptischer 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren; im Gegensatz hierzu kommt es nach ausgedehnter präsynaptischer Schädigung serotonerger Neurone mit resultierender Serotonindepletion kompensatorisch zu einer Up-Regulation postsynaptischer Serotoninrezeptoren (Heal et al., 1985; Scheffel et al., 1992). Bei zwei SPECT-Studien mit zehn aktuellen Ecstasykonsumenten (Abstinenzzeit eine bis maximal acht Wochen), fünf längerfristig abstinenten Ecstasykonsumenten (Abstinenzzeit mindestens zwei Monate) und zehn Kontrollprobanden wurde eine verminderte kortikale Bindung des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorliganden [ $^{123}\text{I}$ ]-R91150 bei den aktuellen und eine verstärkte Bindung bei den früheren Ecstasykonsumenten berichtet (Reneman et al., 2000a; b). Die Autoren interpretierten diese Befunde im Sinne der tierexperimentell beschriebenen, vorübergehenden Rezeptor-Down-Regulation nach Serotoninfreisetzung und einer Rezeptor-Up-Regulation durch den neurotoxisch bedingten, präsynaptischen Serotoninmangel. Allerdings fand sich kein Zusammenhang zwischen Ausmaß des früheren Konsums und Ligandenbindung, so daß auch hier, insbesondere angesichts der sehr kleinen Stichprobengrößen, zusätzliche Studien zur weiteren Klärung erforderlich wären.

### 1.1.7.3.3 ZEREBRALE KERNSPINTOMOGRAPHIE (MR), MR-SPEKTROSKOPIE, ZEREBRALER BLUTFLUß UND GLUKOSEMETABOLISMUS (SPECT UND PET) UND EEG-AKTIVITÄT

Eine konventionelle MR-Studie ergab keine Hinweise auf ischämische Läsionen oder deutliche Hirnatrophien bei 21 Ecstasykonsumenten mit teilweise sehr starkem bzw. viele Jahre andauerndem Konsum (Chang et al., 2000). Allerdings wies die Konsumentengruppe tendentiell weitere Liquorräume als die Kontrollgruppe auf. Darüber hinaus war eine längere Dauer des Konsums (über 10 Jahre) mit einem geringeren globalen Hirnvolumen und einem höherem prozentualen Liquoranteil assoziiert. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise auf atrophische Hirnprozesse bei einer Untergruppe von Ecstasykonsumenten mit sehr starkem bzw. chronischem Konsum hindeuten. Bei den gleichen Konsumenten- und Kontrollgruppen wurden in-vivo mittels MR-Spektroskopie die Konzentrationen des neuronalen Markers N-Acetylaspartat (NAA) und des Gliamarkers Myoinositol (MI) an zwei ausgewählten kortikalen Arealen und einer Marklagerregion gemessen (Chang et al., 1999); dabei fand sich bei den Ecstasykonsumenten lediglich im parietalen Marklager eine Zunahme der MI-Konzentration bei regelrechter NAA-Konzentration. Weiterhin war ein stärkeres Ausmaß des früheren Konsums mit höheren MI-Konzentrationen in allen drei Regionen assoziiert, weswegen die Befunde als Hinweis auf eine vermehrte Gliaproliferation in der Folge einer neurotoxischen Hirnschädigung durch Ecstasy interpretiert wurden (Chang et al., 1999). Allerdings zeigte diese Untersuchung keine Veränderungen der Konzentration des neuronalen Markers NAA, so daß die Relevanz dieser Ergebnisse unsicher erscheint.

Eine SPECT-Studie mit  $^{133}\text{Xe}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$  sowie eine PET-Studie mit  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  ergaben keine Unterschiede im globalen oder regionalen Blutfluß zwischen Ecstasykonsumenten und Kontrollgruppen (Chang et al., 2000; Gamma et al., 1999). Eine FDG-PET-Studie mit sieben Ecstasykonsumenten und sieben onkologischen Patienten als Kontrollgruppe zeigte eine geringere metabolische Aktivität im Hippocampus und eine tendentiell höhere metabolische Aktivität in Brodman Areal (BA) 10 bei den Ecstasykonsumenten, aber keine signifikanten Gruppenunterschiede im Cingulum, in BA 11, in den Basalganglien und der Amygdala und keine Zusammenhänge zwischen Ausmaß des Konsums und FDG-Aufnahme (Obrocki et al., 1999). Bei einer FDG-PET-Studie von der gleichen Arbeitsgruppe mit 93 Ecstasykonsumenten und 27 hirngesunden onkologischen Patienten bestätigte sich die höhere metabolische Aktivität in BA 10 der linken Hemisphäre bei den Ecstasykonsumenten, und es fand sich diesmal eine geringere metabolische Aktivität in den Basalganglien und den Amygdalakernen, aber keine Gruppenunterschiede im Hippocampus (Buchert et al., 2000). Bei dieser Untersuchung waren keine Unterschiede zwischen starken und moderaten Konsumenten nachweisbar, und die

einzigste Region, deren metabolische Aktivität mit der kumulativen Ecstasydosis positiv korrelierte, war BA 10, die bei der Konsumentengruppe insgesamt einen stärkeren Metabolismus zeigte. Die metabolische Aktivität in den subkortikalen Regionen zeigte hingegen keine Zusammenhänge zum Ausmaß des früheren Ecstasykonsums. Diese Befunde könnten dahingehend interpretiert werden, daß die Aktivitätsminderung im ZNS bereits relativ früh nach Beginn des Ecstasykonsums aufgrund einer neurotoxischen Hirnschädigung einsetzt. In diesem Fall wäre aber die Steigerung der metabolischen Aktivität in der BA 10 schwer zu erklären. Alternativ wäre es auch denkbar, daß die geringere metabolische Aktivität bei den Konsumenten dieser Studie keine Folge des Konsums darstellte, sondern mit anderen Unterschieden zwischen den zwei Gruppen, u.a. Unterschiede in der PET-Methodik sowie Unterschiede im psychischen Befinden während der Untersuchung zusammenhing. Auch hier sind weitere Studien mit geeigneteren Kontrollgruppen und einheitlicher PET-Methodik bei Ziel- und Kontrollgruppe erforderlich.

Im Unterschied zu den nuklearmedizinischen Methoden, die Blutfluß und Glukosemetabolismus als indirekte Parameter der Hirnaktivität mit guter räumlicher Auflösung erfassen, bildet die Elektroenzephalographie (EEG) direkt die elektrische Hirnaktivität ab. Bei einer groß angelegten Studie mit 106 polyvalenten Drogenkonsumenten mit Ecstasykonsum und 52 Kontrollprobanden wurde ein Routine-EEG durchgeführt und die Powerspektren wurden quantitativ mittels Fast Fourier Transformation erfaßt (Buck et al., 2000). Bei Fehlen klarer Gruppenunterschiede korrelierte die  $\beta$ -Bandaktivität positiv mit dem Ausmaß des Ecstasykonsums, aber auch mit dem Ausmaß des Konsums anderer Drogen. Bei einer 128-Kanal-EEG-Studie an 23 Ecstasykonsumenten korrelierte ebenfalls die schnelle  $\alpha$ - und  $\beta$ -Bandaktivität positiv und die langsame  $\delta$ -Bandaktivität negativ mit dem Ausmaß des Ecstasykonsums (Dafters et al., 1999). Mit Bezug auf neuere Studien, die eine Zunahme schneller und eine Abnahme langsamer EEG-Frequenzen bei physiologischen Alterungsprozessen und bei frühen Stadien der HIV-Enzephalopathie zeigen, wurde dieser Befund von den Autoren als Hinweis auf eine herabgesetzte kortikale Aktivität durch die neurotoxischen Effekte von Ecstasy interpretiert. Darüber hinaus war bei dieser Studie ein starkes Ausmaß des Ecstasykonsums mit einer geringeren Kohärenz der Hirnaktivität zwischen temporalen und okzipitalen Elektrodenpositionen jeder Hemisphäre in allen Frequenzbändern assoziiert (Dafters et al., 1999). Die Kohärenz bildet die zeitliche Koppelung der Hirnaktivität zwischen verschiedenen Hirnregionen ab und gilt als Maß für die funktionelle Konnektivität neuronaler Netzwerke. Eine herabgesetzte Kohärenz wurde bisher bei einer Reihe von Studien für klinische Populationen mit Demenz, Depression, HIV-Enzephalopathie u.a. berichtet. Somit wurde auch dieser Befund als Hinweis auf eine toxische Hirnschädigung gewertet (Dafters et al., 1999). Bei einer dritten Studie fand sich ebenfalls ein höherer Anteil des  $\alpha$ - und  $\beta$ -

Frequenzbandes bei 15 polyvalenten Drogenkonsumenten mit Ecstasykonsum im Vergleich zu 16 Kontrollprobanden (Gamma et al., 2000). Diese Autoren waren jedoch zurückhaltender bei der Interpretation ihrer Daten und diskutierten ecstasybedingte oder präexistente Unterschiede in Aufmerksamkeitsfunktionen und emotionalem Befinden als mögliche Faktoren, die zu den Gruppenunterschieden der EEG-Aktivität beitragen könnten.

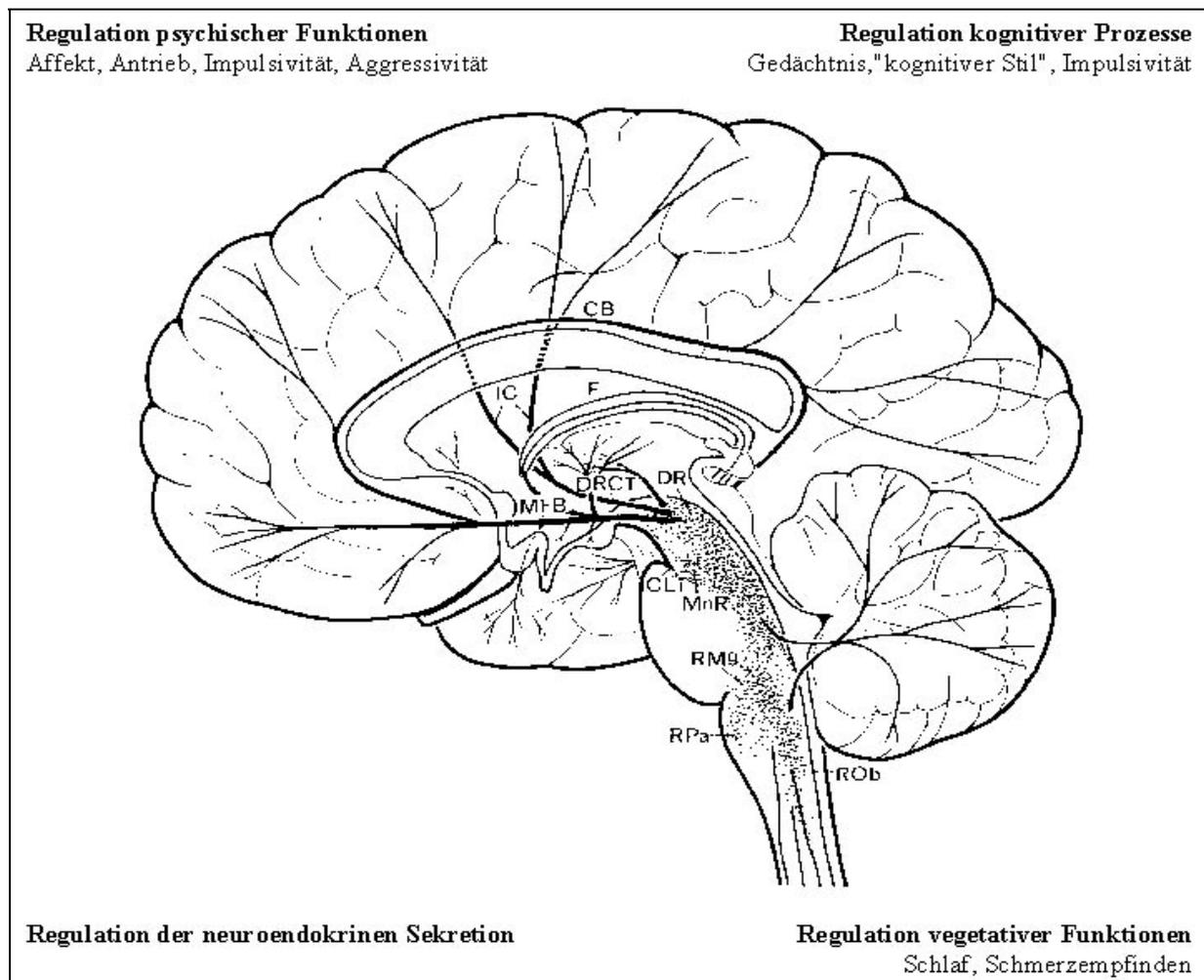
Zusammenfassend sind die Daten der Liquor- und Ligandenstudien vereinbar mit den aus den Tierversuchen bekannten neurotoxischen Effekten von Ecstasy auf das serotonerge System und somit zumindest alarmierend. Die Veränderungen im menschlichen Gehirn sind jedoch nicht so ausgeprägt, als daß sie sich mit Routinebildgebungsmethoden in Form von Hirnvolumenminderung bzw. Atrophie demonstrieren ließen. Auch die nuklearmedizinischen und elektroenzephalographischen Methoden zur Erfassung der globalen und regionalen Hirnaktivität konnten bisher keine überzeugenden Korrelate einer neurotoxischen Schädigung aufzeigen. Dennoch könnten die mit Hilfe von Spezialmethoden aufgezeigten Veränderungen im serotonergen System funktionell bedeutsam sein und zu klinischen oder subklinischen Störungen des Befindens und/oder Verhaltens bei Ecstasykonsumenten beitragen.

#### **1.1.7.4 MÖGLICHE FUNKTIONELLE AUSWIRKUNGEN EINER SCHÄDIGUNG DES ZENTRALEN SEROTONERGEN SYSTEMS BEI ECSTASYKONSUMENTEN**

Fast alle Zellkörper der zentralen serotonergen Neurone liegen eng beieinander in den Raphekernen des Mittelhirns; ihre teils sehr langen und stark verzweigten Axone projizieren aber in praktisch alle Bereiche des ZNS. Zu den Arealen mit besonders dichter serotonerger Innervation gehören der Hippocampus, die Basalganglien, der Thalamus, die Substantia Nigra, die Amygdala sowie die primären sensorischen Rindenareale (Lewis et al., 1986; Jacobs und Azmitia, 1992) (schematische Darstellung in Abbildung 3).

Serotonin ist als Neuromodulator an vielen funktionellen Systemen im ZNS beteiligt, so z. B. an der Affekt- und Antriebsregulation, der Regulation von Schlaf, Schmerzempfinden und vegetativen Funktionen sowie der neuroendokrinen Sekretion und der Regulation kognitiver Prozesse. Die Serotoninwirkungen sind komplex und werden durch eine Vielzahl postsynaptischer Serotoninrezeptoren vermittelt, deren Aktivierung unterschiedliche und teils konträre Effekte zur Folge hat. Erst seit den letzten Jahren sind mehr oder weniger spezifische Agonisten und Antagonisten für die verschiedenen Rezeptoren verfügbar. Aus diesen Gründen ist unser Wissen über die genauen Wirkungen von Serotonin in den einzelnen funktionellen Systemen, verglichen mit dem Wissen über andere Transmitter, wie z. B. Dopamin oder Acetylcholin, noch lückenhaft. Generell scheint Serotonin für die „Feinabstimmung“ und

Stabilisierung der Transmission in den beteiligten neuronalen Netzwerken wichtig zu sein (Übersicht in Hüther und Rüter, 2000). Dementsprechend lassen sich nach experimentell induzierten ausgedehnten Schädigungen des serotonergen Systems keine groben, leicht beobachtbaren Veränderungen im Verhalten von Versuchstieren nachweisen. Subtilere Defizite kognitiver Funktionen konnten jedoch in neueren Studien mit Hilfe spezieller, differenzierter Testverfahren aufgedeckt werden (Frederick and Paule, 1997; Marston et al., 1999).



**Abbildung 3.** Darstellung des serotonergen Systems mit der Verteilung serotonerger Neurone in den Raphekerne sowie den wichtigsten aufsteigenden Bahnen. CB: Cingulum, CLi: Ncl. Raphe linearis, DR: Ncl. Raphe dorsalis, DRCT: Tr. Raphe corticalis dorsalis, F: Fornix, IC: Capsula interna, MFB: Fc. Longitudinalis telencephali medialis, MnR: Ncl. Raphe medianus, RMg: Ncl. Raphe magnus, Rob: Ncl. Raphe obscurus, RPa: Ncl. Raphe pallidus (nach Baumgarten, H. G., Grozdanovic, Z. (1997))

Ein relativer Mangel an Serotonin wurde vielfach in Zusammenhang mit psychischen Störungen, insbesondere mit Suizidalität, Aggressivität und Impulsivität diskutiert. Serotoninwiederaufnahmehemmer spielen eine zentrale Rolle bei der Behandlung von Depressionen, Angst- und Zwangstörungen. Darüber hinaus spielt Serotonin eine wichtige Rolle bei der Regulation

der neuroendokrinen Sekretion, des Schlafes, der circadianen Rhythmen und vegetativer Funktionen (Übersicht in Hüther und Rüther, 2000). Schließlich mehren sich in den letzten Jahren die Hinweise auf eine serotonerge Beteiligung bei der Feinregulation von Informationsverarbeitungsprozessen sowie bei Gedächtnisleistungen (Hegerl und Juckel, 1993; Sirviö et al., 1994; Park et al., 1994; Marston et al., 1999). Aufgrund dieser verschiedenen Daten und klinischen Erfahrungen wären als Konsequenzen eines möglichen Unterganges serotonerger Neurone bei Ecstasykonsumenten vielfältige Störungen wie depressive und ängstliche Verstimmungen, Störung der Impulskontrolle, vegetative und Schlafstörungen, Veränderungen kognitiver Funktionen und Störungen der neuroendokrinen Sekretion denkbar. In den folgenden Abschnitten werden die entsprechenden Studien bei Ecstasykonsumenten referiert und nach der Qualität ihres Studiendesigns in ihrer Bedeutung und Aussagekraft gewichtet.

#### 1.1.7.4.1 PSYCHOPATHOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN

Depressive Syndrome, Angststörungen und psychotische Episoden wurden seit etwa zehn Jahren wiederholt anekdotisch in Zusammenhang mit einem Mißbrauch von Ecstasy berichtet (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1996; Thomasius et al., 1997; Thomasius, 1999). Bei zwei großen Kollektiven von 150 bzw. 107 Ecstasy-erfahrenen polytoxikomanen Patienten wurde eine hohe Prävalenz von komorbiden psychiatrischen Störungen einschließlich Psychosen, Depressionen und Angststörungen berichtet (Schifano et al., 1998; Thomasius et al., 2000). Eine kausale Beziehung mit dem Ecstasykonsum erscheint zumindest bei einer prädisponierten Untergruppe von Konsumenten wahrscheinlich. Dennoch können aus solchen Berichten und Daten aufgrund der insgesamt starken Verbreitung von Ecstasy und des überwiegend massiven begleitenden Konsums anderer Substanzen keine sicheren Schlüsse gezogen werden.

Bei der ersten publizierten Gruppenstudie stellten Krystal et al. (1992) bei einem kleinen Kollektiv von neun polytoxikomanen Probanden mit Ecstasykonsum keine klinisch relevanten psychischen Störungen fest. Bei einigen späteren Studien wurden mit Hilfe standardisierter psychometrischer Instrumente subklinische Auffälligkeiten festgestellt. Aus der Gruppe um G. Ricaurte und U. McCann in Baltimore wurden widersprüchliche Befunde berichtet: In ihrer ersten Studie (McCann et al., 1994) fanden die Autoren überraschenderweise eine geringere Impulsivität und Aggressivität bei 30 polytoxikomanen Probanden mit Ecstasykonsum im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv mit Polytoxikomanie ohne Ecstasykonsum. In ihrer neuesten, bisher nur vorläufig mitgeteilten Studie fanden sie hingegen erhöhte Impulsivitätsscores bei den Konsumenten mit Ecstasykonsum im Vergleich zu anderen Konsumenten (McCann et al., 2000). Auch Morgan (1998) fand höhere Impulsivitätsscores bei

35 polytoxikomanen Probanden mit Ecstasykonsum im Vergleich zu 32 polytoxikomanen Probanden ohne Ecstasykonsum und 41 gesunden Nicht-Konsumenten. Schließlich fanden Parrott et al. (2000) höhere Impulsivitätsscores und ein generell höheres psychisches Beschwerdeniveau (SCL-90) bei 28 Ecstasy-erfahrenen im Vergleich zu 22 Ecstasy-naiven Konsumenten. Gamma et al. (2000) beschrieben höhere Scores für Depressivität, Inaktivität, emotionale Instabilität und Ängstlichkeit bei 15 Konsumenten von Ecstasy und anderen Drogen im Vergleich zu 14 Konsumenten anderer Drogen. Alle diese Studien haben aber ein methodisches Problem gemeinsam: Die Kontrollgruppen der Konsumenten, die keine Erfahrungen mit Ecstasy aufweisen, weisen auch ansonsten ein deutlich geringeres Ausmaß an Drogenkonsum im Vergleich zu den Ecstasykonsumentengruppen auf, so daß die Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf Ecstasy mit großen Unsicherheiten behaftet ist.

Einer italienischen Gruppe gelang es nach ihren Aussagen, ein seltenes Kollektiv von 15 regelmäßigen, aber moderaten Ecstasykonsumenten (Wochenendkonsumenten) zu untersuchen, die ansonsten nur sehr wenig bzw. nur sporadisch andere Drogen konsumierten und die zum Zeitpunkt der Untersuchung über drei Wochen abstinent gewesen waren (Gerra et al., 1998). Bei dieser Studie zeigten die Konsumenten höhere Scores für Novelty Seeking, depressive Verstimmungen und Feindseligkeit/Aggressivität im Vergleich zu gesunden Nicht-Konsumenten. Bei einer neueren Längsschnittstudie der gleichen Arbeitsgruppe wurden an einem überwiegend unabhängigen Kollektiv von 15 Ecstasykonsumenten erneut hohe Scores für Novelty Seeking und Feindseligkeit/Aggressivität nach dreiwöchiger Abstinenz und weiterhin unverändert hohe Scores für Novelty Seeking nach 12-monatiger Abstinenz festgestellt (Gerra et al., 2000).

In der eigenen Arbeitsgruppe untersuchten wir 28 Ecstasykonsumenten, die mindestens sieben Tage, im Durchschnitt jedoch über drei Wochen kein Ecstasy zu sich genommen hatten. Die meisten Ecstasykonsumenten nahmen die üblichen Mengen von einer bis zwei Ecstasytabletten am Wochenende ein, d. h. es waren keine extrem starken Konsumenten, und sie rauchten zusätzlich Cannabis; ansonsten betrieben sie jedoch keinen nennenswerten Konsum anderer legaler oder illegaler psychotroper Substanzen. Als Kontrollgruppen dienten zwei gleich große parallelisierte Gruppen von Cannabiskonsumenten und Nicht-Konsumenten. Auch bei unserer Studie zeigten die Ecstasykonsumenten keine starken bzw. klinisch relevanten psychiatrischen Auffälligkeiten, psychometrisch ergaben sich aber dennoch Hinweise auf eine erhöhte Impulsivität und Erlebnissuche auf der Impulsivitätsskala nach Barratt (1985) und der Sensation Seeking Skala nach Zuckerman et al. (1978) sowie auf ein erhöhtes Maß an allgemeiner psychischer Belastung (SCL-90-R; Derogatis, 1977) im Vergleich zu den Nicht-Konsumenten und teilweise auch zu den Cannabis-Konsumenten (Tuchenhagen et al., 2000; Daumann et al., 2001).

Insgesamt deutet die Datenlage auf zumindest subtile psychische Auffälligkeiten bei Ecstasykonsumenten und insbesondere auf ein erhöhtes Maß an Impulsivität, Depressivität, Ängstlichkeit und emotionaler Instabilität hin. Allerdings konnten bis dato in keiner Studie richtungsweisende Assoziationen der auffälligen psychometrischen Scores mit dem Ausmaß des Ecstasykonsums nachgewiesen werden. Derzeit muß offen bleiben, ob die jeweils berichteten psychopathologischen Auffälligkeiten spezifische Folgen des Ecstasykonsums darstellen. Alternativ könnten die zumindest bei einigen Studien festgestellten emotional-instabilen und impulsiven Persönlichkeitszüge bzw. das allgemein höhere psychische Belastungsniveau als prädisponierende Faktoren für den Drogenkonsum gewertet werden.

#### 1.1.7.4.2 SCHLAFSTÖRUNGEN

Die Beteiligung von Serotonin an der Schlafregulation ist unumstritten, aber im einzelnen ungenügend geklärt. Im Tierexperiment führten ausgedehnte Läsionen des serotonergen Systems zu deutlichen Schlafveränderungen mit Reduktion des Non-REM- und weniger stark auch des REM-Schlafanteils (Jones, 1989). Im Gegensatz hierzu ergaben Humanstudien mit serotonerg wirksamen Substanzen insgesamt weniger dramatische Effekte und inkonsistente Befunde (Übersicht in McCann et al., 2000). Bei einer umfangreichen Befragung von 500 Konsumenten von Ecstasy und anderen Drogen wurden in 38 % der Fälle Schlafprobleme berichtet (Cohen et al., 1995). Bei einer neueren Studie mit 104 Ecstasy-erfahrenen Drogenkonsumenten wurden hingegen nur in knapp 3 % der Fälle Schlafstörungen beklagt (Schröder et al., 2000), wenn man von den akuten Substanzwirkungen und den Nacheffekten bis wenige Tage nach dem Konsum absieht. Bis dato wurden zwei Schlaf-EEG-Studien bei Probanden mit polyvalentem Drogenmißbrauch einschließlich Ecstasy durch die Arbeitsgruppe um G. Ricaurte und U. McCann in Baltimore durchgeführt, und diese ergaben ebenfalls widersprüchliche Befunde. In ihrer ersten Studie (Allen et al., 1993) fanden die Autoren eine leichte Verkürzung der Schlafzeit, die allein auf die Abnahme des Schlafstadiums 2 (leichter Schlaf) zurückzuführen war, jedoch keine Veränderungen der Tiefschlaf- und REM-Schlafanteile. In ihrer neueren Studie an einem unabhängigen Konsumentenkollektiv wurde hingegen eine Verlängerung der Schlafzeit durch eine Zunahme des Tiefschlafanteils und eine höhere Schlafeffizienz im Vergleich zu der Kontrollpopulation festgestellt (McCann et al., 2000). Für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten teilweise Unterschiede in den Konsummerkmalen zwischen den beiden Kollektiven verantwortlich sein. Jedenfalls gibt es bis dato keine überzeugenden Hinweise auf schwerwiegende, überdauernde Schlafstörungen als Folge des Ecstasykonsums. Ebenfalls fehlen Hinweise auf anhaltende, durch anamnestiche oder klinische Routineuntersuchungen erfaßbare Störungen der vegetativen Körperfunktionen bei Ecstasykonsumenten (von Schrenck et al., 2000).

#### 1.1.7.4.3 STÖRUNGEN DER NEUROENDOKRINEN SEKRETION

Serotonin wirkt über hypothalamo-hypophysäre Regelkreise und über die Hypothalamo-Hypophyse-Nebennierenrinde-Achse stimulierend auf die Sekretion von Prolaktin, Wachstumshormon, ACTH und Cortisol. Mit Hilfe pharmakologischer Belastungs- oder challenge-Tests können bei Störungen im Serotoninhaushalt subklinische Regulationsstörungen der endokrinen Sekretion bzw. Veränderungen im zentral-serotonergen Tonus aufgedeckt werden. Bei diesen challenge-Tests wird durch die Verabreichung eines indirekten Serotoninagonisten (L-Tryptophan, Fenfluramin) Serotonin vermehrt synthetisiert und/oder freigesetzt oder es werden durch die Verabreichung eines gemischt direkt/indirekten Serotoninagonisten (meta-Chlorophenylpiperazin = m-CPP) zusätzlich postsynaptische Serotoninrezeptoren stimuliert. In der Folge kommt es zu einer Steigerung der Cortisol- und Prolaktin-Sekretion mit meßbaren Konzentrationserhöhungen beider Hormone im peripheren Blut. In der psychiatrischen Literatur wird am häufigsten über die Anwendung des Fenfluramin-Tests berichtet. Bei Krankheitsbildern, bei denen ein funktioneller Serotoninmangel postuliert wird, wie z. B. Depression und Störung der Impulskontrolle, konnte vielfach eine verminderte Hormonantwort auf Fenfluramin nachgewiesen werden (Coccaro et al., 1989; Herpertz et al., 1995; Jimerson et al., 1997; New et al., 1997). Bei einem relativen Serotoninmangel im ZNS der Ecstasykonsumenten wäre auch ein verminderter oder fehlender Anstieg der Hormonantworten auf den challenge mit einem indirekten Serotoninagonisten zu erwarten.

Aus der Gruppe um G. Ricaurte und U. McCann in Baltimore stammen drei neuroendokrinologische challenge-Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen: Die erste Untersuchung mit neun Ecstasykonsumenten ergab eine tendentiell verminderte Prolaktinantwort auf L-Tryptophan im Vergleich zu Gesunden, was als Hinweis auf einen Serotoninmangel im ZNS gewertet wurde (Price et al., 1989). Allerdings war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant, und darüber hinaus handelte es sich bei den Konsumenten größtenteils um Personen mit polyvalentem Drogenmißbrauch. Wenige Jahre später konnten McCann et al. (1994) bei einem größeren Kollektiv von 30 polytoxikomanen Probanden mit Ecstasykonsum keinen Unterschied in der Prolaktinantwort auf L-Tryptophan im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv demonstrieren. Bei ihrer neuesten Studie verwendeten die Autoren den gemischt direkt/indirekten Serotoninagonisten m-CPP, dessen neuroendokrine Effekte überwiegend auf den direkten Agonismus an postsynaptischen 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren zurückgeführt werden. Dabei wurden bei 17 über mindestens drei Wochen abstinenten Probanden mit polyvalentem Drogenmißbrauch einschließlich Ecstasy verminderte Cortisol- und Prolaktinantworten auf m-CPP im Vergleich zu 17 Probanden mit polyvalentem Drogenmißbrauch ohne Ecstasy gefunden, ohne daß statistische Zusammenhänge zwischen Hormonantworten und Ausmaß des früheren

Ecstasykonsums festgestellt werden konnten (McCann et al., 1999a). Die Autoren selbst kommentierten, daß diese Ergebnisse schwer zu interpretieren seien, da aufgrund von tierexperimentellen Daten nach einer präsynaptischen Schädigung serotonerger Neurone eine postsynaptische Denervierungsübersensitivität mit gesteigerten Hormonantworten auf m-CPP zu erwarten wäre (McCann et al., 1999a).

Überzeugend sind hingegen die Arbeiten der italienischen Arbeitsgruppe um G. Gerra (Gerra et al., 1998; 2000). Die Autoren konnten ein, nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten sehr interessantes Kollektiv von moderaten Ecstasykonsumenten rekrutieren, die lediglich am Wochenende ein bis zwei Ecstasypillen konsumierten, ansonsten jedoch nur sehr wenig bzw. nur sporadisch andere Drogen zu sich nahmen. Bei der ersten Arbeit wurden 15 Ecstasykonsumenten drei Wochen nach der letzten Drogeneinnahme mit dem d-Fenfluramin-Test untersucht (Gerra et al., 1998). Bei der jüngsten Arbeit wurden 15 Konsumenten (fünf aus der ersten Studie und zehn neue Konsumenten) erneut drei Wochen nach der letzten Drogeneinnahme und zusätzlich nach einer zwölfmonatigen Abstinenzperiode untersucht (Gerra et al., 2000). Diese Konsumenten nahmen an einem speziellen Rehabilitationsprogramm teil und die Abstinenz wurde mit hohem methodischem Aufwand mittels engmaschiger Drogenscreenings über den gesamten Zeitraum der Studie gesichert. Nach dreiwöchiger Abstinenz fanden die Autoren in beiden Studien reduzierte Prolaktin- und Cortisolantworten auf d-Fenfluramin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Allerdings wurde kein Zusammenhang zwischen Hormonantworten nach dreiwöchiger Abstinenz und dem Ausmaß des früheren Ecstasykonsums festgestellt (Gerra et al., 1998; 2000). Hingegen korrelierte die Prolaktinantwort negativ mit Aggressivitäts- und Novelty-Seeking-Scores, weswegen die Autoren die Interpretation eines primär niedrigen serotonergen Innervationstonus bei den Konsumenten in Betracht zogen (Gerra et al., 1998). Nach zwölfmonatiger Abstinenz hatte sich die Cortisolantwort normalisiert, es fand sich aber immer noch praktisch unverändert eine herabgesetzte Prolaktinantwort. Interessanterweise deckten Korrelationsanalysen einen Zusammenhang zwischen deutlich reduzierter Prolaktinantwort nach 12-monatiger Abstinenz und längerer Dauer des früheren Ecstasykonsums auf (Gerra et al., 2000).

Eigene Arbeiten sprechen dafür, daß der Konsum von Cannabis eine wichtige konfundierende Variable endokrinologischer Auffälligkeiten bei Ecstasykonsumenten sein kann (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2002). Wir untersuchten die Prolaktinantwort auf d-Fenfluramin in einer Gruppe von 24 Ecstasykonsumenten (13 männlich, 11 weiblich), die auch Cannabis konsumierten, und verglichen diese mit einer Gruppe aus 13 weiblichen Nicht-Konsumenten und 7 reinen, männlichen Cannabisnutzern. Da der Wirkstoff Fenfluramin im Laufe der Studie vom Markt genommen wurde, mußte die Stichprobenszusammensetzung unvollständig bleiben. Die Daten aus dieser Studie geben jedoch Hinweise darauf, daß die

Prolaktinantwort bei den reinen Cannabiskonsumenten deutlicher reduziert war als in der Ecstasygruppe. Darüber hinaus korrelierte der Prolaktinspiegel negativ mit dem Ausmaß des berichteten Cannabis- jedoch nicht mit dem des Ecstasykonsums.

Hinsichtlich der Auswirkungen des Ecstasykonsums auf die neuroendokrine Sekretion ist die Datenlage somit noch spärlich und widersprüchlich. Die Inkonsistenzen zwischen den einzelnen Studien könnten neben anderen methodischen Einzelheiten auch an der Verwendung verschiedener challenges mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen liegen. Die methodisch besonders sorgfältig durchgeführten Arbeiten der italienischen Gruppe um Gerra et al. (1998; 2000) legen langandauernde neuroendokrine Regulationsstörungen als Folge des Ecstasykonsums nahe. Zur Sicherung dieser Befunde und näherer Exploration der Zusammenhänge mit dem Ausmaß des Konsums sind hier weitere Studien mit größeren Stichproben erforderlich.

#### 1.1.7.4.4 ZENTRALE VERARBEITUNG SENSORISCHER REIZE

Mit Hilfe nicht-invasiver elektrophysiologischer Methodik können indirekte Hinweise auf eine zentrale serotonerge Dysfunktion erhalten werden: Es handelt sich hierbei um die Intensitätsabhängigkeit der frühen kortikalen Komponenten sensorisch evozierter Potentiale (Abhängigkeit der Amplitude von der Lautstärke akustischer bzw. von der Helligkeit visueller Stimuli), wobei eine starke Intensitätsabhängigkeit für einen niedrigen serotonergen Innervationstonus spricht und umgekehrt (Hegerl und Juckel, 1993; Übersicht in Hegerl et al., 1996). Bei akustisch evozierten Potentialen (AEP) kann mit Hilfe aufwendiger Rechenverfahren der tangentialen, im stark serotonerg innervierten primären akustischen Kortex quellenlokalisierte Dipol der N1/P2-Komponente vom radialen, im schwächer serotonerg innervierten sekundären primären akustischen Kortex lokalisierten Dipol abgegrenzt werden. Die Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols der akustisch evozierten N1/P2-Komponente ist nach neueren Arbeiten ein besonders sensibler Indikator für das Ausmaß der serotonergen Innervation des primären akustischen Kortex und somit des gesamten Gehirns. Dieses Verfahren wird bereits als klinische Methode diskutiert, um das Ansprechen psychiatrischer Patienten auf serotonerg wirksame Psychopharmaka (Antidepressiva, Lithium) vorherzusagen (Hegerl et al., 1996).

In der eigenen Arbeitsgruppe wurde bei 23 Konsumenten von Ecstasy und Cannabis eine verstärkte Lautstärkeabhängigkeit der tangentialen N1/P2-Dipolaktivität im Vergleich zu 27 Nicht-Konsumenten und 25 Cannabis-Konsumenten festgestellt (Tuchtenhagen et al., 2000). Dieser Befund steht in Einklang mit der Vorstellung eines verminderten Serotoningehaltes im Gehirn

von Ecstasykonsumenten. Allerdings konnten keine richtungsweisenden Korrelationen der Intensitätsabhängigkeit mit dem Ausmaß des Ecstasykonsums aufgezeigt werden.

Auch Croft und Mitarbeiter (2001) stellten Ergebnisse einer vermehrten Intensitätsabhängigkeit der P2-Komponente der AEPs bei Ecstasykonsumenten vor und konnten zeigen, daß diese Dysfunktion mit der Lebenszeitdosis aber nicht mit der Frequenz der Ecstasyeinnahmen assoziiert war. Diesen Zusammenhang verwerten die Autoren zu der Schlußfolgerung, daß die verstärkte Lautstärkeabhängigkeit eine direkte Folge des MDMA-Konsums darstellt. Alternativ könnte dieser Effekt ein von Ecstasyfolgen unabhängiges Merkmal der frühen sensorischen Reizverarbeitung in diesem Probandenkollektiv sein, welches möglicherweise auch mit der Prädisposition zum Drogenkonsum zusammenhängt. Solche Zusammenhänge zwischen starker Intensitätsabhängigkeit der evozierten Potentiale und bestimmten Persönlichkeitsdimensionen wie hohes Sensation Seeking und Impulsivität sowie einer Veranlagung zu Suchterkrankungen, wurden in der früheren und neueren Literatur wiederholt diskutiert, jedoch ist die Datenlage diesbezüglich widersprüchlich (Juckel et al., 1995; Übersicht in Carrillo-de-la-Pena, 1992). In unserer Studie hatten die Ecstasykonsumenten zwar hohe Scores für Erlebnissuche und nicht-planende Impulsivität, diese korrelierten jedoch nicht mit der Lautstärkeabhängigkeit der AEPs (Tuchtenhagen et al., 2000). Ergänzende Studien und insbesondere Studien mit Längsschnittdesign sind für die nähere Klärung der Zusammenhänge zwischen Ecstasykonsum, Intensitätsabhängigkeit evozierter Potentiale und Persönlichkeitsmerkmalen erforderlich.

#### 1.1.7.4.5 KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNGEN

Wie bereits erläutert, ist unser Wissen über die Rolle von Serotonin bei kognitiven Prozessen noch relativ bruchstückhaft und inkonsistent. In den letzten Jahren mehren sich jedoch Hinweise auf eine serotonerge Beteiligung bei der Ausformung des individuellen kognitiven Stils (kognitive Impulsivität vs. systematisches Vorgehen) sowie bei Gedächtnis- und Lernleistungen (Sirviö et al., 1994; Park et al., 1994; Marston et al., 1999).

Die Reduktion von 5-HT durch L-Tryptophan führt zu signifikant schlechteren Leistungen in Bereichen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses bei Ratten und Menschen (Gonzales-Burgos et al., 1998; Riedel et al., 1999). Andererseits gibt es auch gegensätzliche Studien, die keine Effekte eines solchen Treatments zeigen (Stancampiano et al., 1997). Auf neurobiologischer Ebene führt eine serotonerge Depletion mittels Parychlorphenylalanin (pCPA) während der Synapsenaussprossung zu einer verminderten Synapsendichte im Hippocampus mit der Folge von Defiziten in unterschiedlichen Teilbereichen des Lernens (Ward et al., 1999). Dies wird auch durch Depletionsstudien mit Hilfe von 5,7-Dihydroxytryptamin (5,7-DHT) bestätigt (Altman

et al., 1990; Al-Zahrani et al., 1996). Methodisch und inhaltlich interessant ist die Arbeit von Santucci et al. (1996). Die Autoren verwendeten ein konsistentes experimentelles Design, in dem sie unterschiedliche Depletionsformen und Lernmodelle kombinierten. Sie kommen zu dem Schluß, daß 5-HT-Depletion keinen direkten Effekt auf die Lernleistung der Ratte hatte. Exzessive Serotoninausschüttung führte zu schlechteren Lernleistungen, vermutlich durch eine Überaktivität postsynaptischer Rezeptoren.

Die meisten Arbeiten mit Ecstasykonsumenten waren bis dato eher explorativ, indem sie die Leistungen aus unterschiedlichen kognitiven Bereichen erfaßten. Krystal et al. (1992) untersuchten erstmalig neun Konsumenten mit polyvalentem Mißbrauch einschließlich Ecstasy hinsichtlich möglicher langfristiger kognitiver Beeinträchtigungen; sie fanden mittels der Wechsler Memory Battery im Vergleich zu Normwerten leicht- bis mittelgradige Beeinträchtigungen der Merkfähigkeit für verbales Material (immediate und delayed recall), ohne daß die Konsumenten klinisch faßbar kognitiv eingeschränkt gewesen wären. Curran und Travill (1997) fanden bei zwölf Ecstasykonsumenten im Vergleich zu zwölf Alkoholkonsumenten schlechtere Gedächtnisleistungen für verbales Material und schlechtere Leistungen in einem Test für Konzentration und Arbeitsgedächtnis (serial-seven-task). Allerdings war der Zeitraum zwischen letzter Ecstasyeinnahme und Zeitpunkt der Untersuchung mit vier Tagen sehr kurz, so daß die Effekte auch pharmakologisch durch die kurzfristige Entleerung der intrazellulären Serotoninspeicher und die noch nicht ausreichend erfolgte Neusynthese bedingt sein könnten, und nicht unbedingt Ausdruck eines anhaltenden neurotoxischen Schadens sein müssen. Darüber hinaus wurde bei dieser Studie der Konsum anderer Substanzen nicht erfaßt. Die Gruppe um A. Parrott (Parrott et al., 1998; Parrott und Lasky, 1998) untersuchte 30 Ecstasykonsumenten, die Ecstasy teilweise sogar weniger als zehn mal genommen hatten, und stellte ebenfalls relative Beeinträchtigungen des Verbalgedächtnisses (immediate und delayed word recall) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fest. Im Gegensatz hierzu waren die Leistungen bei einfachen und Wahlreaktionszeitaufgaben und beim Visuellen Scanning unauffällig. Bei den Studien dieser Arbeitsgruppe wurde allerdings der Zeitraum zwischen letzter Ecstasyeinnahme und Zeitpunkt der Untersuchung entweder nicht erfaßt (Parrott et al., 1998) oder er war mit vier bis sieben Tagen auch recht kurz (Parrott und Lasky, 1998). Bei drei neueren Studien der gleichen Gruppe wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede, aber eine hohe Varianz der Daten in der Ecstasygruppe festgestellt, wobei einzelne Ecstasykonsumenten sehr schlechte Merkfähigkeits- und Wiedererkennungleistungen und gelegentlich auch sehr schlechte Leistungen in einem typischen Test frontal-exekutiver Funktionen, dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST), aufwiesen (Parrott, 2000). In einer anderen Studie unterschieden sich stärkere von moderaten Ecstasykonsumenten durch schlechtere Leistungen in einem WCST-ähnlichen Test, während sie sich in ihren Merkfähigkeitsleistungen nicht unterschieden (Dafters et al., 1999). In der Studie von Semple et al. (1999) mit zehn Ecstasykonsumenten und zehn Kontrollprobanden wurde neben

dem  $\beta$ -CIT-SPECT auch eine neuropsychologische Testbatterie mit Tests für verbales und räumliches Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen eingesetzt. Obwohl es keine signifikanten Gruppenunterschiede gab, waren schlechtere Leistungen in einem Merkfähigkeitstest für Wortlisten (supra-span) und in einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit höheren Kumulativdosen für Ecstasy assoziiert (Semple et al., 1999).

Die Gruppe um U. McCann und G. Ricaurte untersuchte 24 ecstasyerfahrene Mischkonsumenten, die über mindestens zwei Wochen abstinent gewesen waren, und ein Kontrollkollektiv von 23 Mischkonsumenten ohne Ecstasyerfahrungen mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie: Sie fanden schlechtere Leistungen in der Ecstasygruppe bei Merkfähigkeits- sowie bei komplexen Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisaufgaben, wobei ein stärkeres Ausmaß des früheren Konsums mit schlechteren Leistungen assoziiert war (Bolla et al., 1998; McCann et al., 1999b). Darüber hinaus waren schlechtere Gedächtnisleistungen mit niedrigeren 5-HIAA-Konzentrationen im Liquor korreliert (Bolla et al., 1998). Auch Morgan (1999) fand bei 25 polytoxikomanen Probanden mit Ecstasymissbrauch in Abhängigkeit vom Ausmaß des Konsums schlechtere Merkfähigkeitsleistungen als bei 22 polytoxikomanen Probanden ohne Ecstasymissbrauch. Darüber hinaus fand Morgan (1998) keine Gruppenunterschiede bei dem Tower of London, einem Test frontal-exekutiver Funktionen, aber er fand bei den Probanden mit Ecstasykonsum mehr Fehler und tendentiell schnellere Bearbeitungszeiten bei dem Matching-Familiar-Figures-Task. Er wertete diesen Befund in Kombination mit den Scores psychometrischer Instrumente als Hinweis auf eine erhöhte kognitive Impulsivität. Wareing et al. (2000) fanden keine signifikanten Gruppenunterschiede in der mittelfristigen Merkfähigkeit und im Informationsverarbeitungstempo zwischen aktuellen und früheren Ecstasykonsumenten sowie Nicht-Konsumenten (n=10 in jeder Gruppe), aber sie fanden dennoch signifikant schlechtere Leistungen der zwei Konsumentengruppen in einer Buchstabengenerierungsaufgabe, die die zentrale exekutive Funktion des Arbeitsgedächtnisses erfaßt. Generell muß jedoch bedacht werden, daß die Ecstasygruppe sowohl in den Studien von Morgan und Wareing und Mitarbeitern als auch in den Studien der Gruppe um McCann (Morgan, 1998; 1999; Wareing, 2000; Bolla et al., 1998; McCann et al., 1999b) auch einen deutlich stärkeren Konsum anderer Drogen wie z. B. Cannabis, Amphetamine, Kokain und Halluzinogene aufwies.

Bei der SPECT- Studie von Reneman et al. (2000a) mit einer kleinen Stichprobe von fünf seit mindestens zwei Monaten abstinenten Ecstasykonsumenten und neun Kontrollprobanden zeigten die Konsumenten schlechtere Gedächtnisleistungen bei einer supra-span-Wortlisten-aufgabe. Schlechtere Leistungen innerhalb der Konsumentengruppe waren mit einer stärkeren kortikalen Bindung des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorliganden [<sup>123</sup>I]-R91150 assoziiert, welche wiederum als Rezeptor-Up-Regulation durch den neurotoxisch bedingten präsynaptischen Serotoninmangel

interpretiert wurde (Reneman et al., 2000a). In einer kleinen Pilotstudie mit MR-Spektroskopie waren die schlechten Merkfähigkeitsleistungen bei 8 Ecstasykonsumenten mit niedrigen N-Acetylaspartat/Kreatin Quotienten im präfrontalen Kortex assoziiert, was als Hinweis auf einen, dem kognitiven Leistungsabfall zugrundeliegenden neurotoxischen Prozeß, gewertet werden könnte (Reneman et al., 2001). Schließlich wurde bei einer Längsschnittstudie eine Verschlechterung mnestischer Leistungen über einen Zeitraum von zwölf Monaten bei fortgesetztem Ecstasykonsum festgestellt (Zakzanis et al., 2001).

In der eigenen Arbeitsgruppe (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000) untersuchten wir 28 überwiegend moderate Konsumenten von Ecstasy und Cannabis mit Hilfe einer umfassenden Testbatterie (vergleiche Kapitel 2.2) hinsichtlich ihrer Leistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeits- und Langzeitgedächtnis, Lernvermögen und allgemeine Intelligenz. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten die Konsumenten über mindestens sieben Tage, im Durchschnitt jedoch über drei Wochen, kein Ecstasy zu sich genommen. Als Kontrollgruppen dienten zwei parallelierte Gruppen von Cannabiskonsumenten und von Nicht-Konsumenten. Bei dieser Studie zeigten die Ecstasykonsumenten schlechtere Leistungen im Vergleich zu einer oder beiden Kontrollgruppen bei den komplexeren Aufmerksamkeitstests, bei Gedächtnis- und bei komplexen Problemlöseaufgaben, wobei sich die deutlichsten Auffälligkeiten im Gedächtnisbereich fanden (Arbeitsgedächtnis und Lernen) und teilweise mit dem Konsum von Ecstasy korrelierten (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000). Für eine detaillierte Beschreibung dieser Studie sei auf das Kapitel 2 verwiesen.

Einige wichtige methodische Einschränkungen dürfen bei der Bewertung dieser Studien nicht außer Acht gelassen werden. So weisen die Ecstasykonsumenten überwiegend auch einen deutlich stärkeren Konsum anderer Drogen im Vergleich zu den Kontrollgruppen auf (Bolla et al., 1998; Morgan, 1998; 1999; Andresen et al., 2000; Reneman et al., 2000a; Wareing et al., 2000). Darüber hinaus wurde in einzelnen Studien der Konsum anderer Substanzen und/oder die Abstinenzdauer überhaupt nicht erfaßt (Curran und Travill, 1997; Parrott und Lasky, 1998; Parrott, 1998), oder die letztere war zumindest teilweise so kurz, daß die Effekte auch pharmakologisch durch die kurzfristige Entleerung der intrazellulären 5-HT-Speicher bedingt sein könnten, und nicht unbedingt Ausdruck eines anhaltenden neurotoxischen Schadens sein müssen. Dennoch muß festgehalten werden, daß die Ergebnisse auch bei adäquater Methodik (relativ reine Ecstasykonsumenten, geeignete, gut parallelierte Kontrollgruppen und überwiegend mehrwöchige Abstinenzdauer) den Ergebnissen der methodisch weniger anspruchsvollen Studien ähneln (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Rodgers, 2000; Verkes et al., 2001). Schließlich sprechen die Ergebnisse dreier Arbeiten dafür, daß der parallele Konsum von Ecstasy und Cannabis für die Entwicklung der kognitiven Defizite entscheidend sein könnte (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Croft et al., 2001; Rodgers, 2001).

Nach zusammenfassender Bewertung ist die Literatur bezüglich kognitiver Auffälligkeiten bei Ecstasykonsumenten bereits relativ umfangreich und deutlich konsistenter als die Literatur über psychiatrische, vegetative und endokrinologische Folgewirkungen, wenngleich mit einigen methodischen Mängeln behaftet. Jedenfalls zeichnet sich ein Bild ab, wonach Ecstasykonsumenten relativ schlechte Gedächtnisleistungen (Gedächtnisspanne und Lernen) sowie teilweise zusätzlich Störungen zentraler exekutiver Funktionen (Arbeitsgedächtnis) und eine auffällige kognitive Impulsivität aufweisen, während sich andere Funktionen wie z. B. Aufmerksamkeit, Vigilanz und Interferenz in mehreren Studien ungestört darstellten. Diese konsistent an unterschiedlichen Kollektiven festgestellte Umgrenzung der auffälligen Befunde sowie die regelhaft gefundenen Assoziationen zwischen schlechten mnestischen Leistungen und längerdauerndem bzw. stärkerem Ecstasykonsum legen es nahe, daß die relativen kognitiven Defizite sich als Folge des Konsums entwickelten und nicht bereits vor Beginn des Konsums bestanden. Unklarheit besteht noch hinsichtlich der Frage, ob den Leistungsminderungen die Störung einer zentralen kognitiven Funktion zugrunde liegt, oder ob mehrere voneinander unabhängige Funktionen beeinträchtigt sein könnten. Die zweite Möglichkeit wird jedoch als eher unwahrscheinlich erachtet (Parrott, 2000). Als Kandidaten für eine gestörte zentrale kognitive Funktion kommen eine Beeinträchtigung kortikaler inhibitorischer Prozesse der Informationsverarbeitung sowie eine Störung im Bereich der zentralen exekutiven Funktion des Arbeitsgedächtnisses in Frage (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Wareing et al., 2000; Parrott et al., 2000). Zur Klärung dieser Fragen sind weitere Studien erforderlich und mehrerenorts, unter anderem in der eigenen Arbeitsgruppe, bereits in Planung.

## **1.2 Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses**

Da bei der in dieser Arbeit vorgestellten fMRT-Untersuchung ein typisches Paradigma aus dem Bereich des Arbeitsgedächtnisses verwendet wurde, findet der Leser in diesem Kapitel einen Abriß zur geschichtlichen Entwicklung und Struktur des Arbeitsgedächtniskonzepts sowie einer Darstellung neuer Forschungsansätze inklusive der Beschreibung funktioneller Bildgebungsstudien zum Arbeitsgedächtnis.

Bei der Frage danach, auf welche Art und Weise Informationen gespeichert werden, kam schon früh die Idee auf, daß es sich nicht um ein einheitliches Gedächtnis handelt, sondern vielmehr um ein System verschiedenartiger Speicherformen. Diese Speicherformen wurden oftmals nach Dauer der Bewahrung, Umfang der gespeicherten Information sowie nach Art des gespeicherten Materials unterschieden. Ein wegweisendes und heute sehr anerkanntes Modell ist das Arbeitsgedächtnismodell von Allan Baddeley (1990), das von vielen empiri-

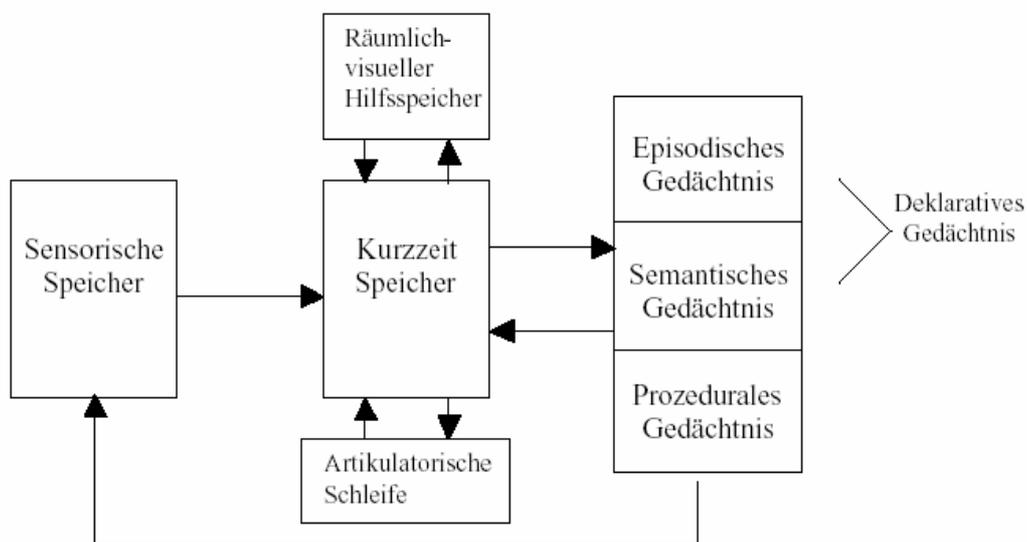
schen Belegen gestützt wird. Dieses Konzept ist jedoch eines unter vielen Gedächtnismodellen und hatte viele Vorläufer, auf die es zum Teil Bezug nimmt. Die geschichtliche Entwicklung soll zunächst skizziert werden, um zu klären, wie sich die Ansichten und Forschungsergebnisse zum Thema Gedächtnis entwickelt haben und welche Gründe es für diese Entwicklung gegeben hat.

### 1.2.1 Historische Aspekte zum Arbeitsgedächtniskonzept

Die vermutlich ersten Untersuchungen zum Forschungsgebiet Gedächtnis stammen von Hermann Ebbinghaus (1885). Ebbinghaus führte an sich selbst Lernexperimente durch, in denen er zum Beispiel Listen sinnloser Silben auswendig lernte, bis er sie zweimal fehlerlos reproduzieren konnte. Er prüfte seine Wiedergabeleistungen nach Ablauf unterschiedlicher Zeitspannen sowie die Zeit, die er brauchte, um die Silbenlisten erneut fehlerfrei zu lernen. Ebbinghaus (1885) erstellte aufgrund seiner Ergebnisse eine Vergessenskurve, die zeigt, daß die Behaltensleistung mit zunehmendem Behaltensintervall abfällt, wobei sich die Vergessensrate verlangsamt.

In den 50er und 60er Jahren entwickelte sich eine Theorie des Kurzzeitgedächtnisses, die letztendlich in Anlehnung an Broadbent (1958) von Atkinson und Shiffrin (1968) systematisch formuliert wurde. Dieses Modell stellt einen Meilenstein in der Geschichte der Gedächtnisforschung dar und regte viele weitere Autoren zur Theoriebildung an (z. B. Baddeley, 1990). Das Modell von Atkinson und Shiffrin (1968) unterscheidet grundlegend drei strukturelle Komponenten: das sensorische Register, den Kurzzeitspeicher und den Langzeitspeicher (vergleiche Abbildung 4). Diese Struktureinheiten speichern Informationen unterschiedlicher sensorischer Modalitäten. Im Langzeitspeicher werden darüber hinaus Informationen gespeichert, die keiner sensorischen Modalität zugeordnet werden können, wie z. B. Informationen über Zeitabläufe. Eintreffende Information wird zunächst im entsprechenden sensorischen Register aufgenommen und, sofern sie binnen weniger Sekunden mit Aufmerksamkeit versehen wird, in ein zwischengelagertes Kurzzeitgedächtnis überführt. Wird die Information dort memoriert (mittels einfachem innerem Wiederholen („Rehearsal“)), wird sie in ein relativ andauerndes Langzeitgedächtnis weitergeleitet. Das Kurzzeitgedächtnis wird in diesem Modell als ein Speicher mit begrenzter Kapazität dargestellt. Diese Kapazität wurde lange Zeit mit der Gedächtnisspanne gleichgesetzt, also der Anzahl der Elemente, die man direkt nach der Darbietung wiedergeben kann. Nach Miller (1956) umfaßt diese Gedächtnisspanne die „magische Nummer Sieben  $\pm$  zwei“. Der Kurzzeitspeicher hat Funktionen, wie sie in anderen Theorien dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben werden (Atkinson und Shiffrin, 1968).

Ein Argument gegen diese Theorie des Kurzzeitgedächtnisses stammt von Craik und Watkins (1973), die zeigen konnten, daß die Langzeitgedächtnisleistung durch einfaches Rehearsal ohne Aufmerksamkeit nicht wesentlich verbessert werden kann. Craik und Lockhart (1972) formulierten diese Beobachtung in ihrer Theorie der Verarbeitungstiefe: Memorieren verbessert die Gedächtnisleistung nur dann, wenn in einer bedeutungshaltigen Art und Weise memoriert wird. Außerdem berichteten Shallice und Warrington (1970) von Patienten mit stark verminderten Gedächtnisleistungen, deren Langzeitgedächtnis jedoch nicht wesentlich verschlechtert war. Insgesamt wird am Modell von Atkinson und Shiffrin (1968) die Annahme des Memorierens als wichtigster Kontrollprozeß am kritischsten diskutiert.



**Abbildung 4.** Das Gedächtnismodell von Atkinson und Shiffrin (1968)

Das Merkmal der negativen Beschleunigung der Behaltenskurve von Ebbinghaus (1885) ist für den Vorschlag einer Unterscheidung zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis besonders wichtig, da ein Argument für die Existenz des Kurzzeitgedächtnisses darin liegt, daß die Performanz in den ersten Sekunden schnell abfällt und von einer relativ stabilen Gedächtnisleistung gefolgt wird. Da aber alle Behaltensfunktionen diesen Verlauf aufweisen (auch solche wie die von Ebbinghaus, die sich über mehrere Tage erstreckte), vermutete man, daß es sich beim Kurzzeitgedächtnis nicht um etwas Spezifisches handelt. Die Ursache dafür, daß manche Gedächtnisinhalte innerhalb von Sekunden, andere innerhalb von Tagen zerfallen, scheint eher etwas mit der Stärke der Enkodierung der Gedächtnisspur zu tun zu haben. Das Ausmaß der Übung verschiebt den Zeitpunkt des Zerfalls der Gedächtnisspur (Baddeley, 1990). Es sprachen also einige Belege gegen eine Theorie des Kurzzeitgedächtnisses. Dennoch blieb aber der Befund, daß die Informationsmenge, die in einem bestimmten Zeitraum memoriert werden kann, beschränkt ist, was vor allem Untersuchungen zur Gedächtnis-

spanne deutlich zeigen konnten. Die offene Frage blieb, welche Faktoren die Menge des memorierbaren Materials bestimmen. In der Diskussion um diese Fragestellung tat sich das Modell von Baddeley (1990) als besonders bedeutend hervor. Das Modell befaßt sich in seiner ursprünglichen Fassung (Baddeley und Hitch, 1974) neben dem Abbilden kurzzeitiger Behaltensleistungen auch mit der Kontrolle der Verarbeitung von wahrgenommener Information und integriert die Rolle der Aufmerksamkeit. Dieser Ansatz geht demnach über ein einfaches Speichermodell hinaus, so daß die Autoren den Begriff des Arbeitsgedächtnisses für ihr Konzept einführten.

Das Arbeitsgedächtnismodell wurde seither viel zur Hypothesenbildung und zur Interpretation von Untersuchungsergebnissen herangezogen. Untersucht wurde unter anderem die Rolle des Arbeitsgedächtnisses beim Generieren mentaler Vorstellungen (Logie und Salvay, 1990), beim Lesen (Gathercole und Baddeley, 1993), beim Schlußfolgern (Gilhooly et al., 1993), bei mentaler Arithmetik (Logie et al., 1994) und beim Spracherwerb (Baddeley et al., 1998). Insgesamt wurde in der neueren Forschung, sowohl auf Seiten der Gedächtnis- als auch auf Seiten der Aufmerksamkeitsforschung, mehr Interesse an der Bedeutung eines Zusammenhangs zwischen Aufmerksamkeits- und Kurzzeitgedächtnisprozessen gezeigt. Ein solcher Ansatz in der Gedächtnisforschung ist zum Beispiel der von Cowan (1988; 1995), der Aufmerksamkeitsprozesse als Bestandteil des Kurzzeitgedächtnisses betrachtet. Das Kurzzeitgedächtnis selbst wird dabei als aktivierter Teil des Langzeitgedächtnisses dargestellt. Diese Forschung wurde maßgeblich von Baddeley (1990) beeinflusst, weshalb sich das Arbeitsgedächtnismodell allein heuristisch schon als sehr wertvoll erwiesen hat.

Fünf Annahmen kristallisierten sich als gemeinsame Grundlage aller Arbeitsgedächtnismodelle heraus: Das Arbeitsgedächtnis speichert 1. kurzfristig, 2. eine begrenzte Menge an Information, die 3. schnell verfügbar und 4. oft erneuert wird, und es spielt 5. eine wichtige Rolle für höhere kognitive Prozesse (Jonides et al., 1996). Standardmodelle des Arbeitsgedächtnisses postulieren weiterhin eine einheitliche zentrale kognitive Ressource für die gleichzeitige Kurzspeicherung und Verarbeitung von Information (Daneman und Carpenter, 1980; Kyllonen und Christal, 1990; Salthouse, 1990).

### 1.2.2 Das Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley

Das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1990) ist ein differenziertes Dreikomponentenmodell. Unterschieden werden eine zentrale Exekutive sowie zwei unselbständige Subsysteme, die phonologische Schleife und der räumlich-visuelle Notizblock. Neben den beiden genannten Subsystemen vermutet Baddeley (1990) weitere, die aber bisher spekulativ blie-

ben. Die zentrale Exekutive ist als eine Art Supervisor zu verstehen, der den Einsatz der Subsysteme kontrolliert, den Informationsfluß innerhalb des Arbeitsgedächtnisses reguliert, die Verarbeitungsprozesse koordiniert und für den Austausch mit anderen kognitiven Systemen wie dem Langzeitgedächtnis verantwortlich ist. Die zentrale Exekutive speist Informationen in die Subsysteme ein bzw. ruft Informationen aus ihnen ab. Die Kapazität dieser mentalen Aufmerksamkeitsressource ist nach Baddeley (1990) begrenzt, so daß die Qualität der aktuell bearbeiteten Aufgabe abhängig davon ist, welche anderen Tätigkeiten gleichzeitig ausgeführt werden. Die beiden im Folgenden näher beschriebenen Hilfssysteme dienen der Aufrechterhaltung bestimmter Informationen im Arbeitsgedächtnis. Die artikulatorische Schleife ist spezialisiert auf sprachliches, der räumlich-visuelle Notizblock auf bildhaft-räumliches Material (vergleiche Abbildung 5).



**Abbildung 5.** Schematische Darstellung des Arbeitsgedächtnismodells nach Baddeley (1990)

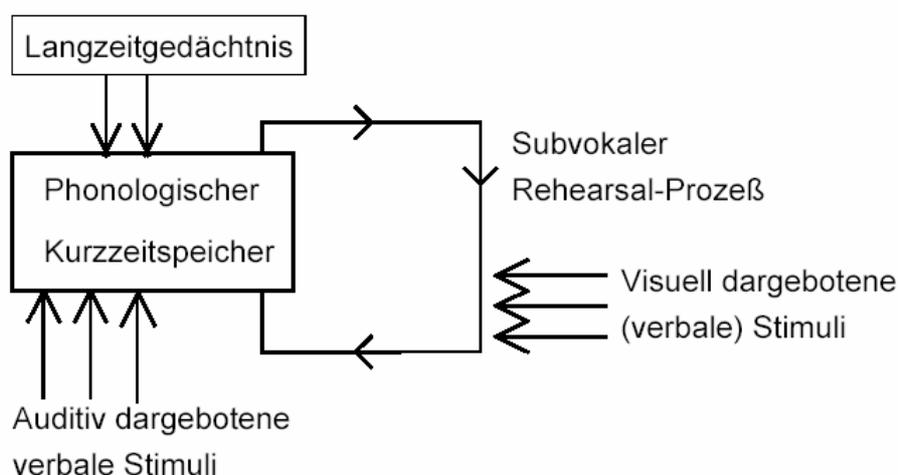
Im Folgenden sollen die Komponenten des Modells detailliert erläutert werden. Begonnen wird mit der ausführlicheren Darstellung der beiden Subsysteme, zuletzt wird die zentrale Exekutive näher beschrieben. Dieses Vorgehen entspricht der entwicklungsgeschichtlichen Entstehung des Konzepts des Arbeitsgedächtnisses, da die zentrale Exekutive als ein experimentelles Restsubstrat nach Identifikation der relevanten Subsysteme betrachtet wird (Baddeley, 1986).

### **1.2.2.1 DIE ARTIKULATORISCHE SCHLEIFE**

Die Annahme eines sprachspezifischen Speichersubsystems basiert auf drei experimentell beobachtbaren Effekten: dem phonologischen Ähnlichkeitseffekt, dem Effekt der artikulatorischen Unterdrückung und dem Wortlängeneffekt. Unter dem phonologischen Ähnlichkeitseffekt wird das Phänomen verstanden, daß bei der Wiedergabe ähnlich klingender Buchstaben mehr Fehler gemacht werden als bei unterschiedlich klingenden Buchstaben (Conrad, 1964; Conrad und Hull, 1964; Wickelgren, 1969). Daß der Effekt nicht auf akustische, sondern auf artikulatorische Speicherung zurückzuführen ist, konnte Conrad (1970) nachweisen, indem er diesen Wiedergabefehler auch bei Kindern mit angeborener Taubheit zeigen konnte. Die

Lehrer schrieben den Kindern, die mehr Verwechslungsfehler machten, bessere Sprechfähigkeiten zu als denen, die weniger solcher Fehler machten. Dies war ein guter Beleg für eine vorliegende artikulatorische Speicherkomponente als Erklärung für den Effekt. Baddeley (1990) konnte zeigen, daß der Effekt verschwindet, wenn das Behaltensmaterial visuell dargeboten wurde und die Probanden es nicht artikulieren durften. Dies wurde als Beleg dafür gesehen, daß der Effekt durch die Artikulation zustande kommt. Murray (1968) beobachtete, daß beiläufiges Artikulieren zur Unterdrückung des Artikulierens von zu behaltendem Material die Gedächtnisleistung reduziert. Dieses Phänomen wurde als Effekt der artikulatorischen Unterdrückung bekannt.

Der vielleicht aufschlußreichste Beleg für einen artikulatorischen Speicher ist der von Baddeley et al. (1975) erforschte Wortlängeneffekt. Die Autoren konnten zeigen, daß Probanden von fünf kurzen, ein- bis zweisilbigen Wörtern im Durchschnitt 4,17 Wörter wiedergaben; von fünf längeren, drei- bis viersilbigen Wörtern konnten jedoch nur durchschnittlich 2,80 Wörter wiedergegeben werden. Den entscheidenden Faktor sahen die Autoren in der benötigten Aussprachezeit. Später fanden Baddeley und Mitarbeiter (1984), daß die Gedächtnisspanne einer zeitlichen Konstante unterliegt und relativ exakt der Anzahl an Silben entspricht, die eine Person in etwa 1,6 Sekunden lesen kann. Zusätzlich wurde eine hohe Korrelation ( $r=0,86$ ) zwischen Gedächtnisspanne und Lesegeschwindigkeit festgestellt (Baddeley, 1990). Baddeley (1990) selbst verglich die artikulatorische Schleife mit einer geschlossenen, sich ständig wiederholenden Tonbandschleife, in der Material memoriert werden kann, bis sie überlastet ist.



**Abbildung 6.** Modell der phonologischen Schleife (nach Gathercole und Baddeley, 1993)

Aufgrund späterer widersprüchlicher Befunde wurde das Modell revidiert (Gathercole und Baddeley, 1993). Es umfaßt seitdem einen passiven phonologischen Speicher und einen

internen subvokalen Rehearsalprozeß (vergleiche Abbildung 6). Auditiv dargebotenes verbales Material gelangt direkt in den passiven phonologischen Speicher. Visuell dargebotenes, verbales Material gelangt erst über den subvokalen Rehearsalprozess in den phonologischen Speicher. Ein dritter Zugang kommt aus dem Langzeitgedächtnis.

### **1.2.2.2      *DER VISUELL-RÄUMLICHE NOTIZBLOCK***

Bei der Ausarbeitung des Konzepts eines auf bildhaftes Material spezialisierten Subspeichers stand die Frage im Vordergrund, ob Bilder als solche kodiert und gespeichert werden oder vielmehr als abstrakte Repräsentationen. Die Arbeiten Baddeleys (1990) wurden auf diesem Gebiet von Forschern wie Paivio (1971), Shepard und Metzler (1971) und Bower (1972) beeinflusst.

Hinsichtlich der Frage welche Bedeutung mentalen Repräsentationen für das Arbeitsgedächtnis zukommt, erklärte Baddeley (1983), daß die Information für das Generieren von Vorstellungen im Langzeitgedächtnis abstrakt gespeichert sei. Seine Arbeitsgruppe war aber vor allem daran interessiert, wie visuell aufgenommene Bilder im Arbeitsgedächtnis verarbeitet werden. In diesem Sinne postulierte Baddeley (1990) analog zum artikulatorischen Speicher einen visuell-räumlichen Speicher. Erste Belege dieser Annahme wurden in Experimenten gesehen, in denen gezeigt werden konnte, daß verbales Beantworten einer rein visuellen Aufgabe leichter war als räumliches Beantworten (z. B. durch Fingerzeige auf Ecken einer Figur). Das visuell-räumliche Beantworten einer verbalen Aufgabe war hingegen leichter als das verbale Beantworten. Diese Ergebnisse ließen den Schluß zu, daß ein eigenes System für die Verarbeitung visuell-räumlicher Information existieren könnte. Dies ist nur ein Beispiel für eine Vielzahl von beobachtbaren Interferenzen zwischen bildlichen Vorstellungen und räumlichen Aufgaben, nicht aber zwischen einer räumlichen und einer verbalen Aufgabe (Baddeley et al., 1975).

Es konnte bisher noch kein detailliertes Modell vorgestellt werden, das mit dem revidierten Modell der phonologischen Schleife vergleichbar wäre. Baddeley (1990) vermutet jedoch, daß der visuell-räumliche Notizblock in einen passiven (visuellen) Speicher und einen aktiven (räumlichen) Rehearsalprozeß unterteilt werden kann. Aufgenommenes visuelles Material kommt dabei direkt in den Speicher und kann für einige Zeit aufrechterhalten werden. Räumliches Material kommt dagegen nur über den Rehearsalprozeß in den visuellen Speicher.

### 1.2.2.3 *DIE ZENTRALE EXEKUTIVE*

Wie bereits erwähnt kommt der zentralen Exekutive in Baddeleys Modell eine besondere Stellung zu, da sie viele wichtige Funktionen wie Informationsabruf und -abgabe sowie Regulation und Koordination integriert. Genau diese zentrale Position führt zu Unschlüssigkeiten im theoretischen Modell: Ausgehend von der These, daß das Arbeitsgedächtnis nicht selbstregulierend funktioniert, sondern die zentrale Exekutive die Funktion einer koordinierenden und organisierenden Einheit erhält, wird deutlich, daß die theoretische Basis dieses Konstrukts noch nicht ausreichend geklärt ist (Baddeley, 1996).

Eine weitere Ausdifferenzierung der zentralen Exekutive orientiert sich am Modell der automatischen und aufmerksamkeitsgesteuerten Handlungskontrolle (Norman und Shallice, 1986) und stellt die zentrale Exekutive als Aufmerksamkeitssystem dar. Das Modell von Norman und Shallice (1986) postuliert, daß Handlungen durch zwei Prozesse gesteuert werden und hinsichtlich dieser unterscheidbar sind. Auf der einen Seite stehen automatische Handlungen, die schemagesteuert sind und durch bestimmte Umweltreize ausgelöst werden. Diese Handlungen benötigen keine zentrale Aufmerksamkeitszuwendung. Konfligieren zwei verschiedene Schemata, kann dieser Konflikt entweder durch laterale Aktivierung kompatibler Schemata oder durch laterale Inhibition inkompatibler Schemata beseitigt werden. Auf der anderen Seite wird Aufmerksamkeit zur Kontrolle von Handlungen notwendig, wenn keine Schemata vorhanden sind oder unpassende Schemata aktiviert sind. Ersteres ist bei neuen, unbekanntem Handlungen der Fall, die gelernt und vorausschauend geplant werden müssen. Letzteres tritt ein, wenn man einen bei der Handlung aufgetretenen Fehler bemerkt und korrigiert. Gemäß dem Modell von Norman und Shallice (1986) ist die Regulation bestimmter Schemata durch ein übergeordnetes Aufmerksamkeitssystem („Supervisory Attentional System“ oder SAS) in beiden Fällen nötig, um Störprozesse zu kontrollieren. Durch die Annahme des SAS sah Baddeley (1996) auch die zentrale Exekutive theoretisch belegt.

### 1.2.3 Neuere Forschungsansätze zur funktionellen Trennung der einzelnen Subsysteme von Baddeleys Arbeitsgedächtnismodell

Um die Modellierung, die Baddeley (1990) in Bezug auf die Subsysteme vorgenommen hat, zu hinterfragen, werden in aktuelleren Studien oft Methoden angewendet, die sich der Logik der sogenannten Doppeldissoziation bedienen. Unter einer Doppeldissoziation, deren Anwendung ursprünglich aus der Neuropsychologie stammt, wird klassischerweise verstanden, daß ein Patient mit einer bestimmten Hirnläsion in der Leistung einer Aufgabe A einge-

schränkt ist, nicht aber in der Leistung einer anderen Aufgabe B, während ein weiterer Patient die Aufgabe B ohne Beeinträchtigung bearbeiten kann, nicht aber die Aufgabe A.

Smith und Jonides (1995) übertrugen diese Logik auf Doppelaufgabenexperimente. Oft spielen Doppelaufgabenexperimente, bei denen Probanden zwei Aufgaben simultan ausführen müssen, in der Forschung zum Modell des Arbeitsgedächtnisses eine große Rolle. Die abhängige Variable ist für gewöhnlich die Qualität oder Geschwindigkeit der Ausführung der zuvor definierten Hauptaufgabe. Variiert man den Kapazitätsanspruch der Zweitaufgabe, kann eine „Performance-Operating-Characteristic-Kurve“ erstellt werden, deren Verlauf von dem Ausmaß der Überschneidung der beiden Aufgaben bezüglich der gemeinsam genutzten Ressource bestimmt wird. Nimmt die Qualität und/oder Geschwindigkeit der Ausführung der Hauptaufgabe ab, führt man dies auf mentale Interferenzen zurück. Wenn eine Zweitaufgabe eine Hauptaufgabe A, nicht aber eine Hauptaufgabe B beeinflusst und eine andere Zweitaufgabe eine Hauptaufgabe B, nicht aber eine Hauptaufgabe A beeinflusst, kann man daraus schließen, daß beide Hauptaufgaben durch unterschiedliche Mechanismen prozessiert werden. Bei solchen Untersuchungen geht man meist von begrenzten mentalen Ressourcen aus, d. h., daß die Qualität und/oder Geschwindigkeit einer Aufgabe durch die Kapazität der Ressource limitiert sind. Dies sind dann ressourcenlimitierte Aufgaben, die per definitionem den datenlimitierten Aufgaben gegenüberstehen, bei denen die Ausführung nicht durch Zunahme der Ressource verbessert wird. Begrenzend wirken hier vielmehr physikalische oder strukturelle Kapazitäten. Auch in Bezug auf bildgebende Verfahren findet diese Logik gemäß Jonides et al. (1996) Anwendung: Wird eine Aufgabe A bearbeitet und hängt damit neuronale Aktivität in Hirnregion X, nicht aber in Hirnregion Y zusammen, während die Bearbeitung einer Aufgabe B mit neuronaler Aktivität in Hirnregion Y, nicht aber in Hirnregion X zusammenhängt, kann man annehmen, daß beide Aufgaben von verschiedenen Mechanismen prozessiert werden.

In Bezug auf Modellkomponenten der zentralen Exekutive ist die aktuelle Forschungsmeinung eher kritisch. Letho (1996) stellt beispielsweise in Frage, ob die zentrale Exekutive als Modellkomponente wie Baddeley (1990) sie skizzierte, beibehalten werden kann. Letho (1996) fand keine signifikanten Assoziationen zwischen verschiedenen Tests exekutiver Funktionen (Turm von Hanoi, Wisconsin-Card-Sorting-Test und Goal-Search-Test), allerdings konnten 26 % der Varianz des Globalmaßes des Wisconsin-Card-Sorting-Test durch Maße der Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses (Ziffern oder Wörter nachsprechen oder Corsi-Block-Tapping-Test u. ä.) erklärt werden. Dies wurde in der Form interpretiert, daß der Wisconsin-Card-Sorting-Test sowohl die zentrale Exekutive als auch die Subsysteme belastet. Weiter wurde gefolgert, daß die erwähnten Tests kein einheitliches System (die zentrale Exekutive) messen. Die exekutive Kontrolle könnte also möglicherweise aus verschiedenen

Instanzen bestehen. Auch andere Autoren sprechen sich gegen eine zentrale Instanz der Kontrolle aus (Meyer und Kieras, 1997).

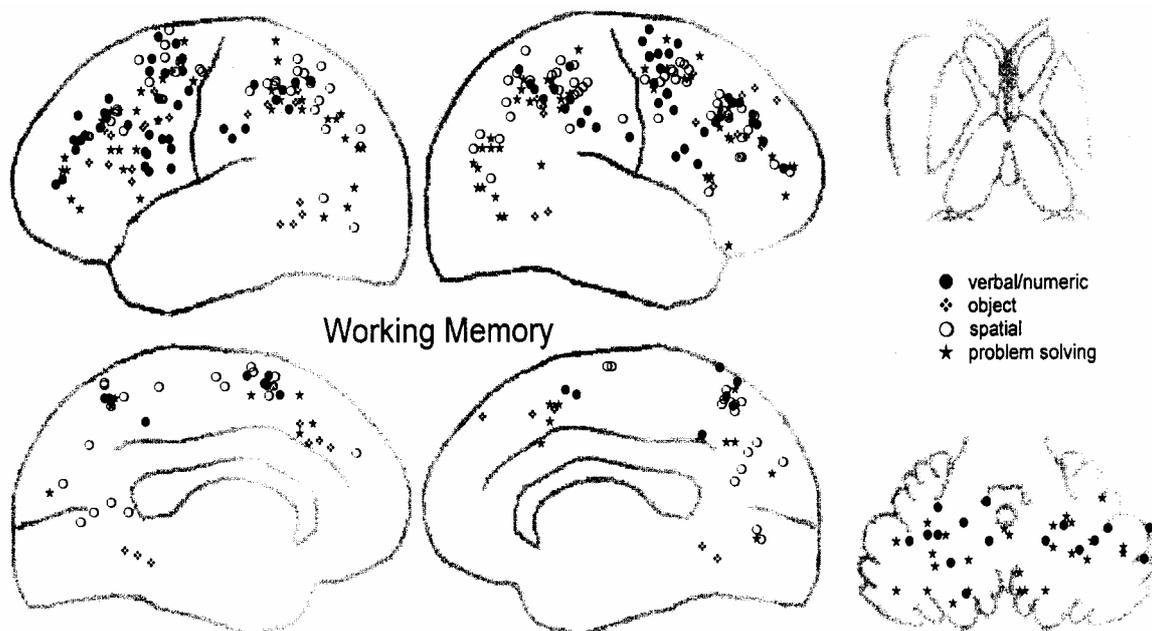
In Bezug auf die Trennung von artikulatorischer Schleife und räumlich-visuellem Notizblock finden sich aus den Bereichen Neuropsychologie, experimentelle Forschung und bildgebende Verfahren zahlreiche Belege, die für eine Trennung der Subsysteme sprechen. So beschrieben Basso et al. (1982) eine 28jährige Patientin, die im Alter von 23 Jahren eine Läsion der linken, sprachdominanten Hirnhemisphäre in Folge eines Schlaganfalls erlitt. Die Patientin zeigte kaum sprachliche Einschränkungen; dafür war ihre Leistung in einem Test zur Gedächtnisspanne mit Ziffern, Buchstaben und Wörtern stark reduziert. Die Leistung im visuell-räumlichen Corsi-Block-Tapping-Test lag jedoch im Normalbereich. Zum Vergleich untersuchte Hanley et al. (1991) eine 55jährige Patientin mit räumlichen Gedächtnisdefiziten, die von einem Aneurisma in der Arteria cerebri media der rechten Hemisphäre und einer dadurch hervorgerufenen Blutung um den Sulcus lateralis herrührten. Bei dieser Patientin war die Leistung im Corsi-Block-Tapping-Test stark reduziert, die verbale Gedächtnisspanne hingegen war überdurchschnittlich gut. Das Leistungsniveau ist allerdings bei beiden Patientinnen ausschließlich nach der Erkrankung erhoben worden, was die Befunde uneindeutig macht, da das prämorbidale Leistungsniveau unbekannt war. In der experimentellen Forschung beschrieben u. a. Farmer et al. (1986), daß verbal-grammatisches Schlussfolgern nur durch zusätzliche artikulatorische Unterdrückung, nicht aber durch eine räumliche Zweitaufgabe beeinträchtigt wurde, während bei räumlichem Schlussfolgern die räumliche Zweitaufgabe, nicht aber die artikulatorische Unterdrückung leistungsmindernd wirkte. Ruchkin et al. (1992) wiesen mittels ereigniskorrelierter Potentiale eine doppelte Dissoziation nach. Während der Lern- und Reproduktionsphase eines verbalen Gedächtnistests wurde im linken Frontallappen eine langsame Negativierung gemessen, bei einem räumlichen Gedächtnistest dagegen konnte eine langsame Negativierung im rechten Parietallappen während der Lern- und Reproduktionsphase beobachtet werden.

#### 1.2.4 Funktionelle Bildgebungsstudien mit Arbeitsgedächtnisaufgaben

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von funktionellen Bildgebungsstudien zum Themenbereich Arbeitsgedächtnis publiziert worden (Cabeza und Nyberg, 2000). In den meisten Arbeiten werden Kontraste gebildet, die auf die Identifizierung der zentralen Exekutive (Baddeley, 1990) ausgerichtet sind. Als Paradigmen werden dabei insbesondere n-back sowie delayed-response Aufgaben verwendet. Bei n-back Aufgaben werden sequentiell Items dargeboten, wobei der Proband die Aufgabe hat, bei dem aktuell dargebotenen Stimulus zu entscheiden, ob es n Durchgänge zuvor bereits schon einmal präsentiert worden ist. Für die-

se Aufgabe ist ein kontinuierlicher Update des Gedächtnisspeichers erforderlich. Die Aufgabenschwierigkeit erhöht sich dabei mit wachsendem  $n$  (vergleiche auch Kapitel 3.3). Bei delayed-response Aufgaben halten Probanden eine Zahl von Items für eine gewisse kurze Zeit im Gedächtnis, um daraufhin bei einzelnen oder mehreren Items zu entscheiden, ob diese in der zuvor gelernten Liste enthalten waren. Bei dieser Aufgabe wird der Speicher demnach immer wieder geleert.

Arbeitsgedächtnisaufgaben führen fast immer zu Aktivierungen in einem Netzwerk von präfrontalen und parietalen Hirnregionen (vergleiche Abbildung 7). Präfrontale Aktivierungen sind hauptsächlich in Brodman Area (BA) 6, BA 44, BA 9 und BA 46 zu finden (Cabeza und Nyberg, 2000). Das linkshemisphärische BA 44 (Broca-Areal) ist besonders häufig bei verbalem Stimulusmaterial involviert und gilt als eine zentrale Region für verbale Prozesse im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben. Weniger spezifisch zeigen sich Aktivierungen in BA 6. Diese treten sowohl bei visuell-räumlichen, verbalen sowie exekutiven Kontrasten auf, was zu der Annahme führte, daß sich hier allgemeine Aspekte des Arbeitsgedächtnisses wiederfinden.



**Abbildung 7.** Repräsentative Aktivierungsmaxima (publizierte Koordinaten), die mit Arbeitsgedächtnisaufgaben assoziiert sind (aus Cabeza und Nyberg, 2000)

Aktivierungen in BA 9 und BA 46 treten wiederum spezifischer auf (D' Esposito, 1998). Diese Regionen sind häufiger bei Aufgaben involviert, die aktive Updateprozesse erfordern (n-back). Dieser Befund steht im Einklang mit dem Modell von Petrides (1994; 1995), der von einer funktionellen Differenzierung des präfrontalen Kortex ausgeht: Ventrolaterale Anteile

sind demzufolge insbesondere an einfachen Speicherungsprozessen beteiligt, wobei dorso-laterale Regionen eher bei exekutiven Kontroll- und Monitoringfunktionen aktiviert werden. Eine weitere Veruch der Dissoziation zwischen diesen beiden anatomischen Regionen wurde auf der Basis des Itemmaterials unternommen (z. B. Goldman-Rakic, 1996). Ihrer Auffassung nach sind ventrolaterale präfrontale Regionen eher mit Objekt-Stimuli und dorsolaterale eher mit räumlichen Stimuli assoziiert. Diese Annahme ist nach Cabeza und Nyberg (2000) nicht aufrechtzuerhalten. Ebenso trifft die Theorie, daß im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben objektbezogene Items linkshemisphärisch und räumliche Items rechtshemisphärisch verarbeitet werden, nur eingeschränkt zu (Smith et al., 1995; 1996).

Die ebenso häufig identifizierten Regionen des kortikalen Arbeitsgedächtnisnetzwerks bilden BA 7 und BA 40 im parietalen Kortex. Bei verbalem Itemmaterial existiert eine Tendenz zur Dominanz der linken Hemisphäre (Cabeza und Nyberg, 2000). In Bezug auf das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1990) wurde die linksseitige Parietalregion vielfach mit dem phonologischen Speicher assoziiert, während frontale Areale eher mit der artikulatorischen Schleife in Verbindung gebracht wurden (z. B. Awh et al., 1996). Bei figurativem Itemmaterial präsentiert sich die Aktivierung bilateral.

Seltener werden weiterhin cerebellare, okzipitale, temporale und cinguläre Strukturen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben identifiziert. Aktivierung im anterioren Cingulum (häufig BA 32) wird jedoch nicht als spezifisch für die Art der Aufgabe angesehen, sondern steht wahrscheinlich mit ihrer Schwierigkeit in Zusammenhang (Barch et al., 1997). Okzipitale Aktivierungen treten besonders bei visuell-räumlichen Stimuli in Erscheinung. Dies wird mit einer erhöhten visuellen Aufmerksamkeitsleistung, die für die Bearbeitung dieses Itemmaterials notwendig ist, zu erklären versucht (Cabeza und Nyberg, 2000). Im Gegensatz dazu sind Aktivierungen im Kleinhirn im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben besonders prominent bei verbalen Reizen, was auf eine stärkere Zuständigkeit für phonologische Prozesse schließen läßt.

## 2 Neuropsychologische Voruntersuchung

Eine Grundlage für die später dargestellte funktionelle Bildgebungsstudie (fMRT-Untersuchung) ist unter anderem eine neuropsychologische Studie unserer Arbeitsgruppe, in der wir die kognitive Leistungsfähigkeit bei Ecstasykonsumenten untersuchten. Aufgrund des rückständigen Wissensstandes bezüglich der Bedeutung von 5-HT für kognitive Funktionen zum Zeitpunkt der hier geschilderten Voruntersuchungen mußten die neuropsychologischen Untersuchungen einen *explorativen Charakter* haben und die wesentlichen kognitiven Bereiche abdecken. Theoriegeleitet wurde bei der Testauswahl solchen Verfahren der Vorzug gegeben, die Aussagen zu impulsivem Löseverhalten mit vorschnellen Reaktionen und zu beeinträchtigten hemmenden Kontrollfunktionen erlauben. Defizitäre Leistungen in Teilbereichen mnestischer Funktionen sollten überprüft werden. Es wurden insgesamt schwierige Tests mit hohen Anforderungen an das Leistungsniveau ausgewählt, da zu erwarten war, daß eventuelle Auffälligkeiten subtil sein würden.

### 2.1 Stichprobe der Voruntersuchung

Das Stichprobenkollektiv der Voruntersuchung bestand aus 28 Ecstasykonsumenten, die mit einer Gruppe von Nicht-Konsumenten und einer Gruppe von Cannabiskonsumenten verglichen wurden. Die Cannabisgruppe wurde zusätzlich als Vergleichskollektiv herangezogen, da der Parallelkonsum von Haschisch und Marihuana in der Ecstasygruppe im Gegensatz zu anderen Substanzen nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Voruntersuchung erfolgte an der Psychiatrischen Klinik der RWTH Aachen. Die Probanden stimmten zu während der letzten sieben Tage vor Untersuchungsbeginn außer Cannabis keine illegalen Drogen konsumieren. Zu Beginn eines jeden Testtages wurde ein Drogenscreening an einer Urinprobe der Probanden durchgeführt, um zumindest einen kurz vor der Untersuchung eventuell erfolgten, vom Probanden verschwiegenen Drogenkonsum zu erfassen.

Bei allen Ecstasykonsumenten war der Gebrauch von MDMA und seinen Derivaten mit Parties, Raves und ähnlichen Tanzveranstaltungen verbunden. Von den 28 Ecstasyprobanden gaben 26 einen regelmäßigen Konsum über einen Zeitraum von durchschnittlich  $27 \pm 18,4$  Monaten an (Bandbreite: 6 bis 60 Monate). Zwei Probanden hatten keinen *regelmäßigen* Konsum, aber insgesamt mehr als 25 Ecstasytabletten in den letzten zwei Jahren eingenommen. Die geschätzte Kumulativdosis betrug durchschnittlich  $93,4 \pm 119,9$  Tabletten (Bandbreite: 20 bis 500). Die durchschnittliche Konsumfrequenz betrug  $2,4 \pm 1,6$  x im Monat

(Bandbreite: 0,75 bis 8 x im Monat). Die durchschnittliche Einmaldosis betrug  $1,4 \pm 0,9$  Tabletten (Bandbreite: 0,5 bis 3,5 Tabletten), wobei von 11 Konsumenten die übliche Einmaldosis von einer Tablette angegeben wurde. Das durchschnittliche Alter beim Beginn des Konsums betrug  $19,4 \pm 3,3$  Jahre (Bandbreite: 14 bis 27 Jahre). Der letzte Konsum lag bei den meisten Probanden 2 bis 8 Wochen vor dem Untersuchungstermin. Bei 4 Probanden war er kürzer (7 bis 10 Tage) und bei 2 Probanden länger (jeweils 6 und 12 Monate). Der Zeitraum seit dem letzten Ecstasykonsum betrug somit zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel  $41 \pm 71,1$  Tage (Median: 23 Tage) bei einer Bandbreite von 7 Tagen bis zu einem Jahr. Die Hälfte der Probanden gab in der Drogenanamnese an, regelmäßig Alkohol zu trinken. Über regelmäßigen Cannabiskonsum berichteten 21 Personen. Bei 17 der 28 Probanden ließen sich durch das bereits angesprochene Drogenscreening THC-Rückstände feststellen (vergleiche Tabelle 5). Regelmäßiger Amphetaminkonsum wurde bei neun Probanden festgestellt; dieser lag jedoch, ebenso wie bei den übrigen „harten Drogen“, mindestens zwei Jahre zurück oder war sehr sporadisch. Die Einschätzung der Regelmäßigkeit wurde in diesem Zusammenhang von den Probanden selbst vorgenommen. Hätte man auch den seltenen Gebrauch anderer Substanzen berücksichtigt, so lägen die Prozentwerte um einiges höher, da es kaum Ecstasykonsumenten gibt, die nicht auch Erfahrungen mit einer Vielzahl anderer Substanzen gemacht haben (vergleiche auch Schuster et al., 1998). Trotz des Konsums anderer Drogen war bei allen Probanden MDMA die Droge der Wahl. Dies ließ sich durch die kumulative Gesamtdosis bezüglich einzelner Substanzen belegen. Der Median konsumierter Amphetamine lag bei 2,5 g pro Person über die gesamte Lebensspanne, für Kokain ebenfalls bei 2,5 g, 15 Einheiten bei LSD und 10 Einheiten bei Psilocybin. Diese Mengenangaben zeigen deutlich, daß andere Substanzen in der Stichprobe eine weitaus geringere Rolle spielen.

Die soziodemographischen Daten sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Ecstasygruppe wies im Schnitt einen etwas geringeren Bildungsstand als die beiden übrigen Gruppen auf; dieser Effekt war jedoch nicht signifikant ( $\chi^2$ -Test:  $\chi^2 = 6.44$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,59$ ). Ansonsten waren die Unterschiede zwischen den Gruppen marginal.

**Tabelle 5.** Soziodemographische Daten und Cannabiskonsum in den drei Gruppen (n=28 in jeder Gruppe)

	Ecstasykonsumenten	Cannabiskonsumen- ten	Nicht-Konsu- menten
durchschnittliches Alter (Bandbreite)	23,25 Jahre (18-29)	22,9 Jahre (18-31)	23,5 Jahre (18-30)
Geschlechtsverteilung	M 16 : W 12	M 15 : W 13	M 17 : W 11
<b>Bildungsstand:</b>			
kein Schulabschluß	1	0	0
Hauptschulabschluß	2	2	0
Realschulabschluß oder mittlere Reife	8	5	8
Abitur / Fachabitur	16	20	20
Hochschulabschluß	1	1	0
<b>Merkmale des Cannabiskonsums:</b>			
Konsum: regelmäßig / gelegentlich / nie	22 / 1 / 5	23 / 2 / 3	0 / 20 / 8
durchschnittliche Konsum- frequenz	an 20,7 ± 11,5 Tagen im Monat	an 20,95 ± 10,2 Tagen im Monat	-
durchschnittliche ge- schätzte Tagesdosis	650 ± 635 mg pro Tag	724 ± 608 mg pro Tag	-
Dauer des regelmäßigen Konsums	66,6 ± 37 Monate	35,1 ± 24 Monate	-
Alter bei Beginn des Kon- sums	16,6 ± 2,9 Jahre	17,1 ± 2,4 Jahre	-
verstrichene Zeit seit letz- tem Konsum	MW: 4,3 ± 5,3 Tage	MW: 4,0 ± 15,5 Tage	-

## 2.2            **Verwendete Instrumente im Rahmen der kognitiven Testbatterie**

Möglichen kognitive Einbußen wurden mit einer umfassenden Testbatterie erfaßt. Die einzelnen Verfahren aus den Bereichen Aufmerksamkeit, kognitiver Interferenz, Lernen, Gedächtnis und Aspekten der allgemeinen Intelligenz werden im Folgenden dargestellt.

### 2.2.1            **Aufmerksamkeitsleistungen**

Für die Untersuchungen zu Aufmerksamkeitsleistungen wurde ein spezielles Testsystem zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen in computerisierter Form angewendet, welches im Psychologischen Institut der Universität Freiburg entwickelt worden war. Bei der Entwicklung dieser *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)* von Zimmermann und Fimm (1993) wurden die modernen Komponententheorien der Aufmerksamkeit berücksichtigt (Posner und Petersen, 1990). Aus den Einzeltests des TAP-Systems wurden fünf Untertests ausgewählt. Bei allen Tests sind sehr komplexe Auswertungen möglich, da neben Reaktionszeiten und fehlenden Antworten auch vorschnelle und falsche Antworten gesondert erfaßt werden können. Durch die Auswertung dieser Aspekte sind Aussagen zu Disinhibitionen beziehungsweise zu impulsiven, vorschnellen Reaktionen möglich. Die einzelnen Tests werden in der Reihenfolge der tatsächlichen Testdurchführung vorgestellt.

#### 2.2.1.1            **ERFASSUNG DER PHASISCHEN ALERTNESSREAKTION**

Im ersten Aufmerksamkeitstest sollte die *phasische Alertness* (z. B. Posner und Rafal, 1987) erfaßt werden, womit die Fähigkeit bezeichnet wird, in Erwartung eines Reizes hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten. Ihre Wirkung wäre mit der Situation vergleichbar, in der ein Wettläufer auf das Startsignal wartet. Nachweisbar ist die Alertnessreaktion über die Erfassung der Reaktionsbeschleunigung auf einen durch einen Warnreiz angekündigten, kritischen Reiz (Posner, 1975).

Die Untersuchung zur Erfassung der phasischen Alertnessreaktion bestand darin, daß die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz (Kreuz auf dem Bildschirm) mit und ohne einen akustischen Warnreiz erfaßt wurde. Bestimmt wurde daher sowohl die einfache Reaktionszeit, die nach Fimm (1989) den zuverlässigsten Indikator für einen Faktor der allgemeinen Reaktionsverlangsamung (*tonische Alertness*) darstellt wie auch die phasische Alertnessreaktion durch die Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei Durchgängen mit und ohne Warnreiz.

Die Durchführung erfolgte nach einem ABBA-Design (A = Durchführung ohne Warnreiz; B = Durchführung mit Warnzeichen). Bei den Reizdarbietungen mit Warnreiz war das Intervall zwischen Warnton und kritischem Reiz zufällig. Pro Serie wurden 20 Reize präsentiert.

### 2.2.1.2 **ERFASSUNG DER REAKTIONS-SELEKTIONSLEISTUNG DURCH DEN GO/NOGO-TEST**

Mit dem Einsatz einer Go/Nogo-Aufgabe sollte die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion bei den Probanden überprüft werden. Fimm (1989) konnte zeigen, daß ein spezifischer Faktor für die Parameter des *Go/Nogo-Tests* zu identifizieren ist. Er beschrieb diesen Faktor als *Reaktions-Selektionsleistung*. Das Verfahren soll die Fähigkeit zur Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Reizen (im Hinblick auf die Fehler) und die Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen prüfen. Für unsere Untersuchung war der Vergleich mit der einfachen Reaktionszeit beim Alertness-Test von Interesse.

Als Reizmaterial dienten fünf Quadrate mit unterschiedlichen Füllmustern (vergleiche Abbildung 8), von denen zwei als kritisch definiert waren, Reize also, auf die eine Reaktion erfolgen sollte. Die Durchführung erfolgte mittels 50 Reizen, von denen 20 kritische Reize darstellen.



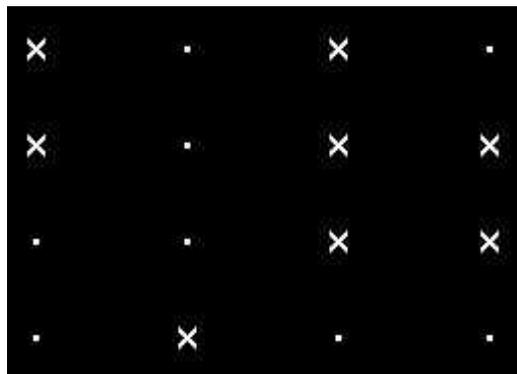
Abbildung 8. Auszug aus der Instruktion zum Go/Nogo-Test (Zimmermann und Fimm, 1993)

### 2.2.1.3 **GETEILTE AUFMERKSAMKEIT**

Situationen, in denen eine *geteilte Aufmerksamkeit* gefordert wird, sind nach Lane (1982) eher die Regel als die Ausnahme. Im Rahmen der Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen stellte dieser Test die wohl schwierigste Aufgabe dar, so daß viele Probanden

über Probleme mit der Bearbeitung klagten. Die klinische Relevanz einer solchen Leistungsminderung in Aufgaben zur geteilten Aufmerksamkeit besteht unbeschadet von der vehement geführten Diskussion, ob Aufmerksamkeit tatsächlich eine Funktion mit beschränkter Kapazität darstellt (Neumann, 1985). Damit mag die Frage zusammenhängen, ob die geteilte Aufmerksamkeit tatsächlich eine spezifische Fähigkeit darstellt, was von einigen Autoren in Zweifel gezogen wird (zum Beispiel Lane, 1982).

Prüfbar ist die geteilte Aufmerksamkeit mittels „*dual-task*“ Aufgaben, in denen gleichzeitig zwei Reizdarbietungen beachtet werden müssen. Dabei sollte durch die Wahl der Aufgaben sichergestellt sein, daß es zu keiner strukturellen Interferenz zwischen den Informationskanälen kommt (Kahnemann, 1973). In der vorliegenden Untersuchung wurde dies durch eine optische Aufgabe (das Erkennen eines Quadrates, das von mehreren auf dem Bildschirm erscheinenden Kreuzen gebildet wird (vergleiche Abbildung 9)), und eine akustische Aufgabe (das Erkennen einer Unregelmäßigkeit in der alternierenden Folge eines hohen und eines tiefen Tons) sichergestellt. Es wurden 100 optische und die doppelte Anzahl akustischer Reize appliziert.

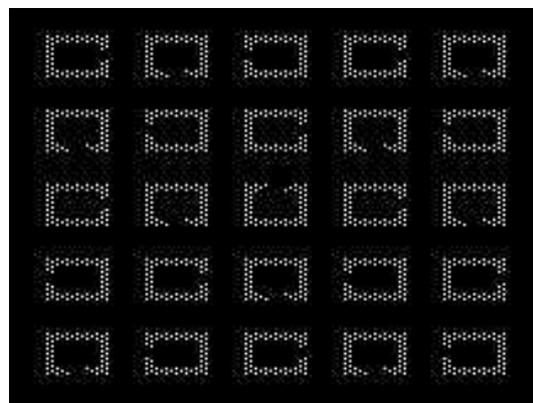


**Abbildung 9.** Beispielmatrix eines optisch-kritischen Reizes aus dem Test zur geteilten Aufmerksamkeit (Zimmermann und Fimm, 1993)

#### **2.2.1.4 VISUELLES SCANNING**

Mit dem Test zum Visuellen Scanning sollte die Fähigkeit zum *visuellen Abtasten* des Gesichtsfeldes geprüft werden. Diese Aufgabe, bei der ein kritisches Zeichen in einer Matrixanordnung mit jeweils fünf Zeilen und Spalten entdeckt werden sollte, setzt die Intaktheit mehrerer Teilfunktionen voraus. Die Leistung in dieser Aufgabe kann durch gestörte Blickbewegung, durch eine Störung der Systematik des Scannings oder durch eine reduzierte Dauer- aufmerksamkeit bedingt sein (Teuber, 1964).

Die Reizvorlage bestand aus einer Matrix von Elementen, die jeweils nach einer Seite offen waren, in einer Anordnung von jeweils fünf Zeilen und Spalten. Den kritischen Reiz stellte ein nach oben offener Kreis (in Abbildung 10 exakt in der Mitte der Matrix) dar, der in der Reizvorlage enthalten sein kann oder nicht. Zwei Tasten dienten der Antwort „enthalten“ beziehungsweise „nicht enthalten“. Die Berechnung der Reaktionszeiten für das Auftreten des kritischen Reizes in den fünf Zeilen und Spalten erlaubte es, zu prüfen, ob die Probanden in systematischer Weise die Matrix abgesucht hatten. Bei einem zeilenweisen Durchmustern der Matrix sollte sich dies in einem linearen Anstieg der mittleren Reaktionszeiten für die kritischen Zeilen zeigen. Es wurden 100 Reizdarbietungen gegeben (50 kritische Reize in jeweils unterschiedlicher Position bezogen auf das Zeilen- und Spaltenraster).



**Abbildung 10.** Beispielmatrix aus dem Test zum Visuellen Scanning (Zimmermann und Fimm, 1993)

#### **2.2.1.5 ÜBERPRÜFUNG DER FÄHIGKEIT ZUR SUPRAMODALEN KONTROLLE DURCH DEN TEST ZUM INTERMODALEN VERGLEICH**

Ein weiterer Prozeß gerichteter Aufmerksamkeit stellt die Kontrolle des Inputs aus verschiedenen sensorischen Kanälen dar. Spezifische Defizite in dieser Form von Aufmerksamkeitsleistung konnten von Wagensommer und Zimmermann (1991) nachgewiesen werden. Fehlt die Fähigkeit zur Inputkontrolle des beispielsweise optischen und akustischen Kanals, so spricht man von einem Ausfall der *supramodalen Kontrolle*.

Mit dem Verfahren sollte eine Beeinträchtigung dieser supramodalen Kontrolle anhand von kritischen Reizen geprüft werden, bei denen simultan ein optischer und ein akustischer Reizaspekt zu beachten war. Konkret handelt es sich um einen hohen (530 Hertz) beziehungsweise tiefen Ton (790 Hertz) und einen nach oben beziehungsweise nach unten gerichteten Pfeil. Als kritischer Reiz galt die Übereinstimmung von Tonhöhe und Richtung des Pfeils,

also ein hoher Ton und Pfeil nach oben oder ein tiefer Ton und Pfeil nach unten. Die Zahl der Reizdarbietungen betrug 40 bei 18 kritischen Reizen.

## 2.2.2 Erfassung der kognitiven Interferenz

Zur Erfassung der kognitiven Interferenz wurde der klassische *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)* von Stroop (1935) in der deutschsprachigen Version von Bäumler (1985) verwendet. Der FWIT ist ein sensumotorischer Speed-Leistungstest, der als Testprofil zusätzlich zur Interferenz die kognitiven Grundfunktionen des Lesens und Benennens erfasst.

Der Test besteht aus drei Aufgabenarten, die mit Hilfe von neun Tafeln geprüft werden. Die Aufgabenarten sind das Lesen von Farbwörtern, das Benennen der Farben von Farbstrichen und das Benennen von Farben bei „Farbe-Wort-Inkongruenz“ (Interferenzbedingung). Mit diesen Subtests wurden Fähigkeiten der Informationsverarbeitung im optisch-verbale Funktionsbereich objektiv und zuverlässig gemessen. Die Durchführung erfolgte im Einzelversuch als „Papier- und Bleistiftversion“ und dauerte durchschnittlich zehn Minuten. Die Auswertung lieferte ein aus drei Subtests bestehendes Grundleistungsprofil für Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenzversuch (INT). Zur Analyse werden die Reaktionszeiten bei den unterschiedlichen Testbedingungen herangezogen.

## 2.2.3 Lern- und Gedächtnisleistungen

Zur Analyse von Lern- und Gedächtnisleistungen wurde nur ein Test in computerisierter Form dargeboten, nämlich der Test zum *Visuellen Figuralen Gedächtnis (VIG)* (Hänsgen, 1989). Er entstammt dem *Leistungsdiagnostischen Labor (LEILA)* aus dem Hogrefe Testsystem und wurde von Hänsgen und Merten (1995) herausgegeben. Alle übrigen Tests lagen in „Papier- und Bleistiftversionen“ vor.

### 2.2.3.1 **ERFASSUNG DER VISUELL-RÄUMLICHEN GEDÄCHTNISSPANNE DURCH DEN CORSI-BLOCK-TAPPING-TEST**

Der *Corsi-Block-Tapping-Test* wurde im Rahmen neuropsychologischer Untersuchungen des rechten Temporallappens entwickelt, um eine Untersuchung des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses und des visuell-räumlichen Lernens zu ermöglichen. Der theoretische Bezugsrahmen des Verfahrens liegt in der auf Miller (1956) zurückgehenden Forschung zur

Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses, die sich zunächst jedoch auf verbale Bedeutungseinheiten ("chunks") beschränkte. Eine alternative Sichtweise hierzu stammt von Kintsch (1982), der explizit die Anforderungen der jeweiligen Aufgabe berücksichtigt. Bei leichten Aufgaben können die meisten oder alle zur Verfügung stehenden Ressourcen mit einbezogen werden. Bei schwierigen Aufgaben werden mehr Ressourcen beansprucht als verfügbar sind, worunter die Reproduktionsleistung leidet. Mit dem Corsi-Block-Tapping-Test sollte nun nicht nur die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses bei sinnarem Material untersucht werden, sondern darüber hinausgehend auch die visuelle Merkspanne in Verbindung mit Lernprozessen.

Der Versuch erfolgte mit Hilfe einer Anordnung von neun Blöcken, die vom Versuchsleiter in vorgegebenen Sequenzen berührt werden. Der Proband sollte unmittelbar danach dieselbe Sequenz zeigen. Die Merkspanne entsprach der längsten Sequenz, die wiederholt werden konnte.

### **2.2.3.2 ZAHLENNACHSPRECHEN**

Der Subtest zum Zahlennachsprechen war einer von insgesamt drei in der Voruntersuchung verwendeten Untertests des *Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene - Revision (HAWIE-R)* (Wechsler, 1991). Das Ergebnis spiegelt die Gedächtnisspanne für Zahlen wider. Laut Wechsler (1964) liefert der Test zwar keinen Aufschluß für einen allgemeinen Faktor der Intelligenz, niedrige Werte sind jedoch häufig mit Störungen der Aufmerksamkeit verbunden. Dies gilt insbesondere für die Variante des Rückwärtsnachsprechens.

Die Durchführung erfolgte nach Vorgabe der Handanweisung des HAWIE-R (Wechsler, 1991). Die Zahlen wurden vom Versuchsleiter vorgelesen und mußten vom Probanden unmittelbar wiederholt werden. Pro Variante (vorwärts und rückwärts) gab es maximal sieben Durchgänge á zwei Zahlenreihen.

### **2.2.3.3 VERBALES GEDÄCHTNIS**

Die Erfassung des verbalen Gedächtnisses erfolgte durch den *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)* von Helmstaedter und Durwen (1990). Dieser Test ist die deutschsprachige standardisierte Version des etablierten *Auditory verbal learning tests (AVTL)* von Rey (1964). Er prüft die unmittelbare Gedächtnisspanne und Lernleistung über maximal fünf Durchgänge, längerfristiges Behalten, Gedächtnisverlust durch Interferenz und die Wiedererkennungslleistung für sprachliches Material.

Das Verfahren bestand aus einer Wortliste A mit 15 Substantiven (Lernliste), einer zweiten Wortliste B mit ebenfalls 15 Substantiven (Interferenzliste) und einer dritten Liste C (Wiedererkennungsliste) mit insgesamt 50 Wörtern aus den Listen A und B sowie semantisch und phonetisch mit A oder B in Beziehung stehenden Wörtern. Die Wortlisten wurden vom Versuchsleiter vorgelesen und mußten vom Probanden direkt wiederholt werden. Es gab maximal fünf Durchgänge.

#### 2.2.3.4 VISUELLES FIGURALES GEDÄCHTNIS (VIG)

Im Unterschied zu Anforderungen, die die verbale Merkfähigkeit prüfen, läßt sich in Aufgaben zum visuell-figuralen häufig das zu Behaltende nicht auf einen einzelnen Begriff reduzieren. So ist es beispielsweise notwendig, daß neben einer möglichen begrifflichen Repräsentation (zum Beispiel als Viereck oder Dreieck) auch Größen- und Lageinformationen aufzunehmen und zu speichern sind. Dies macht den Lernprozeß außerordentlich störanfällig.

Die Erfassungsmethodik stellte sich wie folgt dar: Acht Zielmuster wurden einzeln für je vier Sekunden dargeboten (vergleiche Abbildung 11). Die Muster wurden aus den Zeichen „o“ und „+“ auf einer 4x4-Matrix gebildet (mit drei bis acht Zeichen pro Muster). Anschließend waren sie unter jeweils fünf gleichzeitig dargebotenen Mustern wiederzuerkennen. Dabei wies je eine Alternative eine große Ähnlichkeit mit dem kritischen Reiz auf. Zur Konstruktion der Distraktormuster wurde ein partieller Austausch der Zeichen (o und +) innerhalb des Musters vorgenommen. Darbietung und Auswahl wurden höchstens fünf mal wiederholt. Erkannte der Proband in einer Serie alle Zeichen richtig, so wurde der Test vorzeitig abgebrochen.

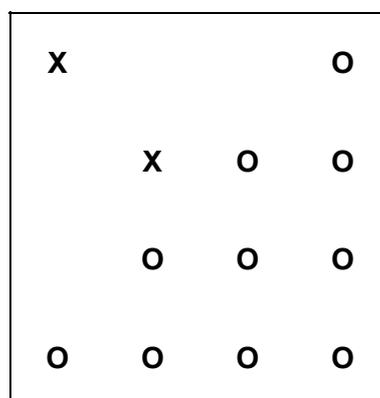


Abbildung 11. Beispielmatrix für einen Reiz aus dem VIG (Hänsgen, 1989)

## 2.2.4 Aspekte der allgemeinen Intelligenz

Mit Ausnahme des Tests zum logischen Schlußfolgern, der wie der VIG (Hänsgen, 1989) aus dem LEILA des Hogrefe Testsystem (Hänsgen und Merten, 1995) stammt, lagen die Tests als „Papier- und Bleistiftversionen“ vor.

### 2.2.4.1 LOGISCHES SCHLUßFOLGERN

Die logisch-abstrakte Intelligenz wurde mit dem *Leistungs-Prüfsystem / Untertest 4 (LPS-4)* (Horn, 1983) erfaßt. Wolfram et al. (1986) haben sich für seine Eignung zur Abschätzung der Intelligenzkomponente *fluide Intelligenz* ausgesprochen, die die aktuelle Problemlösefähigkeit erfassen soll.

Erfaßt wurde die Fähigkeit zur Erkennung von logisch-abstrakten Regeln. Dazu sind Reihen aus jeweils neun Buchstaben und/oder Zahlen zu betrachten. Abbildung 12 stellt exemplarisch eine Reihe dar, wobei das hervorgehobene Feld den kritischen Reiz darstellt. Eines der Elemente verletzt die Regel, nach der die einzelnen Elemente angeordnet sind. Dieser Distraktor ist vom Probanden zu erkennen. Für die Bearbeitung von 40 Reihen blieben dem Probanden acht Minuten Zeit.

1	A	2	B	3	D	4	D	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Abbildung 12. Beispielreihe aus dem LPS-4 (Horn, 1983)

### 2.2.4.2 MOSAIK-TEST

Der klassische Mosaik-Test aus der HAWIE-R-Testbatterie (Wechsler, 1991) erfaßt die komplexe Fähigkeit der Visuokonstruktion. Die Leistung im Mosaik-Test korreliert sowohl mit der einfachen Reaktionszeit als auch mit der Güte der präfrontalen Hirnfunktionen wie z. B. Planen (Wechsler, 1964).

Der Test bestand aus neun Musterkärtchen, die der Proband mit mehrfarbigen Würfeln nachlegen soll. Je nach Bearbeitungszeit wurden für die Leistung Punkte vergeben.

### 2.2.4.3 WORTFLÜSSIGKEIT

Mit dem Wortflüssigkeitstest wird die schnelle Abrufbarkeit und Verfügbarkeit sprachlichen Materials aus dem Gedächtnis erfaßt. Auch diese Testleistung korreliert mit der allgemeinen Intelligenz und ist bei frontalen Hirnschädigungen beeinträchtigt. Der Test stellt eine Variante des *Benton-Word-Fluency-Tasks* dar (Benton und Hamsher, 1978).

Die Probanden hatten die Aufgabe, möglichst viele Wörter einer bestimmten Kategorie innerhalb einer Minute zu generieren und laut zu nennen. Es waren sieben Kategorien vorgesehen, wobei auch Kategorien mit alternierendem Kriterium eingeführt wurden, um den Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zu erhöhen. Die Kategorien waren im einzelnen:

- dreimal phonologisch (Wörter mit Anfangsbuchstaben M, B und S),
- einmal semantisch (Tiere),
- einmal alternierend phonologisch (abwechselnd Wörter mit Anfangsbuchstaben F und R),
- einmal alternierend semantisch (abwechselnd Berufe und Supermarktartikel) und
- einmal alternierend phonologisch und semantisch (abwechselnd Wörter mit Anfangsbuchstaben A und Pflanzen).

### 2.2.4.4 ALLGEMEINES WISSEN

Zur Abdeckung des Faktors der *kristallinen Intelligenz* wurde der Untertest *Allgemeines Wissen* aus dem HAWIE-R (Wechsler, 1991) angewendet. Er besteht aus 24 Fragen, die auf ein Wissen abzielen, das sich laut Wechsler (1964) eine Person in ihrem Leben angeeignet haben sollte.

Der Versuchsleiter las in der Untersuchung die Fragen einzeln vor und kontrollierte, ob die Beantwortung der Wissensfrage durch den Probanden richtig oder falsch war.

## 2.3 Ergebnisse der Voruntersuchung

Die Darstellung der Ergebnisse ist in zwei Abschnitte gegliedert. Zunächst wurden die Testleistungen einzeln mittels einer *einfaktoriellen Varianzanalyse* (ANOVA) auf Mittelwertunterschiede untersucht und die Effekte durch den *Scheffé-Test* konkretisiert. Zum Vergleich wurde der *Kruskal-Wallis-Test* angewendet. Anhand von Korrelationsanalysen werden im weite-

ren Anschluß Zusammenhänge zwischen kognitiven Parametern und drogenanamnestischen Daten bezüglich der Substanzen Ecstasy und Cannabis hergestellt (z. B. Bortz, 1993).

### 2.3.1 Mittelwertvergleiche der einzelnen Tests

Für alle Tests erfolgt die Erläuterung der Ergebnisse aus den Mittelwertvergleichen nach demselben Muster: Zunächst werden die aus dem Datensatz extrahierten Variablen bezüglich der im vorherigen Kapitel erläuterten Einzeltests definiert. Die Anzahl der Variablen richtet sich dabei nach der Komplexität der Datenstruktur und ist folglich höchst unterschiedlich. Die Ergebnisse der Analysen werden umfassend in einer Tabelle dargestellt und auffällige Kennwerte genauer betrachtet. Die Ergebnistabellen sind wie folgt aufgebaut: Die erste Spalte bezeichnet den Variablennamen, der zuvor definiert wurde. Die folgenden drei Spalten beinhalten den Mittelwert der jeweiligen Untersuchungsgruppe. Der nächste Block stellt die statistischen Kennwerte dar, nämlich  $F$  und  $p$  aus der einfaktoriellen ANOVA sowie das für Rangbindungen korrigierte Signifikanzniveau, das aus dem Kruskal-Wallis-Test hervorgeht, bezeichnet mit  $Kp$  (vergleiche Brosius und Brosius, 1995). Der letzte Block der Tabelle präsentiert die Ergebnisse des Scheffé-Tests, der als post-hoc-Verfahren der ANOVA angeschlossen wurde und dessen signifikante Ergebnisse ( $p < .05$ ) durch einen Stern (\*), nicht signifikante Ergebnisse durch das Kürzel -n. s.- gekennzeichnet werden.

#### 2.3.1.1 **AUFMERKSAMKEITSLEISTUNGEN**

Die Erfassung der Aufmerksamkeitsleistungen durch das computerunterstützte TAP-System (Zimmermann und Fimm, 1993) ermöglicht eine exakte Bestimmung der Reaktionszeiten, deren Variabilität sowie die Berechnung definierter Kennwerte.

##### 2.3.1.1.1 PHASISCHE ALERTNESSREAKTION

Für die Analyse dieses Tests wurden die Ergebnisse der beiden unterschiedlichen Bedingungen (mit/ohne Warnton) getrennt betrachtet (vergleiche Tabelle 6), da sich bei einer ersten Durchsicht der Daten Gruppenunterschiede herausbildeten.

**Tabelle 6.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zur phasischen Alertnessreaktion

alert_1	Mittelwert der Trials ohne Warnton in Millisekunden
alert_2	Standardabweichung der Trials ohne Warnton in Millisekunden
alert_3	Mittelwert der Trials mit Warnton in Millisekunden
alert_4	Standardabweichung der Trials mit Warnton in Millisekunden
alert_5	Kennwert für die phasische Alertness
alert_6	Anzahl der richtigen Reaktionen insgesamt

Laut ANOVA fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ecstasy- und Kontrollgruppe bei der Variable *alert\_4*, die die Standardabweichung der Trials mit Warnton repräsentiert (vergleiche Tabelle 7). Die Ecstasykonsumenten wiesen eine höhere Streuung der Reaktionszeiten unter dieser Bedingung auf. Dieser Effekt konnte durch den nonparametrischen Test nicht bestätigt werden. Alle anderen Ergebnisse waren statistisch unauffällig, insbesondere der errechnete Kennwert der phasischen Alertness (*alert\_5*).

**Tabelle 7.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur phasischen Alertnessreaktion (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
alert_1	226,03	227,19	222,56	,22	,798	,707	n.s.	n.s.	n.s.
alert_2	33,46	30,20	26,44	1,72	,186	,360	n.s.	n.s.	n.s.
alert_3	224,90	219,56	209,50	1,47	,237	,300	n.s.	n.s.	n.s.
alert_4	44,62	32,15	27,24	3,33	,041	,297	n.s.	★	n.s.
alert_5	,02	,03	,03	,61	,545	,510	n.s.	n.s.	n.s.
alert_6	77,25	77,71	77,75	1,80	,172	,338	n.s.	n.s.	n.s.

Ein Vergleich zwischen den beiden Versuchsbedingungen führte dennoch zu dem Schluß, daß die Ecstasygruppe weniger von dem Warnreiz profitierte als die beiden anderen Gruppen, auch wenn der Effekt nicht statistisch bedeutsam war. Eine nähere Betrachtung der Anzahl der richtigen Reaktionen (*alert\_6*) war nicht sinnvoll, da die allgemeine Performanz zu hoch war, also ein Deckeneffekt vorlag, was bei Betrachtung der Gruppenmittelwerte deutlich wurde (vergleiche Tabelle 7). Zog man statt der Mittelwerte die Mediane der Reaktionszeiten heran, so kam man zu demselben Ergebnis.

## 2.3.1.1.2 Go/NOGO-TEST

Zur Analyse des Go/Nogo-Tests wurden drei Variablen herangezogen, wie Tabelle 8 zeigt.

**Tabelle 8.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Go/Nogo-Tests

gonog_1	Mittelwert der Reaktionszeiten aller Trials in Millisekunden
gonog_2	Standardabweichung aller Trials in Millisekunden
gonog_3	Anzahl der richtigen Reaktionen insgesamt

Die Experimentalgruppe wies im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen eine deutlich herabgesetzte Reaktionsfähigkeit auf (vergleiche Tabelle 9), wobei es keinen Unterschied zwischen kritischen und nicht-kritischen Durchgängen gab (*gonog\_1*). Dieser Effekt wurde durch das verteilungsfreie Verfahren bekräftigt. Dabei ist nicht verwunderlich, daß auch die Variabilität der Reaktionszeiten größer war (*gonog\_2*). Auch hier war die Varianz zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl richtiger Reaktionen wenig aussagekräftig (*gonog\_3*).

**Tabelle 9.** Voruntersuchung: Auswertung des Go/Nogo-Tests (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests ( $K_p$ ) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
gonog_1	533,52	485,27	479,32	7,78	,001	,002	*	*	n.s.
gonog_2	77,09	66,25	62,03	5,02	,009	,039	n.s.	*	n.s.
gonog_3	22,43	23,29	23,68	2,58	,082	,460	n.s.	n.s.	n.s.

## 2.3.1.1.3 GETEILTE AUFMERKSAMKEIT

Analog zum Go/Nogo-Test standen auch beim Test zur geteilten Aufmerksamkeit drei Variablen für die statistische Analyse zur Verfügung (vergleiche Tabelle 10). Die Variablen wiesen auf eine Reaktionsverlangsamung der Experimentalgruppe hin und waren nach dem Kruskal-Wallis-Test signifikant. Laut ANOVA waren die Unterschiede jedoch statistisch nicht bedeutsam (vergleiche Tabelle 11).

**Tabelle 10.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zur geteilten Aufmerksamkeit

getau_1	Mittelwert der Reaktionszeiten aller Trials in Millisekunden
getau_2	Standardabweichung aller Trials in Millisekunden
getau_3	Anzahl der richtigen Reaktionen insgesamt

Wurden die Reaktionszeiten getrennt nach der optischen (Kreise) und akustischen (Töne) Bedingung betrachtet, so wurde deutlich, daß die Tendenz zu Reaktionsverlangsamung in der Experimentalgruppe auf die akustische Bedingung zurückzuführen war.

**Tabelle 11.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur geteilten Aufmerksamkeit (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
getau_1	697,26	659,04	668,04	2,86	,063	,043	n.s.	n.s.	n.s.
getau_2	175,90	166,16	170,85	,18	,835	,760	n.s.	n.s.	n.s.
getau_3	30,07	30,68	31,04	2,71	,073	,061	n.s.	n.s.	n.s.

#### 2.3.1.1.4 VISUELLES SCANNING

Um der Komplexität dieses Tests gerecht zu werden, wurden für die Analyse insgesamt acht Variablen herausgefiltert (vergleiche Tabelle 12). Neben den bekannten Parametern wie Reaktionszeit, Standardabweichung und Anzahl der richtigen Reaktionen kamen noch theoriegeleitete Modellkennwerte (*scann\_7* und *scann\_8*) hinzu.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Tests zeigte sich hier in der Ecstasygruppe keine schlechtere Performanz bezüglich der Reaktionsfähigkeit. Bei Durchsicht von Tabelle 13 lassen sich sogar Teilleistungen identifizieren, bei denen bessere, wenn auch nicht signifikante Ergebnisse vorliegen, so die Variablen *scann\_1*, *scann\_3* und *scann\_8* (für die Definition der Variablen siehe Tabelle 12). Die berechneten Korrelationen bezüglich eines Zeilen- beziehungsweise Spaltenmodells führten zu keinen bedeutsamen Gruppenunterschieden.

**Tabelle 12.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum visuellen Scanning

scann_1	Mittelwert aller nicht-kritischen Trials in Millisekunden
scann_2	Standardabweichung aller nicht-kritischen Trials
scann_3	Anzahl der richtigen Reaktionen bei den nicht-kritischen Trials
scann_4	Mittelwert aller kritischen Trials in Millisekunden
scann_5	Standardabweichung aller kritischen Trials
scann_6	Anzahl richtiger Reaktionen bei den kritischen Trials
scann_7	Korrelation zwischen Zeilenposition kritischer Reize und Reaktionszeit
scann_8	Korrelation zwischen Spaltenposition kritischer Reize und Reaktionszeit

**Tabelle 13.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum visuellen Scanning (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Variable	Gruppenmittelwerte			Scheffé-Test					
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle	F	P	Kp	E / C	E / K	C / K
scann_1	3397,22	3456,32	3834,03	1,81	,170	,128	n.s.	n.s.	n.s.
scann_2	762,83	666,83	803,49	1,41	,251	,177	n.s.	n.s.	n.s.
scann_3	48,25	48,89	48,57	2,83	,065	,035	n.s.	n.s.	n.s.
scann_4	2037,20	1990,78	2192,16	1,08	,343	,590	n.s.	n.s.	n.s.
scann_5	919,70	885,57	974,42	,81	,447	,666	n.s.	n.s.	n.s.
scann_6	40,07	41,36	42,82	,95	,392	,100	n.s.	n.s.	n.s.
scann_7	,51	,65	,64	1,04	,357	,132	n.s.	n.s.	n.s.
scann_8	,04	,04	,05	,14	,865	,900	n.s.	n.s.	n.s.

Zur weiteren Klärung wurden die Korrelationen (*scann\_7*, *scann\_8*) noch einer z-Transformation nach Fisher unterzogen (Bortz, 1993). Diese Transformation erzeugt aus den meist rechts- beziehungsweise linksschiefen Korrelationsverteilungen eine angenäherte Normalverteilung. Eine weiterführende Analyse der transformierten Werte führte jedoch zu ähnlichen statistischen Kennwerten.

### 2.3.1.1.5 INTERMODALER VERGLEICH

Auch der letzte Test aus dem Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen lieferte einen weiteren Hinweis für schlechtere Reaktionsleistungen in der Experimentalgruppe. Im Unterschied zu den übrigen Tests dieser Sparte zeigten sich die durchschnittlich langsameren Reaktionszeiten jedoch im Vergleich zur Cannabisgruppe statt zur Kontrollgruppe (*intmo\_1*), obwohl der Unterschied zwischen den beiden Kontrollgruppen nicht statistisch bedeutsam war. Wird statt des Mittelwertes der Median der Reaktionszeit herangezogen, blieb der Effekt bestehen (vergleiche Tabelle 14 und Tabelle 15).

**Tabelle 14.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum intermodalen Vergleich

<i>intmo_1</i>	Mittelwert der Reaktionszeiten aller Trials in Millisekunden
<i>intmo_2</i>	Standardabweichung aller Trials in Millisekunden
<i>intmo_3</i>	Anzahl der richtigen Reaktionen insgesamt

**Tabelle 15.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum intermodalen Vergleich (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (*p*) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (*Kp*) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: *p*=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	<i>p</i>	<i>Kp</i>	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
<i>intmo_1</i>	430,10	380,76	393,11	4,51	,014	,059	*	n.s.	n.s.
<i>intmo_2</i>	87,54	76,34	71,35	1,51	,226	,319	n.s.	n.s.	n.s.
<i>intmo_3</i>	17,18	17,39	17,21	,41	,667	,664	n.s.	n.s.	n.s.

### 2.3.1.2 KOGNITIVE INTERFERENZ

Der Test zur kognitiven Interferenz spielte in der Zusammenstellung der Testbatterie eine entscheidende Rolle. Die Variablen, die aus dem Test gewonnen wurden, entsprachen den Medianen der Reaktionszeiten aus den drei unterschiedlichen Testbedingungen (vergleiche Tabelle 16). Die entscheidende Variable war *stroop\_3*, die übrigen hatten eher kontrollierende und relativierende Bedeutung. Keine Dimension des Stroop-Tests lieferte stichhaltige Hinweise auf Gruppenunterschiede. Die Reaktionszeiten der Probanden in der Experimen-

talgruppe waren zwar tendenziell langsamer als in den übrigen Gruppen, die statistischen Kennwerte machten aber deutlich, daß dieser Effekt nicht überzufällig war (vergleiche Tabelle 17).

**Tabelle 16.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zur kognitiven Interferenz

stroop_1	Median der 1. Bedingung (Farbwörter lesen) in Sekunden
stroop_2	Median der 2. Bedingung (Farbstriche benennen) in Sekunden
stroop_3	Median der Interferenzbedingung in Sekunden

Zur weiteren Analyse wurden noch zusätzliche Kennwerte aus den Daten ermittelt, die von Bäumler (1985) vorgeschlagen werden. Diese Kennwerte, die definiert sind als Differenzen logarithmierter Schätzer zu den tatsächlichen Reaktionszeiten, wiesen allerdings auf keine gegensätzlichen Tendenzen hin.

**Tabelle 17.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur kognitiven Interferenz (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Variable	Gruppenmittelwerte			Scheffé-Test					
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle	F	p	Kp	E / C	E / K	C / K
stroop_1	28,29	28,00	26,96	,80	,453	,450	n.s.	n.s.	n.s.
stroop_2	46,50	43,54	43,86	1,14	,325	,223	n.s.	n.s.	n.s.
stroop_3	72,36	68,54	67,86	,78	,463	,263	n.s.	n.s.	n.s.

### 2.3.1.3 LERN- UND GEDÄCHTNISLEISTUNGEN

Bei den verwendeten Lern- und Gedächtnistests handelte es sich überwiegend um Verfahren zur Bestimmung kurzfristiger Gedächtnisinhalte, was sich in den extrahierten Variablen widerspiegelt.

## 2.3.1.3.1 CORSI-BLOCK-TAPPING-TEST

Beim Corsi-Block-Tapping-Test wurde lediglich eine Variable aus den Daten herausgelöst, nämlich die visuelle Merkspanne, die definiert war als Anzahl der mindestens zweimal richtig wiedergegebenen Blöcke. Die Gruppenmittelwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander, was nicht zuletzt auch auf den verwendeten Test zurückzuführen war, da die Variabilität in der Performanz gering war (vergleiche Tabelle 18).

**Tabelle 18.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur kognitiven Interferenz (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
corsi	5,82	6,18	6,00	1,06	,351	,388	n.s.	n.s.	n.s.

## 2.3.1.3.2 ZAHLENNACHSPRECHEN

Der klassische Test zur Bestimmung der Gedächtnisspanne für Zahlen aus dem HAWIE-R (Wechsler, 1991) ermöglicht eine Differenzierung zwischen Vorwärts- und Rückwärtsbedingung (vergleiche Tabelle 19).

**Tabelle 19.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum Zahlennachsprechen

zahl_1	Gesamtscore beim Untertest 3 des HAWIE-R (Zahlennachsprechen)
zahl_2	Differenz zwischen Vorwärts- und Rückwärtsbedingung

Bereits die erste Variable zeigte laut ANOVA einen statistisch bedeutsamen Effekt, wobei dieser weder durch den Scheffé- noch durch den Kruskal-Wallis-Test bestätigt werden konnte (vergleiche Tabelle 20). Der Gruppenunterschied zwischen Ecstasy- und Kontrollgruppe bei der zweiten Variable (*zahl\_2*) wurde demgegenüber durch alle Verfahren diagnostiziert.

**Tabelle 20.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum Zahlennachsprechen (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
zahl_1	15,54	17,18	17,82	3,25	,044	,079	n.s.	n.s.	n.s.
zahl_2	1,54	,90	-,18	5,71	,004	,038	n.s.	★	n.s.

Der Effekt bestand darin, daß der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen bei den Ecstasykonsumenten signifikant größer war, und zwar in der Form, daß die Vorwärtsbedingung besser als die Rückwärtsbedingung absolviert wurde. Eine zusätzlich durchgeführte ANOVA bestätigte einen Gruppenunterschied in der besagten Richtung für die Rückwärtsbedingung, jedoch nicht für die Vorwärtsbedingung.

### 2.3.1.3.3 VERBALES GEDÄCHTNIS

Der VLMT (Helmstaedter und Durwen, 1990) ist der komplexeste Test im Bereich der Lern- und Gedächtnistests und ließ demnach die Extraktion einer größeren Zahl von Variablen zu. Neben der Bestimmung einzelner Gedächtnisparameter war unter anderem auch die Lernleistung über maximal fünf Durchgänge von Interesse. Die komplette Variablenliste liefert Tabelle 21.

**Tabelle 21.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT)

vlmt_1	Größe der unmittelbaren Gedächtnisspanne
vlmt_2	Lernleistung über maximal fünf Durchgänge
vlmt_3	Wiedergewinnungsleistung nach einmaligem Merken einer Interferenzwortliste
vlmt_4	Differenz zwischen Performanz der Lernliste vor und nach Interferenzwortliste
vlmt_5	Wiedererkennungslleistung der Wortliste nach 30 Minuten
vlmt_6	Anzahl der benötigten Durchgänge bis zum Abbruch (alle richtig)

Sowohl aus den Ergebnissen der ANOVA als auch aus den Analysen des Kruskal-Wallis-Tests ließen sich Variablen identifizieren, die auf signifikante Gruppenunterschiede hindeuteten (vergleiche Tabelle 22). Die Größe der unmittelbaren Gedächtnisspanne (*vlmt\_1*) war bei

den Ecstasykonsumenten im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert. Zudem führte das einmalige Lernen einer Interferenzwortliste zu dem gleichen Gruppeneffekt (*vImt\_3*). Die Probanden der Experimentalgruppe brauchten weiterhin die meisten Durchgänge, um das Abbruchkriterium zu erreichen (*vImt\_6*). Die Aufgabe zur Wiedererkennungslleistung nach 30 Minuten (*vImt\_5*) war zu einfach und wurde von fast allen Probanden sehr gut gelöst, wodurch diese Variable nicht aussagekräftig ist.

**Tabelle 22.** Voruntersuchung: Auswertung des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
Vlmt_1	7,82	8,79	9,82	6,50	,002	,003	n.s.	*	n.s.
Vlmt_2	6,25	5,64	5,26	1,62	,205	,159	n.s.	n.s.	n.s.
Vlmt_3	12,04	13,00	14,00	6,61	,002	,001	n.s.	*	n.s.
Vlmt_4	2,14	1,50	,90	3,24	,040	,021	n.s.	*	n.s.
Vlmt_5	13,79	14,50	14,25	2,18	,120	,065	n.s.	n.s.	n.s.
Vlmt_6	4,46	3,71	3,29	9,34	,000	,000	*	*	n.s.

#### 2.3.1.3.4 VISUELLES GEDÄCHTNIS

Bis auf eine weniger differenzierte Aufgabenstellung ist der Tests zum visuellen Gedächtnis in Aufbau und Struktur dem Test zum verbalen Gedächtnis vergleichbar. Daher wurden analoge Variablen extrahiert, unter anderem auch mit dem Ziel, eine gewisse Vergleichbarkeit zu erhalten (vergleiche Tabelle 23).

**Tabelle 23.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum visuellen Gedächtnis

vig_1	Größe der unmittelbaren Gedächtnisspanne
vig_2	Lernleistung über maximal 5 Durchgänge
vig_3	Anzahl der benötigten Durchgänge bis zum Abbruch (alle richtig)

Die Größe der unmittelbaren visuellen Gedächtnisspanne war bei den Versuchspersonen der Experimentalgruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen vermindert (*vig\_1*). Lernlei-

stung (*vig\_2*) und Anzahl der benötigten Durchgänge (*vig\_3*) waren nicht signifikant voneinander verschieden (vergleiche Tabelle 24).

**Tabelle 24.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum visuellen Gedächtnis (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Variable	Gruppenmittelwerte			Scheffé-Test					
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle	F	p	Kp	E / C	E / K	C / K
vig_1	4,54	5,64	5,75	5,87	,004	,007	*	*	n.s.
vig_2	2,14	1,39	1,54	1,99	,144	,236	n.s.	n.s.	n.s.
vig_3	4,61	3,96	4,18	2,14	,125	,099	n.s.	n.s.	n.s.

#### 2.3.1.4 ASPEKTE DER ALLGEMEINEN INTELLIGENZ

Über potentielle Gruppenunterschiede in den Bereichen der allgemeinen Intelligenz existieren keine theoretischen Vorannahmen. Mögliche Effekte in den einzelnen Tests konnten aufgrund der Konfundierung unterschiedlicher kognitiver Leistungen nur mit Vorsicht auf spezifische Teilfunktionen zurückgeführt werden.

##### 2.3.1.4.1 LOGISCHES SCHLUßFOLGERN

Als Indikator für die Fähigkeit zum logischen Schlußfolgern wurde der Summenscore des Untertests 4 aus dem LPS (Horn, 1983) herangezogen. Wie in der „Papier- und Bleistiftversion“ vorgesehen, wurden nur die richtigen Reaktionen des ersten Durchgangs berücksichtigt.

In der Ecstasygruppe zeigte sich eine deutlich schlechtere Leistung als in den zwei Vergleichsgruppen, deren Performanz nahezu identisch war (vergleiche Tabelle 25).

**Tabelle 25.** Voruntersuchung: Auswertung des LPS-4 (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
lps_4	25,96	29,50	29,57	7,34	,001	,002	*	*	n.s.

#### 2.3.1.4.2 MOSAIK-TEST

Die Variable *mosaik* war definiert durch den Summenscore der Probanden beim Untertest 6 der HAWIE-R-Testbatterie (Wechsler, 1991). Auch hier wies die Experimentalgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse auf, wobei die Leistung in den Kontrollgruppen fast identisch war (vergleiche Tabelle 26).

**Tabelle 26.** Voruntersuchung: Auswertung des Mosaik-Tests (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
mosaik	36,10	40,96	40,46	4,82	,010	,006	*	*	n.s.

#### 2.3.1.4.3 WORTFLÜSSIGKEIT

Die verschiedenen Variablen beim Wortflüssigkeitstest repräsentieren die unterschiedlichen Kategorien, in denen die Verfügbarkeit sprachlichen Materials untersucht wurde (vergleiche Tabelle 27). Keine der Dimensionen lieferte bedeutsame Hinweise auf Gruppenunterschiede, obzwar die Probanden der Experimentalgruppe tendentiell über alle Dimensionen hinweg die geringste Wortanzahl generierten (vergleiche Tabelle 28).

**Tabelle 27.** Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Wortflüssigkeitests

wort_1	Anzahl genannter Wörter bei den phonologischen Bedingungen (Bedingungen 1, 2 und 3)
wort_2	Anzahl genannter Wörter bei den Bedingungen mit Aufmerksamkeitswechsel (Bedingungen 5, 6 und 7)
wort_3	Anzahl genannter Wörter bei der semantischen Bedingung (Bedingung 4)
wort_4	Anzahl genannter Wörter bei der alternierend-phonologischen Bedingung (Bedingung 5)
wort_5	Anzahl genannter Wörter bei der alternierend-semantischen Bedingung (Bedingung 6)
wort_6	Anzahl genannter Wörter bei der alternierend phonologisch-semantischen Bedingung (Bedingung 7)

**Tabelle 28.** Voruntersuchung: Auswertung des Wortflüssigkeitests (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Variable	Gruppenmittelwerte			Scheffé-Test					
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle	F	p	Kp	E / C	E / K	C / K
wort_1	17,64	19,48	19,94	1,91	,154	,322	n.s.	n.s.	n.s.
wort_2	15,30	16,26	16,60	1,32	,273	,382	n.s.	n.s.	n.s.
wort_3	25,25	28,15	29,04	2,42	,095	,174	n.s.	n.s.	n.s.
wort_4	16,25	23,11	21,57	,71	,500	,474	n.s.	n.s.	n.s.
wort_5	16,50	17,25	17,46	,53	,590	,611	n.s.	n.s.	n.s.
wort_6	13,60	14,46	14,79	,93	,402	,430	n.s.	n.s.	n.s.

#### 2.3.1.4.4 ALLGEMEINES WISSEN

Der Summenscore des Untertests 1 aus dem HAWIE-R (Wechsler, 1991) diene als Indikator für die Dimension des allgemeinen Wissens. Die Experimentalgruppe zeigte in diesem Test eine signifikant schlechtere Leistung (vergleiche Tabelle 29), wobei sich die Kontrollgruppen wie in den übrigen Untertests zur allgemeinen Intelligenz kaum unterschieden.

**Tabelle 29.** Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum allgemeinen Wissen (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé,  $p=0,05$ )

Variable	Gruppenmittelwerte			F	p	Kp	Scheffé-Test		
	Ecstasy	Cannabis	Kontrolle				E / C	E / K	C / K
wissen	15,29	17,71	17,50	5,44	,006	,018	*	*	n.s.

### 2.3.2 Zusammenhänge zwischen kognitiven Parametern und Ecstasykonsum

In einem nächsten Auswertungsschritt wurde geklärt, ob sich innerhalb der Experimentalgruppe Zusammenhänge zwischen drogenanamnestischen und kognitiven Variablen zeigen. Bezüglich des Ecstasygebrauchs wurden folgende fünf Variablen extrahiert:

- Alter beim ersten Ecstasykonsum,
- Dauer des regelmäßigen Ecstasykonsums bis zum Testzeitpunkt in Monaten,
- durchschnittliche Einnahmehäufigkeit von Ecstasy im Monat,
- Gesamtzahl konsumierter Ecstasytabletten und
- durchschnittliche Einmaldosis von Ecstasy in Anzahl der Tabletten.

Auf der Seite der kognitiven Variablen wurden solche ausgewählt, die laut ANOVA und Kruskal-Wallis-Test die Experimentalgruppe statistisch bedeutsam von mindestens einer der beiden übrigen Gruppen diskriminierte. Statt der Variablen *zahl\_diff* aus dem Test zum Zahlennachsprechen wird die Variable *zahl\_r* verwendet, die den Score der Rückwärtsbedingung beinhaltet. Als Zusammenhangsmaß wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet (vergleiche z. B. Bortz, 1993).

In Tabelle 30 werden die Korrelationskoeffizienten zwischen den kognitiven und drogenanamnestischen Variablen dargestellt. Das Alter beim ersten Ecstasykonsum deutete auf insgesamt niedrige Zusammenhänge hin. Keiner der Korrelationskoeffizienten lieferte einen statistisch bedeutsamen Zusammenhang. Ebenso existierte für die Dauer des regelmäßigen Konsums keine signifikante Relation, obzwar die Tendenz zu erkennen war, daß ein längerer Konsumzeitraum mit einer schlechteren Leistung beim Zahlennachsprechen einherging (*zahl\_r*,  $r=0,376$ ). Die Einnahmehäufigkeit wies mehrere Zusammenhänge zu kognitiven Variablen auf. So stand die häufigere Einnahme von Ecstasytabletten in Verbindung mit einer

höheren Vergessensrate nach einer Interferenzwortliste (*vltm\_4*;  $r=0,425$ ) und einer höheren Standardabweichung beim Alertness-Test (*alert\_4*;  $r=0,634$ ).

**Tabelle 30.** Korrelationskoeffizienten zwischen Ecstasykonsummerkmalen und kognitiven Parametern ( $n=28$ )

	Alter beim ersten Ecstasykonsum	Dauer des Ecstasykonsums in Monaten	Einnahmehäufigkeit von Ecstasy pro Monat	Gesamtzahl konsumierter Ecstasypillen	Einmaldosis von Ecstasy
<i>vltm_1</i>	-0,146	0,108	-0,331	-0,387*	-0,338
<i>vltm_3</i>	-0,156	-0,023	0,279	0,080	0,131
<i>vltm_4</i>	-0,030	-0,117	0,425*	-0,209	-0,194
<i>vltm_6</i>	0,281	0,104	0,122	0,367	0,489**
wissen	0,159	-0,159	0,003	-0,230	0,029
<i>zahl_r</i>	0,292	-0,376	0,162	-0,382*	0,027
mosaik	0,042	0,129	-0,179	0,740	-0,007
<i>vig_1</i>	-0,255	-0,139	0,006	-0,087	0,004
<i>lps_4</i>	-0,103	0,249	-0,150	0,192	0,319
<i>alert_4</i>	-0,295	-0,292	0,634**	-0,154	-0,276
<i>intmo_1</i>	0,142	-0,031	-0,287	0,024	-0,322
<i>gonog_1</i>	-0,055	-0,002	-0,274	-0,022	-0,151
<i>gonog_2</i>	-0,200	0,191	0,178	0,392*	0,042

\* =  $p < 0,05$  / \*\* =  $p < 0,01$  (zweiseitig)

Die meisten bedeutsamen Korrelationskoeffizienten lieferte die kumulative Gesamtdosis konsumierter Tabletten dergestalt, daß eine höhere Gesamtzahl eingenommener Ecstasytabletten mit einer niedrigeren verbalen Gedächtnisspanne (*vltm\_1*;  $r=0,387$ ), einer geringeren Merkspanne für Zahlen (*zahl\_r*;  $r= -0,382$ ) und einer höheren Standardabweichung beim Go/Nogo-Test (*gonog\_2*;  $r=0,392$ ) einherging. Eine überdurchschnittliche Einzeldosis stand in Verbindung mit einer schlechteren Lernleistung für verbales Material (*vltm\_6*).

## 2.4 Integrative Diskussion der Ergebnisse der Voruntersuchung

Zusammenfassend ergab die neuropsychologische Voruntersuchung normale Leistungen bei allen drei Gruppen und in allen untersuchten kognitiven Bereichen. Allerdings zeigten sich bei einer Reihe von Aufgaben innerhalb des insgesamt normalen Leistungsbereiches

schlechtere Leistungen in der Ecstasykonsumentengruppe. Die Unterschiede in den Leistungen waren gegenüber der Nicht-Konsumentengruppe und vereinzelt zusätzlich auch gegenüber der Cannabiskonsumentengruppe statistisch signifikant. Die wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden nochmals komprimiert zusammengefaßt.

In einem Vigilanztest (tonische und phasische Alertness) zeigte sich keine Beeinträchtigung der Ecstasykonsumenten. Bei einer komplexeren Reaktionszeit (RT)-Aufgabe mit Reizauswahl (Go/NoGo) fand sich hingegen eine RT-Verlangsamung bei den Ecstasykonsumenten im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen. Auch bei zwei weiteren komplexen RT-Aufgaben (geteilte Aufmerksamkeit und bimodaler Vergleich) hatten die Ecstasykonsumenten durchschnittlich langsamere RTs als die Kontrollgruppen, wobei die Unterschiede nur gegenüber der Cannabiskonsumentengruppe signifikant waren. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen beim Interferenztest und keine Hinweise auf erhöhte Fehlerzahl oder auf häufigere Antizipationen in der Ecstasykonsumentengruppe. Im visuellen Scanning zeigte die Ecstasykonsumentengruppe tendentiell eine schnellere Bearbeitungszeit als die Nicht-Konsumentengruppe, und es fand sich für die Experimentalgruppe ein Hinweis auf tendentiell geringeres systematisches Vorgehen bei der Aufgabe im Gegensatz zu den Kontrollgruppen, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant. Schlechtere Ergebnisse hatten die Ecstasykonsumenten beim Arbeitsgedächtnis und bei Gedächtnis- und Lernleistungen für verbales *und* visuelles Material. Bei der Wortflüssigkeit fand sich kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollgruppen. Hingegen hatte die Ecstasykonsumentengruppe schlechtere Leistungen als beide Kontrollgruppen in allen drei Tests zur fluiden und kristallinen Intelligenz (LPS-4, Mosaik-Tast, Allgemeinwissen).

Aufgrund dieser Ergebnisse könnte argumentiert werden, daß die festgestellten schlechteren Leistungen in der Ecstasykonsumentengruppe einem Zufall bzw. Stichprobenartefakt entsprechen. Sie könnten der Ausdruck einer primär etwas niedrigeren allgemeinen Intelligenz in dieser Gruppe sein und nicht mit dem Ecstasykonsum assoziiert sein. Es gibt jedoch gute Argumente *gegen* diese Annahme. Zunächst fanden sich richtungweisende Korrelationen zwischen den Leistungen der Ecstasyprobanden im Aufmerksamkeits- sowie insbesondere im Gedächtnisbereich und der Dauer und Intensität der Ecstasykonsums. Zusätzlich blieben die Gruppenunterschiede auch nach Herauspartialisieren der Einflüsse kristalliner und fluider Intelligenzparameter im Rahmen einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) bestehen. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Literaturhinweisen auf Leistungsdefizite von Ecstasykonsumenten in den Bereichen Verbalgedächtnis, Konzentration und Arbeitsgedächtnis sowie Lernen (Übersicht in Morgan, 2000). Insofern zeichnet sich eine konvergierende Evidenz über Leistungseinbußen in diesen kognitiven Bereichen bei verschiedenen Kollektiven von Ecstasykonsumenten ab, so daß ein Stichprobenartefakt eher unwahrscheinlich erscheint. Es ist

vorstellbar, daß die schlechteren Leistungen der Ecstasyprobanden bei den Tests zur fluiden Intelligenz *eine Folge* der relativen Defizite im Aufmerksamkeits- und Gedächtnisbereich sind und nicht umgekehrt. Auch das niedrigere Allgemeinwissen in der Ecstasykonsumenten-Gruppe muß nicht unbedingt Ausdruck einer primär niedrigeren Intelligenz sein, da das Durchschnittsalter bei unseren Kollektiven jung war und man davon ausgehen kann, daß eine relativ geringere Allgemeinbildung sich in diesem Kollektiv auch sozialisationsbedingt ergeben kann (Interessen verankert im Tanz- und Freizeitdrogenmilieu).

Offen bleibt auf jeden Fall die Frage, ob die festgestellten relativen kognitiven Defizite Ausdruck eines strukturellen neurotoxischen Schadens durch Ecstasy sind oder ob sie alternativ auch Ausdruck einer rein funktionellen Verarmung des Hirngewebes an Serotonin sein könnten. In diesem Fall könnte man eine Reversibilität dieser Veränderungen innerhalb von Tagen bis Wochen nach dem letzten Ecstasykonsum erwarten. Bei der Arbeit von Curran und Travill (1997) und wahrscheinlich auch bei der Arbeit von Parrott et al. (1998) war der zeitliche Abstand zwischen letztem Ecstasykonsum und Untersuchung so kurz, daß die festgestellten Auffälligkeiten auch rein funktionell sein könnten. Bei der vorliegenden Arbeit sowie auch bei den Arbeiten von Krystal et al. (1992) und Klugman und Gruzelier (1998) war der zeitliche Abstand zwischen letztem Ecstasykonsum und Untersuchung deutlich länger (durchschnittlich 41, 66 und 70 Tage). Insgesamt erscheint es demnach eher wahrscheinlich, daß die festgestellten relativen Beeinträchtigungen Ausdruck einer langandauernden und somit wahrscheinlich neurotoxischen Schädigung sein dürften, da a) bei den meisten Probanden der drei zuletzt genannten Studien der letzte Konsum doch länger zurücklag und da b) kein korrelativer Zusammenhang zwischen der Länge der Abstinenz und den neuropsychologischen Befunden festgestellt werden konnte.

Schließlich ist auch noch nicht geklärt, wie die relativen Leistungsminderungen in der Ecstasy-Konsumentengruppe möglicherweise miteinander zusammenhängen, bzw. ob sie sich eventuell auf *eine* gemeinsame Grundstörung zurückführen lassen. Denkbar ist es, daß es sich nicht um unabhängige Probleme in den basalen Bereichen der Aufmerksamkeit und der Gedächtnisfunktionen *per se* handelt, sondern, daß es *ein Verarbeitungsproblem* auf höherer Stufe vorliegt, das semantische Operationen und Organisation sowie die exekutive Funktionen erfaßt. Dies erscheint deswegen denkbar, weil bei der Go/NoGo-Aufgabe und beim Test zum visuellen Gedächtnis (VIG) das Testmaterial, das im Gedächtnis gehalten bzw. gelernt werden muß, aus komplexen Mustern besteht, deren Memorierung durch interne, stille Verbalisationen erleichtert werden kann. Beim VLMT wiederum sind es vor allem assoziative Prozesse, die beim Lernen der Wortliste dienlich sein können. Als Kandidaten für eine gestörte zentrale kognitive Funktion kommen eine Beeinträchtigung kortikaler inhibitorischer Prozesse der Informationsverarbeitung sowie eine Störung im Bereich der zentralen exeku-

tiven Funktion des Arbeitsgedächtnisses in Frage (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Wareing et al., 2000; Parrott et al., 2000).

### **3 Methodik der fMRT-Untersuchung**

#### **3.1 Stichprobe**

Für die Studie zur Erfassung kortikaler Aktivierungsmuster bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe war vorgesehen, eine Zielgruppe von 30 aktiven und früheren Ecstasykonsumenten und eine Kontrollgruppe von 15 gesunden Nicht-Konsumenten zu rekrutieren. Die zwei Gruppen sollten nach Geschlecht, Alter und Bildung parallelisiert sein.

Wie bereits in Kapitel 1.1 ausführlich dargelegt, begegnen Studien wie unserer dem unabweisbaren methodischen Problem der Reinheit der Untersuchungsgruppen. Dies betrifft sowohl den life-time-bezogenen Beikonsum anderer Drogen als auch die Einhaltung einer vorgegebenen minimalen Abstinenzzeit zwischen letztem Konsum und Untersuchungszeitpunkt. Aus diesen Überlegungen ergeben sich als Kompromiß zwischen Wünschenswertem und Realisierbarem folgende Richtlinien bzgl. der Rekrutierung der Probanden sowie bzgl. der Ein- und Ausschlußkriterien für die Untersuchungsgruppen: Bei der Gruppe der Ecstasykonsumenten wurde zusätzlicher Konsum von Cannabis, klassischen Halluzinogenen (z. B. LSD, Psilocybin-Pilze) sowie stimulierenden Amphetaminen zugelassen, da aufgrund der Entwicklungen in der Drogenszene die Rekrutierung „reinerer“ Konsumenten wie bei unserer Voruntersuchung nicht mehr realisierbar war. Jedoch sollte Ecstasy gegenüber Stimulantien und Halluzinogenen die Vorzugsdroge sein.

Die Konsumenten wurden angewiesen, zumindest während der letzten sieben Tage vor der Durchführung der Untersuchungen keine Drogen zu sich zu nehmen. Eine Ausnahme wurde für Cannabis gemacht, wofür eine Abstinenz lediglich für den Untersuchungstag gefordert wurde, da erfahrungsgemäß eine längere Abstinenz hierfür nicht durchsetzbar war. An dem jeweiligen Untersuchungstag wurde ein qualitatives Drogen-Screening für Amphetamine, Ecstasy, LSD, Kokain, Barbiturate, Opiate und Cannabinoide im Urin durchgeführt. Positive Screening-Befunde für eine dieser Substanzen außer Cannabis bedeuteten den Ausschluß des Probanden von der Studie (bei Cannabis bleibt der Befund Tage bis Wochen nach Konsum positiv). MDMA-Konsumenten wurden zur Studie zugelassen, falls ihre geschätzte Kumulativdosis mindestens 20 Ecstasytabletten unabhängig vom Zeitraum des Konsums betrug. Dies galt unter Einbeziehung folgender Ausschlußkriterien:

- Übermäßiger Alkoholkonsum aktuell oder in der Vorgeschichte (durchschnittlich zweimal monatlich oder häufiger Konsum bis zur Volltrunkenheit über mindestens sechs Monate),
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit psychotropen Wirkungen einschließlich Beruhigungs- und Schlafmittel, Opiat- und Kokainkonsum sowie Konsum atypischer Halluzinogene (z. B. Ketamin, Nachtschattengewächse, Fliegenpilze) aktuell oder in der Vorgeschichte (jeweils mindestens einmal monatlich über mindestens sechs Monate),
- Einnahme jeglicher legaler oder illegaler psychotroper Substanzen innerhalb der letzten sieben Tage mit der einzigen Ausnahme von Cannabis,
- Konsum von Cannabis am Untersuchungstag.

Für die Kontrollprobanden galten weiterhin folgende Ausschlußkriterien:

- jeglicher nennenswerte Konsum von illegalen Drogen oder Medikamenten mit psychotropen Wirkungen (jeweils mindestens einmal monatlich über mindestens sechs Monate) oder übermäßiger Alkoholgenuß (mindestens zweimal im Monat Konsum bis zur Trunkenheit) aktuell oder in der Vorgeschichte,
- Einnahme jeglicher legaler oder illegaler psychotroper Substanzen innerhalb der letzten sieben Tage.

Außerdem wurde kein Proband zugelassen, der folgende Kriterien erfüllte:

- Andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen (inkl. relevantes Schädel-Hirn-Trauma) aktuell oder in der Vorgeschichte,
- relevante behandlungsbedürftige internistische Erkrankungen,
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten,
- ferromagnetische Objekte im Körper und
- bei Frauen: Schwangerschaft.

Entsprechend unseren Erwartungen zeigte der Großteil der Konsumenten ein typisches polytoxikomanes Konsummuster. Zur besseren Interpretierbarkeit potentieller Defizite wurde auf der Basis der Drogenanamnese eine Gruppeneinteilung nach der Kumulativdosis von Ecstasy vorgenommen, wobei gleichzeitig darauf geachtet wurde, Probanden mit einem besonders ausgeprägten polytoxikomanen Gebrauch auszuschließen sowie die Anzahl konfundierender Substanzen gering zu halten. So wurden zwei Konsumgruppen gebildet, eine Gruppe von starken (Lebenszeitdosis von Ecstasy > 80 Pillen) und eine Gruppe von moderaten Konsumenten (Lebenszeitdosis von Ecstasy < 80 Pillen). Weiterhin wurde eine nahezu parallelisierte Kontrollgruppe von gesunden Nicht-Konsumenten zusammengesetzt. Durch die Selektion sank die Zahl der Probanden auf elf pro Gruppe. Soziodemographische

Aspekte in den drei Gruppen sind in Tabelle 31 wiedergegeben. Es ist erkennbar, daß die Gruppen untereinander weitestgehend nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand parallelisiert waren (nicht signifikant unterschiedlich nach Kruskal-Wallis-Test).

**Tabelle 31.** Soziodemographische Daten der MDMA-Konsumenten und Kontrollprobanden (n=11 in jeder Gruppe)

	Starke Konsumenten	Moderate Konsumenten	Kontrollproban- den
Alter (Jahre)	27.00 ± 3.92	23.27 ± 2.49	25.64 ± 2.34
Körpergewicht (kg)	67.36 ± 9.63	73.27 ± 14.16	70.00 ± 10.10
Männlich:Weiblich	8:3	8:3	8:3
<b>Bildungsniveau:</b>			
Mittlere Reife	3	1	3
Mindestens Abitur	8	10	8

Die beiden Konsumgruppen unterschieden sich in Hinblick auf die Lebenszeitdosis und die Dauer des Gebrauchs von Ecstasy. Starke Konsumenten hatten durchschnittlich 258 Tabletten in einem Zeitraum von 96 Monaten konsumiert, moderate Konsumenten hingegen durchschnittlich 27 Tabletten innerhalb von 57 Monaten (vergleiche Tabelle 32). Durch die Auswahl der Probanden wurde es möglich, den Gebrauch anderer Substanzen außer Ecstasy in den beiden Konsumgruppen auf Amphetamine und Cannabis zu reduzieren und diesen in beiden Gruppen äquivalent zu halten (vergleiche Tabelle 33). Dies war entscheidend für die Gruppenvergleiche, die darauf abzielten, Aussagen über Auswirkungen des Ecstasykonsums zu machen und somit eine Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich potentieller konfundierender Störvariablen voraussetzen.

**Tabelle 32.** Konsummerkmale von Ecstasy und Amphetaminen in beiden Konsumentengruppen (n=11 in jeder Gruppe)

	Starke Konsumenten		Moderate Konsumenten	
	Ecstasy	Amphetamin	Ecstasy	Amphetamin
Konsum: Regelmäßig / sporadisch / nie	11/0/0	6/1/4	10/1/0	5/0/6
Lebenszeitdosis	258,18 ± 220,25 Tabletten*	14,56 ± 16,4 g	27,36 ± 5,61 Tabletten*	7,91 ± 15,20 g
Dauer des regelmäßigen Konsums	53,18 ± 29,09 Monate*	19,91 ± 28,09 Monate	16,20 ± 13,28 Monate*	12,00 ± 21,30 Monate
Durchschnittliche Einnahmehäufigkeit	2,78 ± 3,59 Tage/Monat	4,33 ± 3,67 Tage/Monat	1,80 ± 1,38 Tage/Monat	1,64 ± 2,63 Tage/Monat
Durchschnittliche Einmaldosis	1,91 ± 0,94 Tabletten	190,91 ± 188,17 mg	1,57 ± 0,76 Tabletten	122,73 ± 180,78 mg
Alter bei Erstkonsum	21,27 ± 3,77	21,13 ± 2,90	20,18 ± 2,79	17,80 ± 2,28
verstrichene Zeit seit letztem Konsum	89,27 ± 210,48 Tage	204,25 ± 313,45 Tage	330,09 ± 520,65 Tage	67,40 ± 97,00 Tage

\*: signifikanter Gruppenunterschied zwischen starken und moderaten Konsumenten, p=0,002 (t-Test, 2-seitig)

**Tabelle 33.** Konsummerkmale von Cannabis in beiden Konsumentengruppen (n=11 in jeder Gruppe)

	Starke Konsumenten	Moderate Konsumenten
Regelmäßiger/sporadischer/kein Konsum	6/0/5	7/0/4
Dauer des regelmäßigen Konsums (Monate)	52,36 ± 54,27	36,00 ± 29,39
Durchschnittliche Einnahmehäufigkeit (Tage pro Monat)	9,00 ± 11,65	13,23 ± 13,93
Durchschnittliche Einmaldosis	287,82 ± 245,43 mg	424,18 ± 417,44 mg
Alter bei Erstkonsum	15,17 ± 1,60	16,50 ± 2,20
Verstrichene Zeit seit letztem Konsum	3,17 ± 2,99 Tage	4,25 ± 3,24 Tage

## 3.2            **Versuchsplan**

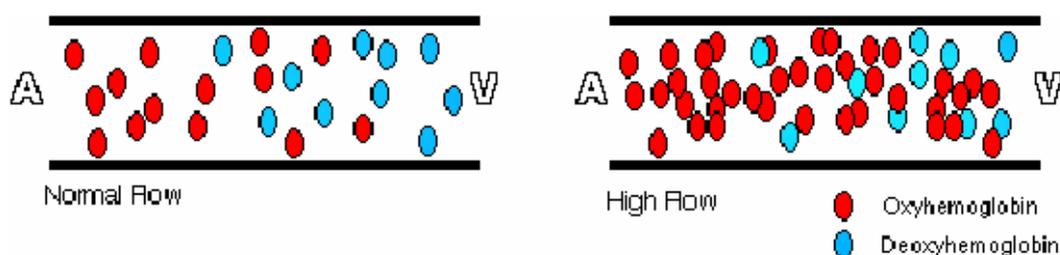
Die Erfassung kortikaler Aktivierungsmuster bei Ecstasykonsumenten während der Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe war in eine umfassendere Untersuchung an der Psychiatrischen Klinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen eingebettet. Ziel der Studie war die Identifizierung von Indikatoren einer möglichen serotonergen Neurotoxizität bei MDMA-Konsumenten mit fundierteren und differenzierteren Methoden als in bisher veröffentlichten Untersuchungen. Die Studie baute auf den Ergebnissen einer eigenen früheren Querschnittstudie mit Ecstasykonsumenten auf, bei der psychopathologische Auffälligkeiten, neuropsychologische und endokrinologische Defizite sowie Auffälligkeiten in elektrophysiologischen Maßen der zentralen Informationsverarbeitung bei Ecstasykonsumenten festgestellt wurden (Daumann et al., 2001; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; 2002; Tuchtenhagen et al., 2000). Neben der fMRT wurden noch drei weitere Untersuchungen durchgeführt:

1. Mögliche psychische Störungen wurden mit einem psychiatrischen Interview sowie mit Selbstbeurteilungsskalen differenziert erfaßt. Der Schwerpunkt lag auf der Aufdeckung potentieller depressiver Störungen, Angststörungen, Sensation Seeking, Störungen der Impulskontrolle und der Kontrolle aggressiven Verhaltens, die in der Fachliteratur vielfach mit einer serotonergen Dysfunktion in Verbindung gebracht werden.
2. Als weiterer Indikator für eine mögliche serotonerge Dysfunktion wurden akustisch evozierte Hirnpotentiale abgeleitet, eine Dipolquellenanalyse durchgeführt und die Intensitätsabhängigkeit des tangential orientierten Dipols der N1/P2-Komponente untersucht. Diese Art der Ableitung dürfte am ehesten die Aktivität des primären akustischen Kortex widerspiegeln (Hegerl et al., 1996), der nach neurochemischen Untersuchungen am dichtesten von allen kortikalen Arealen serotonerg innerviert ist. Die Intensitätsabhängigkeit des tangentialen Dipols scheint nach neueren Arbeiten ein guter Indikator für das Ausmaß der serotonergen Innervation des primären akustischen Kortex zu sein. Diese Annahme wird durch mehrere Befunde verschiedener Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Substanzen und Methoden beim Menschen und bei Versuchstieren gestützt. Eine Übersicht findet sich bei Hegerl und Mitarbeitern (1996).
3. Zusätzlich wurde eine umfassende kognitive Testbatterie appliziert, die auf den Ergebnissen unserer bereits abgeschlossenen Voruntersuchung mit Ecstasykonsumenten basierte (vergleiche Kapitel 2). Getestet wurden Lern- und Gedächtnisfunktionen, Arbeitsgedächtnis, visuelles Scanning, planerische Kompetenz und logisches Schlußfolgern.

In einem ersten Kontaktgespräch erfolgte eine Anamneseerhebung bezüglich organischer und psychiatrischer Erkrankungen. Angeschlossen wurde eine umfassende Exploration des Drogenkonsums der Probanden. Die Untersuchungen erfolgten zusammenhängend an einem Tag mit einer Dauer von etwa fünf Stunden.

Im funktionellen MR wurde die Hirnaktivität während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe erfaßt. Dieses Stimulationsparadigma wurde ausgewählt, da im Arbeitsgedächtnisbereich aufgrund der eigenen Vorarbeiten und der Publikationen anderer Gruppen schlechtere Leistungen bei den Ecstasykonsumenten zu erwarten sind (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000). Darüber hinaus gingen wir davon aus, daß der Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses möglicherweise eine Schlüsselfunktion bei den kognitiven Defiziten von Ecstasykonsumenten zu (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000). Über die bei der neuropsychologischen Testuntersuchung hinaus erfaßten Leistungsbeeinträchtigungen kann mittels der fMRT die Beteiligung der verschiedenen Hirnareale bei der Bearbeitung der Aufgabe visualisiert werden.

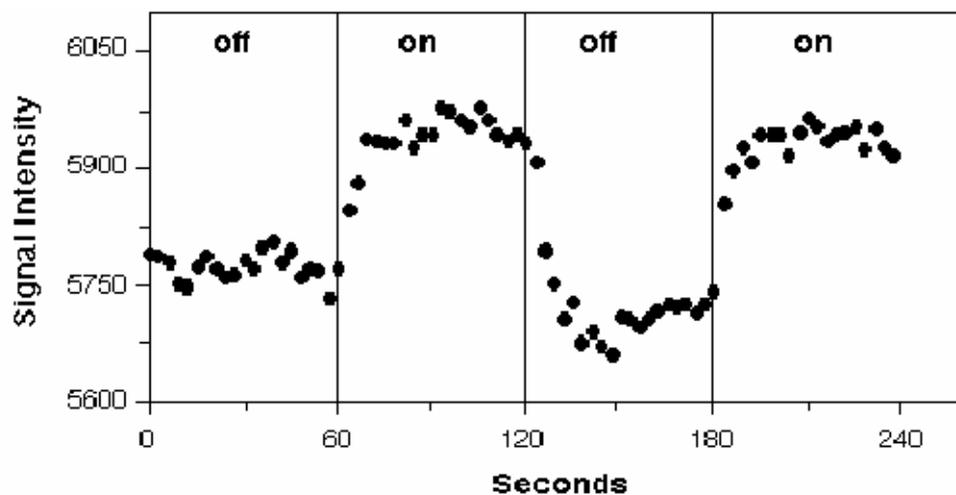
Die fMRT ist eine der neuesten funktionellen Bildgebungsverfahren. Sie wird seit einigen Jahren eingesetzt, um beim Menschen ohne Injektion eines Tracers, somit auch ohne radioaktive Belastung, das zerebrale Aktivitätsmuster abzubilden (Übersicht in: Spitzer et al. 1998). Die fMRT stellt mittels der BOLD-Technik (blood oxygenation level deependent) zerebrale neuronale Aktivierung indirekt über Veränderungen hämodynamischer Parameter und des daraus resultierenden MR Signals dar. Durch überproportionale Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch steigt während neuronaler Aktivierung im venösen Kapillarbett und den drainierenden Venen in dieser Hirnregion die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin (oxyHb) im Vergleich zum deoxygenierten Hämoglobin (deoxyHb) (vergleiche Abbildung 13).



**Abbildung 13.** Schematische Darstellung des BOLD-Effekts (nach King, 1999)

Diese Veränderungen der Oxygenierung können durch T2\* gewichtete Sequenzen dargestellt werden. Eine Steigerung der lokalen oxyHb Konzentration während neuronaler Aktivität führt dabei zu einer Steigerung des T2\* MR Signals. Durch statistische Korrelation des MR Signalzeitverlaufs mit dem zu untersuchenden Aufgabenparadigma können somit diejenigen

Hirnareale identifiziert werden, die aufgabensynchrone hämodynamische Veränderungen aufweisen („on“-Phasen in Abbildung 14).



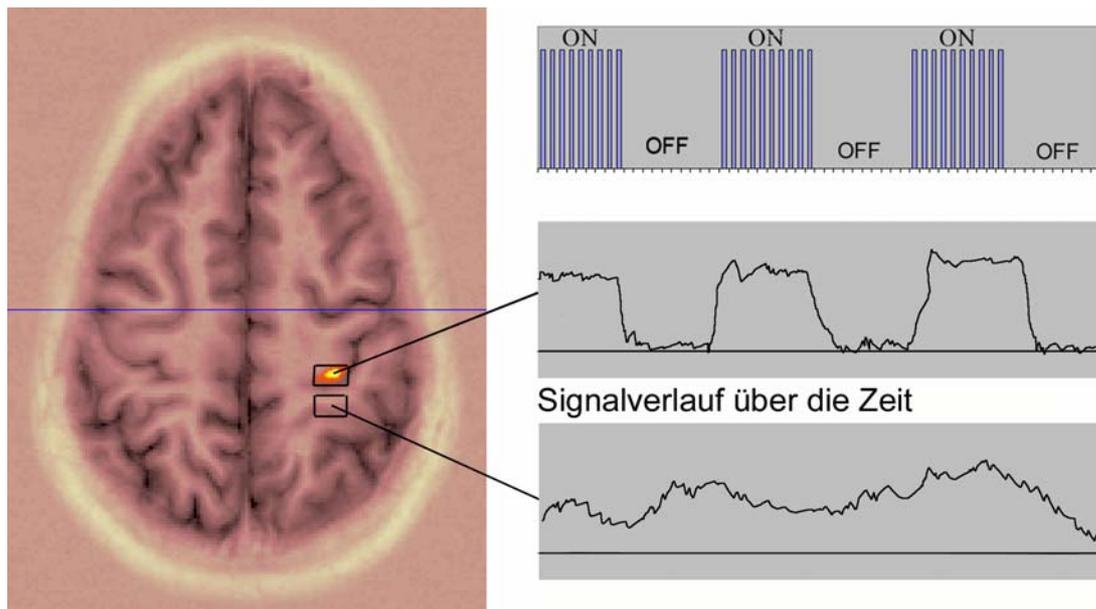
**Abbildung 14.** Aufgabensynchrone hämodynamische Veränderungen (nach Kwong, 1992)

Somit stellt die fMRT eine vielversprechende Alternative zu Untersuchungen des zerebralen Blutflusses (rCBF) mit der Positronenemissionstomographie (PET) und mit radioaktivem Sauerstoff markierten Substanzen dar. Die fMRT gewinnt in der internationalen Forschung im Bereich der Aktivierungsstudien gegenüber der PET eine zunehmende Bedeutung. Durch die fehlende radioaktive Belastung eignet sich die fMRT weiterhin für Längsschnittuntersuchungen. Diese Technik wurde bislang nicht nur in der Neurologie, sondern auch in einem weiten Spektrum theoretischer wie klinischer Fragestellungen innerhalb der Psychiatrie und Psychopathologie eingesetzt (Übersicht in Spitzer et al., 1998).

### 3.3 Kognitives Paradigma im Blockdesign

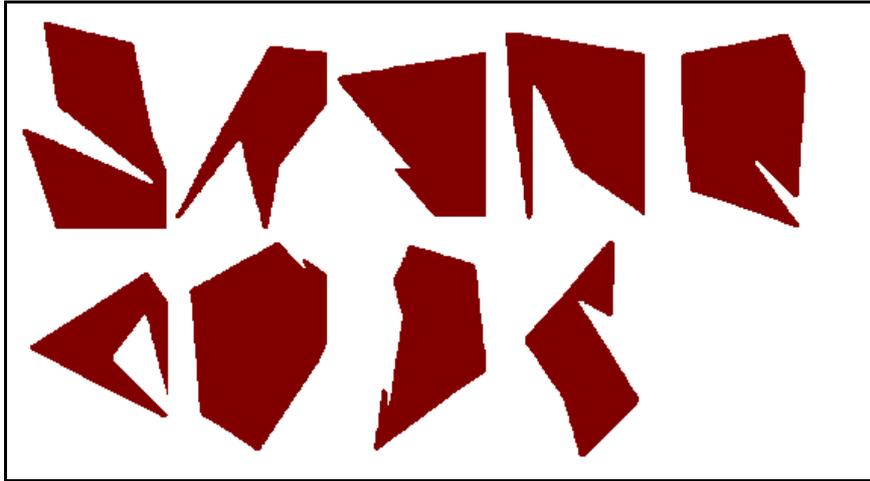
Klassische Designs in funktionellen Aktivierungsstudien beziehen sich auf den Subtraktionsansatz, dessen Ursprung auf Donders Subtraktionsverfahren zurückgeht (Donders, 1869). Damit sollte der Zeitbedarf eines Teilprozesses der inneren Abläufe zwischen Reiz und Reaktion bestimmt werden. Eine Versuchsperson bearbeitet nach dieser Idee zwei verschiedene Reaktionszeitaufgaben, die in jeder Hinsicht einander gleichen mit der einzigen Ausnahme, daß die eine den fraglichen Teilprozeß impliziert, die andere nicht. Die Differenz zwischen den beiden durchschnittlichen Reaktionszeiten wird als Zeitbedarf des interessierenden Teilprozesses interpretiert. Auf funktionelle MRT läßt sich das Verfahren folgendermaßen anwenden: Um eine bestimmte Gehirnregion selektiv zu aktivieren, muß ein geeignetes Aktivierungsparadigma gewählt werden. Durch Tippen mit den Fingern können zum Beispiel

die motorische Hirnrinde, durch Lichtblitze die Sehrinde, durch Sinustöne die Hörrinde oder durch Sprachaufgaben die Sprachareal und die Gehirnregionen für höhere kognitive Leistungen aktiviert werden. Bei der MR-Untersuchung werden Schichten durch alle Regionen gelegt, von denen dann eine größere Anzahl von Bildern im Abstand von wenigen Sekunden aufgenommen werden. Während der Messung wechseln sich Bildblöcke in Ruhe/Kontrolle (OFF-Phase) und Blöcke unter Aktivierung (ON-Phase) in einer genau definierten Abfolge ab (vergleiche Abbildung 15).



**Abbildung 15.** Schematische Darstellung des Blockdesigns und eines typischen zugehörigen Signalverlaufs

Als Arbeitsgedächtnisparadigmen wurden auf Basis der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann und Fimm, 1993) in Zusammenarbeit mit dem Autor (Dr. Fimm, Abteilung für Neuropsychologie der Neurologischen Klinik an der RWTH Aachen) geeignete n-Back-Aufgaben zusammengestellt. Es gab drei Schwierigkeitsstufen (0-, 1- und 2-back) mit dem Ziel, den Signalverlauf mit wachsendem mnestischem Anspruch des Itemmaterials zu beobachten. Daher waren die Sequenzen so konzipiert, daß sich die Aufgabenschwierigkeit mit jeder Bedingung erhöhen sollte. Das Stimulusmaterial bestand aus Buchstaben und Figuren (vergleiche Abbildung 16), die seriell dargeboten wurden (Inter-Stimulus-Intervall: 1500 msec; Darbietungsdauer: 1500 msec).



**Abbildung 16.** Verwendete nonverbale Stimuli (nach Vanderplas und Garvin, 1959)

Im einzelnen fanden sechs Testbedingungen statt, die vor dem Testbeginn erläutert, und jeweils direkt vor dem Beginn des jeweiligen Durchgangs mit den folgenden Instruktionen vom Versuchsleiter über eine Sprechanlage angekündigt wurden.

### **Buchstabenbedingungen:**

#### **0-back:**

„Wir beginnen mit der 1. Buchstabenaufgabe. Ihre Aufgabe ist es, immer dann die Taste zu drücken, wenn ein D erscheint. Denken Sie daran, daß die Aufgabe erst nach 30 Sekunden Ruhemessung startet! Wenn alles klar ist, drücken Sie bitte einmal die Taste! Dann kann es losgehen.“

#### **1-back:**

„Es geht weiter mit der 2. Buchstabenaufgabe. Bitte immer dann die Taste drücken, wenn sich ein Buchstabe wiederholt, wenn also **zweimal aufeinander** der gleiche Buchstabe folgt. Wenn alles klar ist, drücken Sie bitte einmal die Taste! Dann kann es losgehen.“

#### **2-back:**

„Nun kommt die letzte Buchstabenaufgabe. Drücken Sie bitte immer dann die Taste, wenn der gerade gezeigte Buchstabe gleich dem **vorletzten** Buchstaben ist. Wenn alles klar ist, drücken Sie bitte einmal die Taste! Dann kann es losgehen.“

## Figurenbedingungen:

### 0-back:

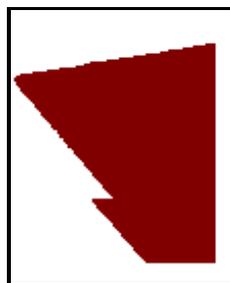
„Es geht weiter mit der 1. Figuraufgabe. Ich zeige Ihnen jetzt die Figur, um die es gleich geht (vergleiche Abbildung 17). Schauen Sie sich die Figur genau an. Immer wenn nachher diese Figur erscheint, drücken Sie bitte die Taste. Wenn alles klar ist, drücken Sie bitte einmal die Taste! Dann kann es losgehen.“

### 1-back:

„Nun folgt die 2. Figuraufgabe. Ihre Aufgabe ist es, immer dann die Taste zu drücken, wenn sich eine Figur wiederholt, wenn also **unmittelbar aufeinander** zweimal die gleiche Figur folgt. Wenn alles klar ist, drücken Sie bitte einmal die Taste! Dann kann es losgehen.“

### 2-back:

„Wir kommen jetzt zur letzten, der dritten Figuraufgabe. Bitte immer dann die Taste drücken, wenn die gerade gezeigte Figur mit der **vorletzten** übereinstimmt. Wenn alles klar ist, drücken Sie bitte einmal die Taste! Dann kann es losgehen.“



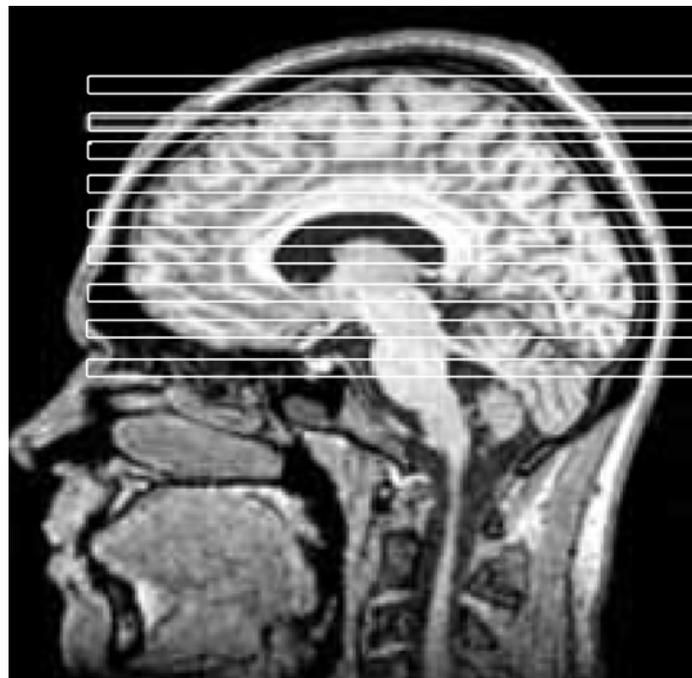
**Abbildung 17.** Kritischer Reiz in der Figuren-0-back-Bedingung

Das Aktivierungsparadigma wurde den Probanden über einen LCD Projektor und eine Mattscheibe in den Scanner projiziert. Es bestand aus alternierenden Perioden von Aktivierungs- und Ruhebedingungen, die jeweils 60 bzw. 30 Sekunden andauerten.

## 3.4 Datenaquisition

Vor der eigentlichen Untersuchung wurden die Probanden mit den zu bearbeitenden Aufgaben vertraut gemacht. Hierzu hatten sie zur Aufgabe, die jeweils schwierigste Aufgabe jeder Modalität (2-back) unter Aufsicht des Projektleiters einmal zu üben. Während der fMRT-Aquisition, die etwa 30 Minuten später erfolgte, lagen die Versuchspersonen auf dem Rück-

ken im Scanner. Der Kopf wurde durch Schaumstoffpolsterungen und Klettbänder weitgehend fixiert. Die Probanden wurden gebeten, sich während der ca. 30minütigen Untersuchung möglichst nicht zu bewegen. Von einem Computer im Vorraum wurde über einen LCD-Projektor auf eine Mattscheibe in Bauchhöhe über der Versuchsperson im Scanner die Stimulation projiziert. Ein Spiegel, im Abstand von ca. 40 cm zur Mattscheibe über dem Gesicht der liegenden Versuchsperson war so angepaßt, daß er den Reiz von der Scheibe in das Zentrum des Gesichtsfelds reflektierte. Der Raum war während der gesamten Untersuchungszeit abgedunkelt. Alle Instruktionen wurden in schriftlicher und auditiver Form über die Projektionseinrichtung und über Kopfhörer gegeben. Zu Beginn der Messung wurde die Position im Tomographen kontrolliert und die Schnitfführung bestimmt (vergleiche Abbildung 18).



**Abbildung 18.** Schichtführung in der Studie

Die Messung erfolgte auf einem Philips ACS-NT Gyroscan (1,5 Tesla; vergleiche Abbildung 19) mittels T2-gewichteter Gradienten-EPI-Sequenz (Parameter: TR: 4000ms, TE: 40ms, FA: 40°, Matrix 64x64, FOV: 250x250 mm, 15 Schichten, parallel zur AC-PC-Linie, die das ganze Gehirn außer dem Cerebellum umfaßten, Voxelgröße 4x4x7 mm, kein Gap zwischen den Schichten). Pro Ruhebedingung wurden sieben Volumina des Gehirns, pro Test-/Aktivierungsbedingung 15 Volumina aufgenommen.



Abbildung 19. Philips ACS-NT Gyroscan (1,5 Tesla)

### 3.5 Datenauswertung

Die kognitive Performanz wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse mit Meßwiederholung für den Faktor Aufgabe ausgewertet (SPSS 10.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill, USA). Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte, eingebettet in Matlab 5 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA), mit SPM 99 Software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), die aufgrund ihrer Verbreitung, insbesondere in Europa, zum Standard in der Hirnforschung geworden ist. Die Auswertung des Bildmaterials erfolgte in drei sequentiellen Schritten der Vorverarbeitung mit anschließender inferenzstatistischer Testung (vergleiche Abbildung 20). Der erste Schritt der Datenvorverarbeitung stellte die *Bewegungskorrektur (Realignment)* dar. Bewegungsartefakte sind eines der größten Probleme der fMRT, weil die Bilder nicht nur während der Messung beeinträchtigt werden, sondern darüber hinaus auch Bilder verschiedener Meßzeitpunkte miteinander verglichen werden müssen. Bewegungen während der Datenaufnahme führen zu einer unterschiedlichen Positionierung der verschiedenen Bilder eines Probanden im Raum; diese Anordnung ist dann von der eigentlichen Grauwertänderung nicht mehr zu unterscheiden.

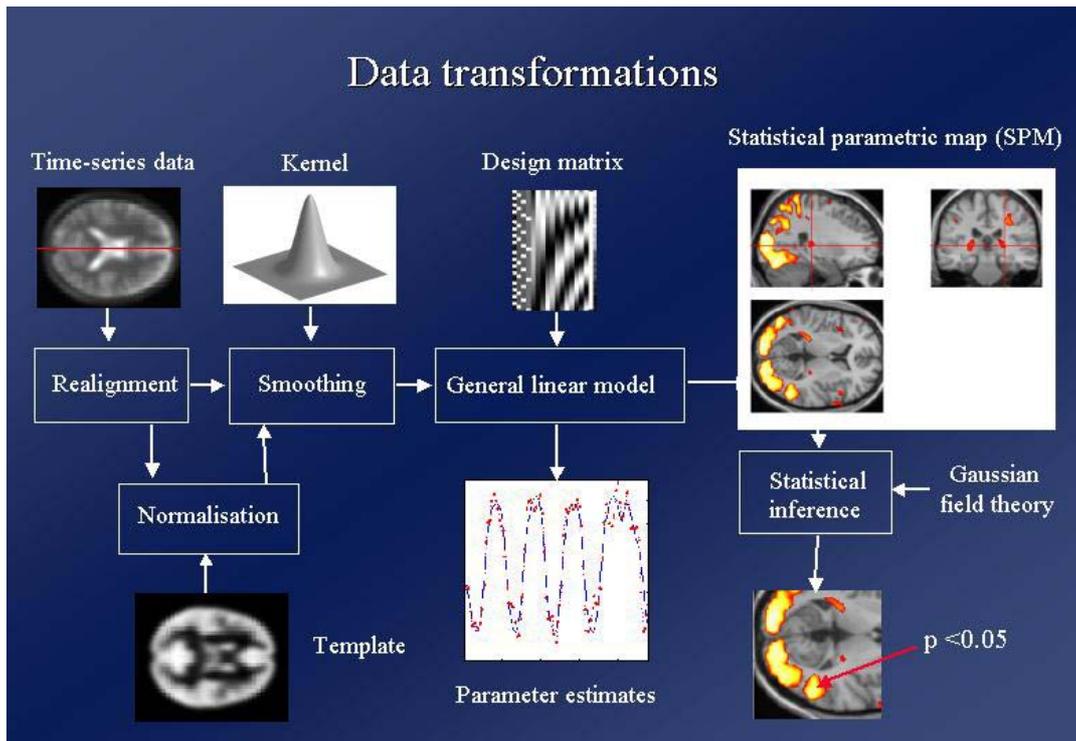


Abbildung 20. Schritte der Bildbearbeitung mit SPM (Friston, 1997)

Bei der Prozedur des Realignments der SPM-Software wurde durch eine Reihe statistischer Verfahren versucht, das Ausmaß der Bewegungen zu schätzen. Dabei wurde die Bewegungskorrektur in einem Versuchsabschnitt („scan“) durchgeführt, wobei das erste funktionelle Bild eines jeweiligen Scans als Referenzaufnahme für die Korrektur diente. Mit Hilfe dieser Schätzungen wurden die jeweiligen Aufnahmen sowohl durch Translation (vergleiche Abbildung 21) als auch durch Rotation (vergleiche Abbildung 22) angepaßt.

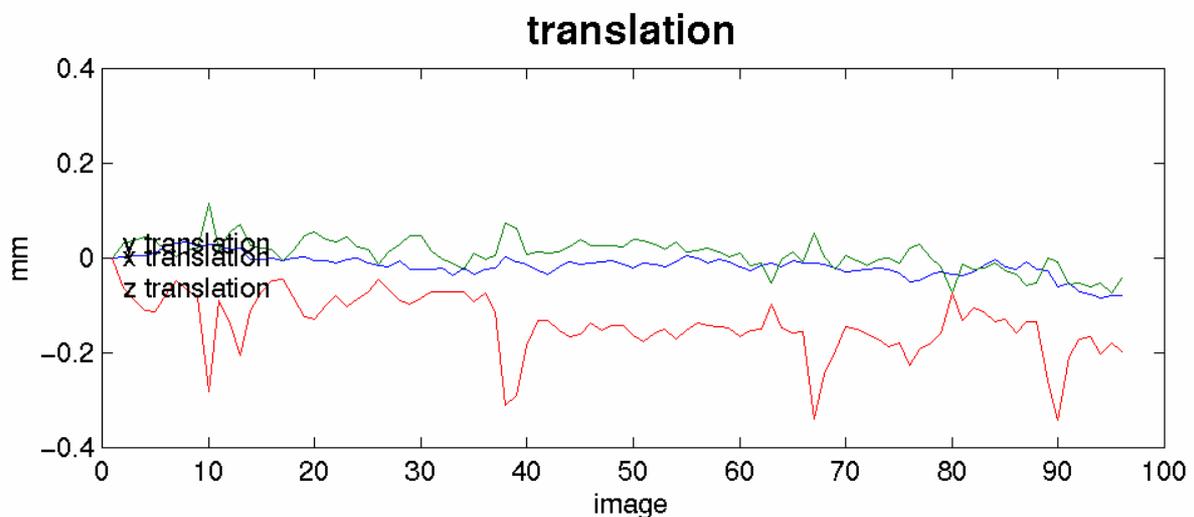
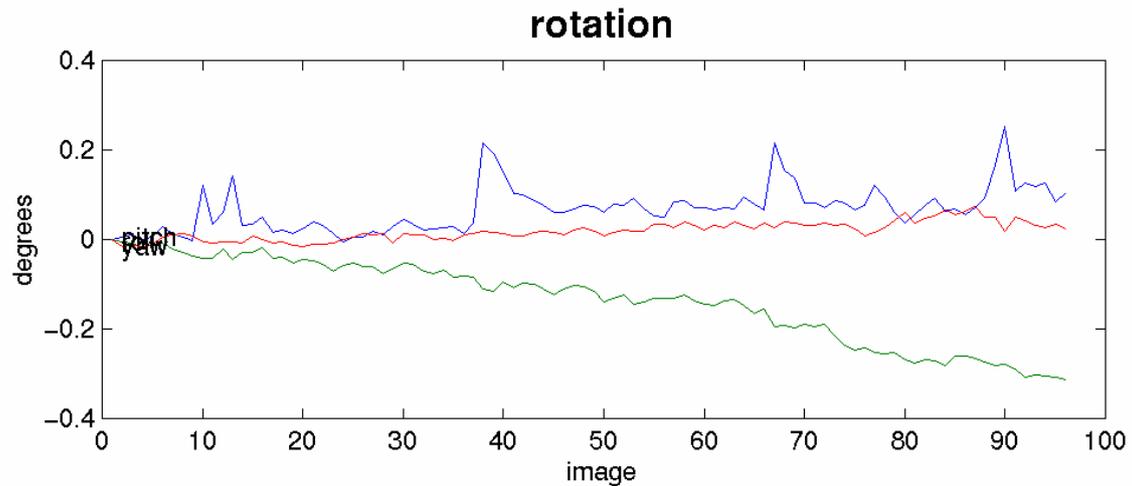


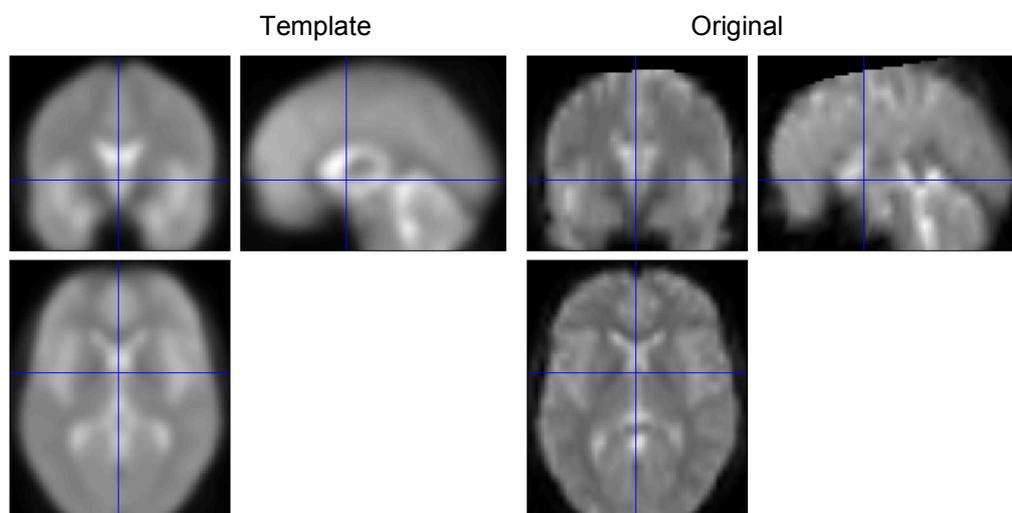
Abbildung 21. Identifizierte translatorische Bewegung während einer Messung



**Abbildung 22.** Identifizierte rotatorische Bewegung während einer Messung

Befinden sich die Artefakte im Bereich von 2 mm (Translation) oder  $2^\circ$  (Rotation), ist eine Bewegungseliminierung ohne Beeinträchtigung möglich. Dies war bei allen ausgewerteten Probandendaten der Fall.

Im nächsten Vorverarbeitungsschritt, der *Normalisierung (Normalisation)*, wurden mit Hilfe einer Reihe von mathematischen Algorithmen lineare und nichtlineare Positions- und Formtransformationen vorgenommen, bis alle Aufnahmen so genau wie möglich mit einer Schablone übereinstimmten. Dieses „Template“ entsprach einem „standardisierten Gehirn“ in einem definierten Koordinatensystem. Dazu wurde zuerst das „mean image“ dem „template“ gegenübergestellt. Unter Berücksichtigung der Abweichung jedes einzelnen Bildes vom gemittelten Bild und der Verschiedenheit des „mean image“ vom „template“ wurden daraufhin neue Bilder erzeugt (vergleiche Abbildung 23).



**Abbildung 23.** Proportionale Anpassung mit dem Template im Rahmen der Normalisierung

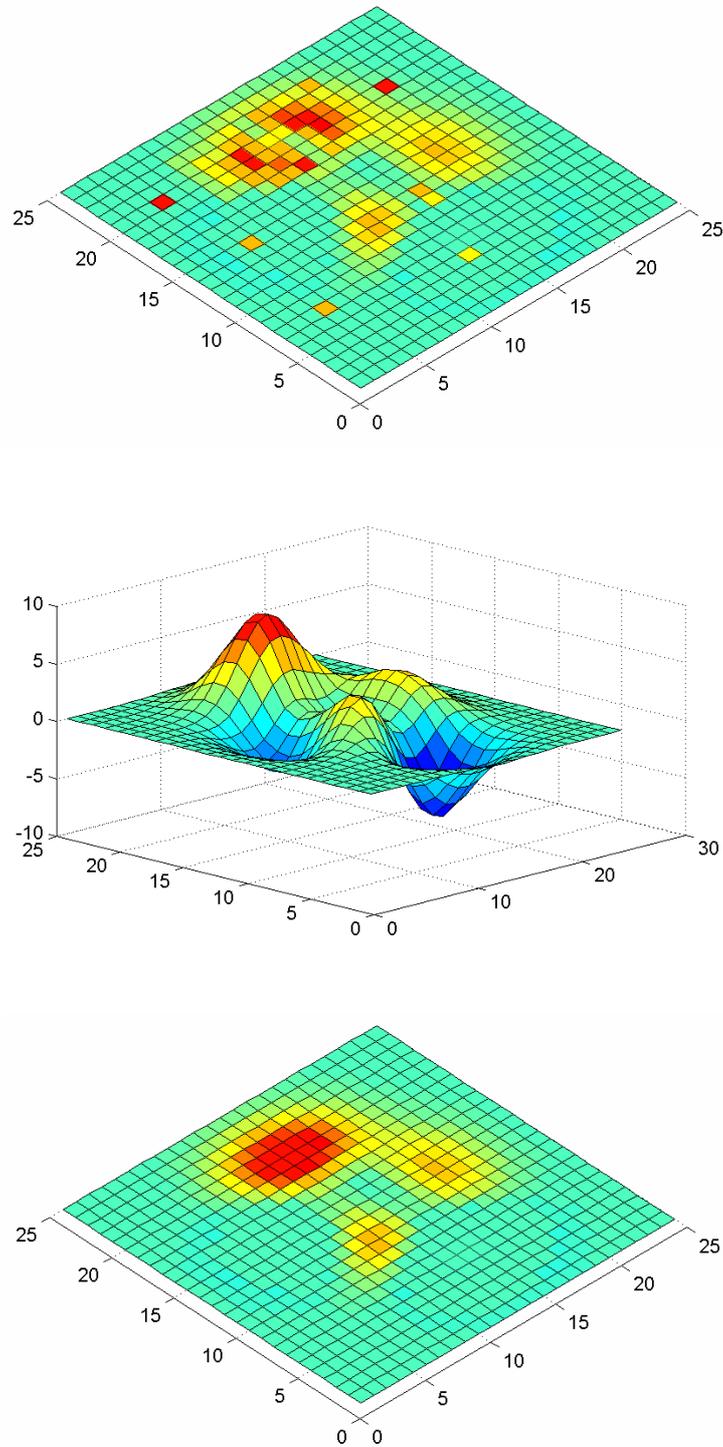
Eine Anwendung dieses Verfahrens ist aus zwei Gründen erforderlich. Zum einen ist die Normalisierung notwendig, um die interindividuelle Variabilität in Gehirngröße und -form auszugleichen, damit eine Mittelung der Ergebnisse über mehrere individuelle Datensätze vorgenommen werden kann. Aber auch wenn keine interindividuelle Auswertung stattfindet, dient die Normalisierung dazu, die Ergebnisse bezüglich ihrer Größe zu vergleichen und in standardisierten Koordinaten beschreiben zu können. Der genutzte Referenzraum basiert auf dem stereotaktischen Gehirnatlas von Talairach und Tournoux (1988), der die Interkomisurallinie (AC-PC-Linie) als Referenzlinie nimmt.

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung wurden die Daten *geglättet* (*Smoothing*). Damit ist eine Zusammenfassung der Voxel gemeint, die eng um einen Kern liegen, also ein Gaußsches Feld bilden (vergleiche Abbildung 24). Diese Bündelung hat mehrere wichtige Ziele. Erstens wird im allgemeinen das Signal relativ zum Rauschen vergrößert. Da die dynamische Antwort des interessierenden neurophysiologischen Effektes zum Teil einige Millimeter entfernt um ein Zentrum skaliert ist, muß die Glättung durchgeführt werden. Rauschen hat normalerweise eine gleichmäßige räumliche Verteilung und führt daher nicht zu einem Gaußschen Feld. In der fMRT kann in einer ersten Annäherung jedes Voxel als unabhängig betrachtet werden, und so gibt der Abstand der Grauwertänderungen Auskunft über ein mögliches Signal. In dieser Studie wurde jeder Scan auf eine Voxelgröße von 12 x 12 x 21 mm geglättet.

Nach der Bewegungskorrektur, Normalisierung und Glättung sind die Daten für die statistische Analyse aufbereitet. In einem ersten Schritt der statistischen Analyse wurden die Daten in der Form eines globalen F-Tests auf Signalveränderungen in einzelnen Voxeln über die verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht. Diejenigen Voxel, die die Signifikanzschwelle von  $p < 0,001$  überlebten, wurden für die weitere inferenzstatistische Testung herangezogen.

Anschließend wurden für jeden Probanden drei Kontraste festgelegt, um interessierende Effekte zu spezifizieren (0-back, 1-back, 2-back). Die Signifikanz jedes Kontrastes wurde einseitig über eine Statistik geschätzt, deren Verteilung der Student's t-Verteilung unter der Nullhypothese folgt. Für jeden Kontrast erhält man im univariaten Ansatz einen t-Wert für jedes Voxel. Diese Werte werden in z-Werte flächentransformiert und dann in einem Bild, dem sogenannten SPM {Z}, dargestellt. Für die Berechnung der Gruppeneffekte gingen in einem letzten Schritte die Kontraste der einzelnen Probanden in eine random-effects-Analyse in Form eines t-Tests für den Einstichprobenfall bzw. einer ANOVA für den Vergleich zwischen den drei Gruppen ein. Für diese Analyse wurden Voxel mit einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,01$  (unkorrigiert) als statistisch bedeutsam interpretiert. Diese Schwel-

le wurde beim Gruppenvergleich aufgeweicht, da es bei der Berechnung zu einer erneuten Subtraktion von Aktivierungen kommt, die die Effektstärke reduziert.



**Abbildung 24.** Glättung des ursprünglichen Datensatzes (Bild oben) durch Gaußsche Mittelwertbildung (Bild mitte) mit dem Ergebnis im Bild unten

## 4 Ergebnisse der fMRT-Untersuchung

### 4.1 Auswertung der kognitiven Performanz bei den Arbeitsgedächtnisaufgaben

Die Auswertung der drei Buchstabenaufgaben ist in Tabelle 34 wiedergegeben. Laut Varianzanalyse ergibt sich ein signifikanter Effekt des Faktors Aufgabe ( $p=0,003$ ) aber kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ( $p=0,509$ ). In der 2-back Bedingung zeigen die starken Konsumenten jedoch tendenziell verlangsamte Reaktionszeiten. Allerdings findet sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Aufgabe und Gruppe. Die Daten der Trainingsaufgabe sind äquivalent und werden daher nicht zusätzlich berichtet.

**Tabelle 34.** Kognitive Performanz bei den **Buchstabenaufgaben**: Reaktionszeiten (RT) und korrekte Reaktionen (KR) (Gruppenmittelwerte und Standardabweichung,  $n=11$  in jeder Gruppe)

	Starke Konsumenten		Moderate Konsumenten		Kontrollprobanden	
	RT	KR	RT	KR	RT	KR
0-back	529,00 ± 58,85	8,82 ± 0,40	511,55 ± 124,96	8,82 ± 0,40	534,87 ± 95,62	8,82 ± 0,40
1-back	563,64 ± 120,89	7,27 ± 0,47	529,91 ± 115,74	7,55 ± 0,93	552,00 ± 149,40	7,09 ± 0,94
2-back	664,23 ± 177,81	7,64 ± 1,96	565,64 ± 105,02	8,55 ± 0,69	564,73 ± 103,30	8,09 ± 0,94

Die Ergebnisse der Figurenaufgaben sind in Tabelle 35 dargestellt. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Reaktionszeiten sind jedoch im Vergleich zu den Buchstabenbedingungen etwas länger, und die Rate korrekter Reaktionen ist geringer. Bei diesem Test ergibt sich weiterhin die Besonderheit, daß die 1-back Aufgabe in allen Gruppen schneller als die 0-back Aufgabe bearbeitet wurde. Das widerspricht unserer Annahme, daß sich die Aufgabenschwierigkeit mit jeder Bedingung erhöht (vergleiche Kapitel 3.3). Die Figurenbedingungen wurden daher aus der Auswertung der fMRT-Ergebnisse ausgeschlossen.

**Tabelle 35.** Kognitive Performanz bei den **Figurenaufgaben**: Reaktionszeiten (RT) und korrekte Reaktionen (KR) (Gruppenmittelwerte und Standardabweichung, n=11 in jeder Gruppe)

	Starke Konsumenten		Moderate Konsumenten		Kontrollprobanden	
	RT	KR	RT	KR	RT	KR
0-back	706,10 ± 154,64	8,27 ± 1,56	663,86 ± 100,14	8,82 ± 0,40	671,72 ± 130,29	8,91 ± 0,30
1-back	556,55 ± 131,07	8,40 ± 0,70	578,60 ± 119,78	8,45 ± 0,82	599,86 ± 109,40	7,45 ± 1,63
2-back	730,10 ± 160,26	6,18 ± 1,40	654,35 ± 156,72	6,80 ± 1,40	623,32 ± 97,15	6,82 ± 1,33

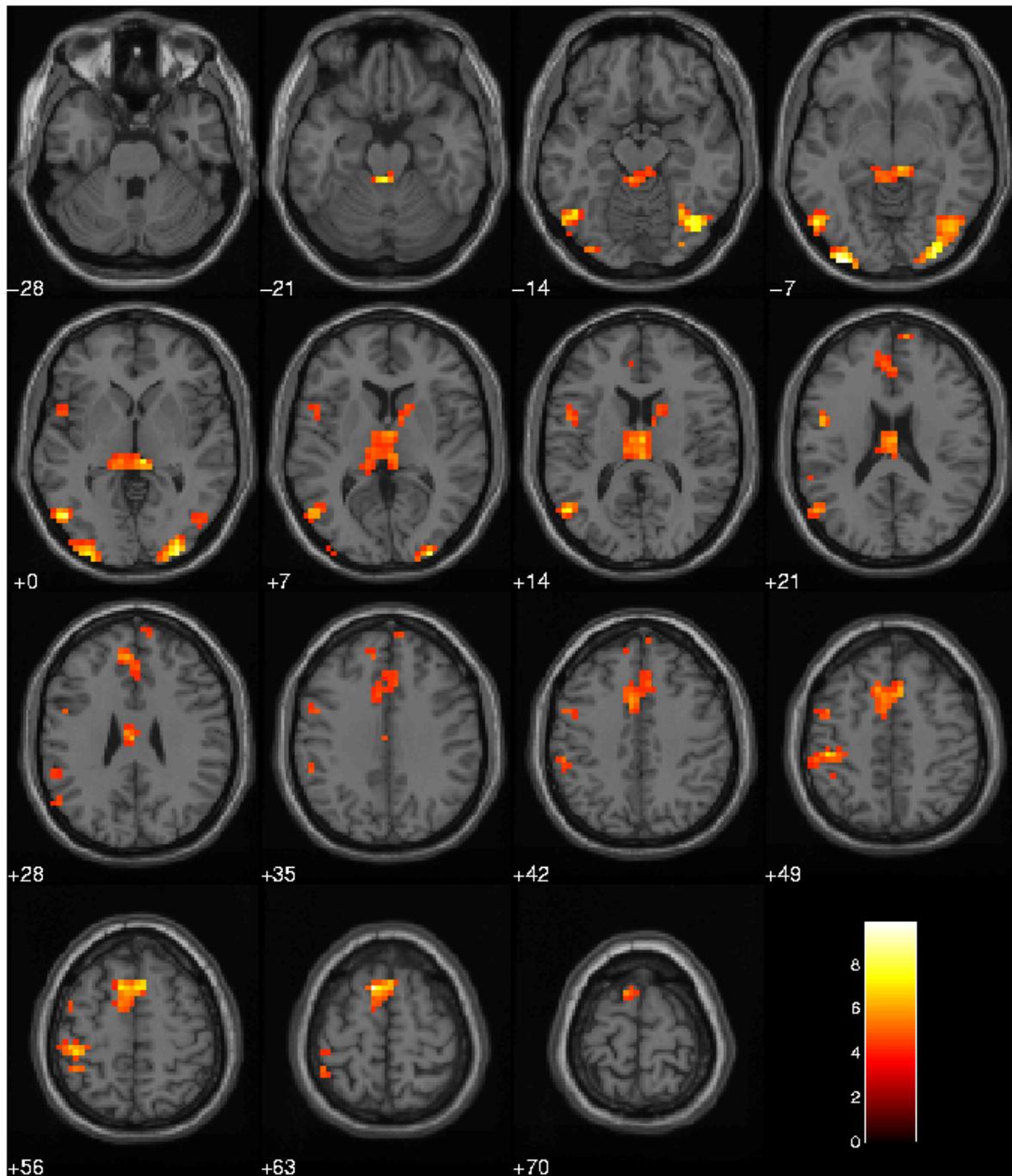
#### 4.2 Auswertung der kortikalen Aktivierungsmuster während der Bearbeitung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung dargestellt. Die Informationen sind dabei in erster Linie den Abbildungen und Tabellen zu entnehmen. Die Darstellung ist nach Kontrasten in der Reihenfolge 0-, 1-, und 2-back sortiert. Für die drei Kontraste ist an den Bericht über die jeweiligen Einzelgruppenauswertungen ein Gruppenvergleich angeschlossen. Zur Visualisierung wurden die Aktivierungen auf axiale Schichten projiziert, die der Schichtführung während der Messung entsprechen. Dabei werden alle beobachteten Aktivierungen von inferior (-28mm) nach superior (+70mm) dargestellt. Die Einfärbung der Aktivierungen gibt zusammen mit der Skala in jeder Abbildung einen Überblick über die statistische Signifikanz der Signalveränderungen. Für eine detailliertere Betrachtung dienen die Tabellen, in denen relevante statistische Kenngrößen aufgelistet werden. Idealerweise sind die Tabellen von rechts nach links zu lesen. Ausgehend von den Voxel-Koordinaten der lokalen maximalen Signalveränderung werden das Signifikanzniveau sowie die jeweils ineinander überführbaren Kenngrößen z und t berichtet. Letzterer Wert entspricht der Quantifizierung in den Abbildungen. Weitere Größen aus den Tabellen werden nur der Vollständigkeit wegen aufgelistet, gehen jedoch nicht in die nähere Betrachtung ein.

Alle Probanden weisen laut Begutachtung eines erfahrenen Neuroradiologen normale strukturelle Hirnanatomien auf. Darüber hinaus können sowohl in den beiden Konsumentengruppen als auch in der Kontrollgruppe gesunder Nicht-Konsumenten gleichsam für Arbeitsgedächtnisaufgaben typische Aktivierungsherde identifiziert werden (vergleiche Kapitel 1.2.4).

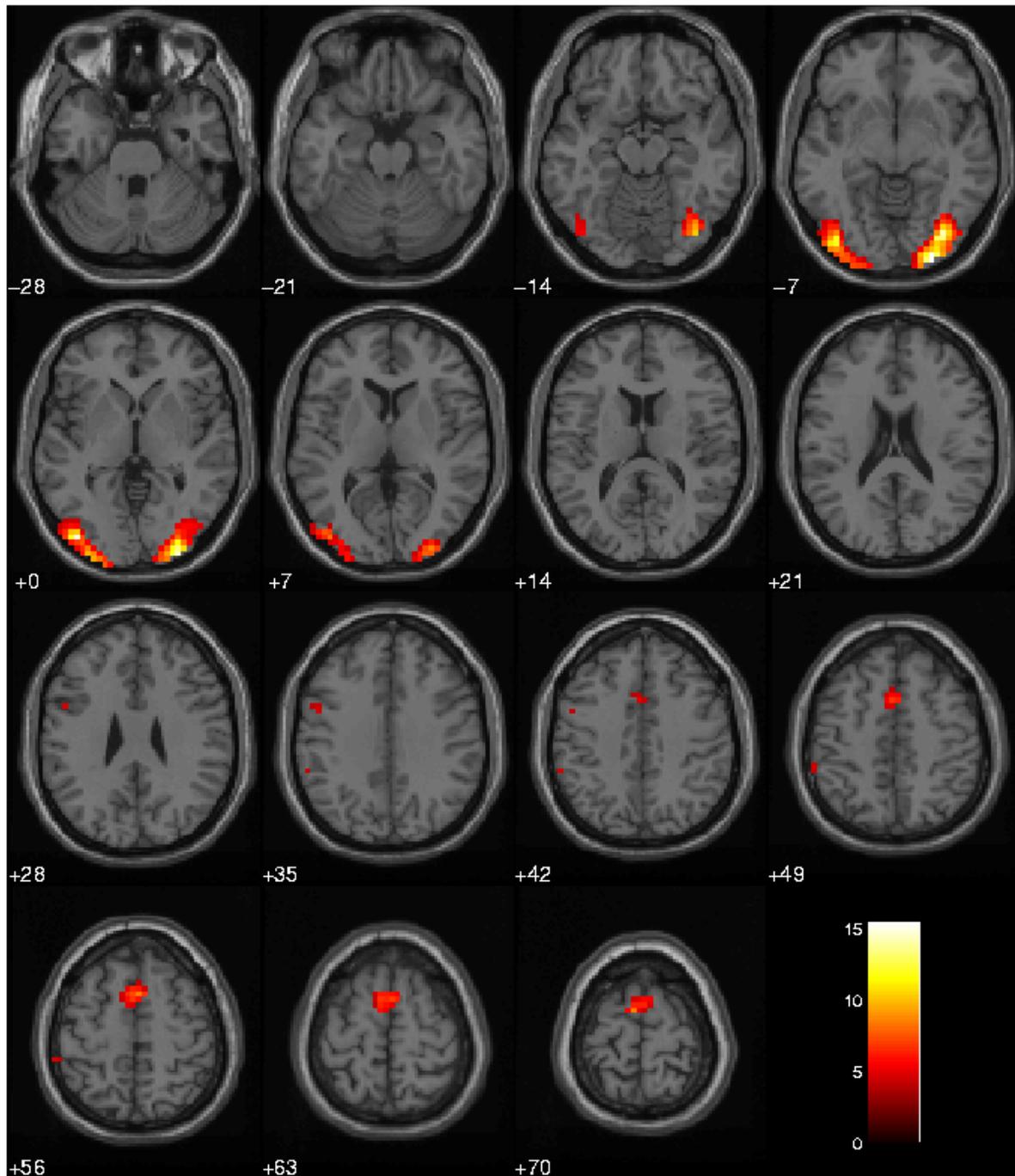
#### 4.2.1 Kortikale Aktivierungsmuster und deren Gruppendifferenzen bei der verbalen 0-back-Aufgabe

In allen drei Gruppen sind die signifikantesten, durch die 0-back-Aufgabe induzierten Aktivierungen im okzipitalen Kortex zu finden.



**Abbildung 25.** Kortikale Aktivierungen der **Kontrollprobanden** während der Bearbeitung der **0-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel  $> 5$  Voxel;  $n=11$ )

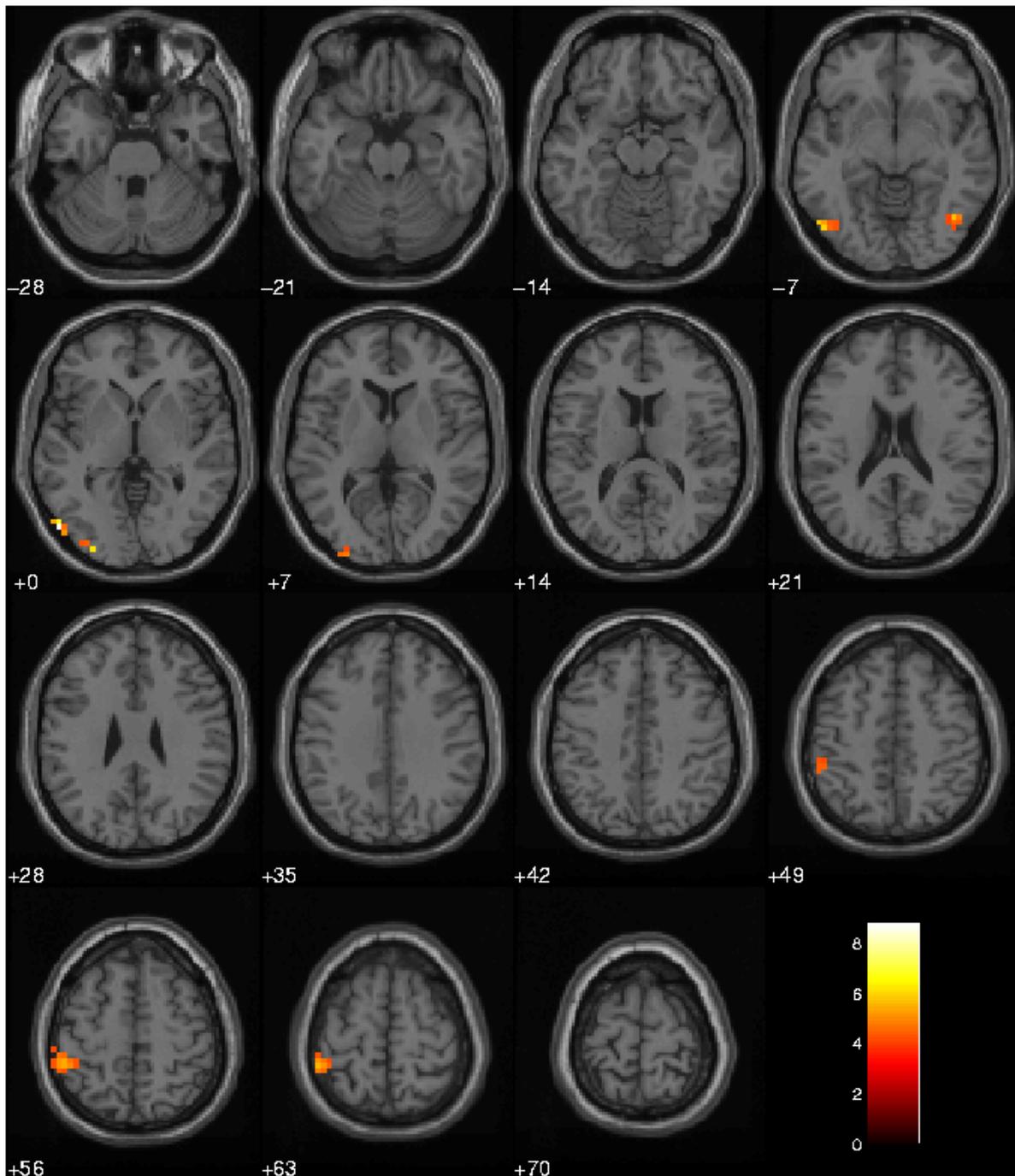
Sowohl bei den Kontrollprobanden, als auch bei den moderaten Konsumenten erweisen sich diese Aktivierungen als bilateral. Die Maxima für diese Regionen, deren Ausprägungen bei den moderaten Konsumenten stärker sind (vergleiche Tabelle 36 und Tabelle 37), liegen jeweils im Gyrus occipitalis inferior (BA 18) (vergleiche Abbildung 25 und Abbildung 26).



**Abbildung 26.** Kortikale Aktivierungen der **moderaten Konsumenten** während der Bearbeitung der **0-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig);  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Die Probanden der Kontrollgruppe zeigen darüber hinaus noch weitere signifikante Aktivierungsherde in linksseitigen frontalen (Maximum im Gyrus frontalis superior (BA 6)) sowie

temporalen Regionen (Maximum im Gyrus temporalis inferior (BA 37)) (vergleiche Abbildung 25).



**Abbildung 27.** Kortikale Aktivierungen der **starken Konsumenten** während der Bearbeitung der **0-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Die BOLD-Antwort bei den starken Konsumenten ist schwächer ausgeprägt und erreicht im Vergleich zu beiden anderen Gruppen nur linksseitig statistische Signifikanz (vergleiche Abbildung 27 und Tabelle 38).

**Tabelle 36.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **Kontrollprobanden** während der Bearbeitung der **0-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.008	32	0.002	0.056	9.88	( 4.78)	0.000	-32 -96 -7
0.000	149	0.000	0.066	9.63	( 4.73)	0.000	-8 16 63
			0.353	7.04	( 4.14)	0.000	4 16 56
			0.666	5.93	( 3.80)	0.000	-4 44 28
0.000	79	0.000	0.138	8.48	( 4.49)	0.000	32 -96 0
			0.139	8.47	( 4.49)	0.000	32 -88 -7
			0.189	8.00	( 4.38)	0.000	40 -68 -14
0.000	62	0.000	0.143	8.42	( 4.48)	0.000	-48 -68 0
			0.222	7.76	( 4.32)	0.000	-48 -64 14
			0.341	7.10	( 4.15)	0.000	-44 -60 -14
0.000	138	0.000	0.231	7.70	( 4.31)	0.000	8 -28 0
			0.239	7.64	( 4.29)	0.000	0 -36 -21
			0.436	6.70	( 4.04)	0.000	4 -12 14
0.002	43	0.000	0.342	7.09	( 4.15)	0.000	-44 -28 49
			0.368	6.98	( 4.12)	0.000	-40 -32 56
			0.893	5.13	( 3.51)	0.000	-52 -32 42
0.006	34	0.001	0.578	6.21	( 3.89)	0.000	-48 4 21
			0.849	5.31	( 3.58)	0.000	-44 4 49

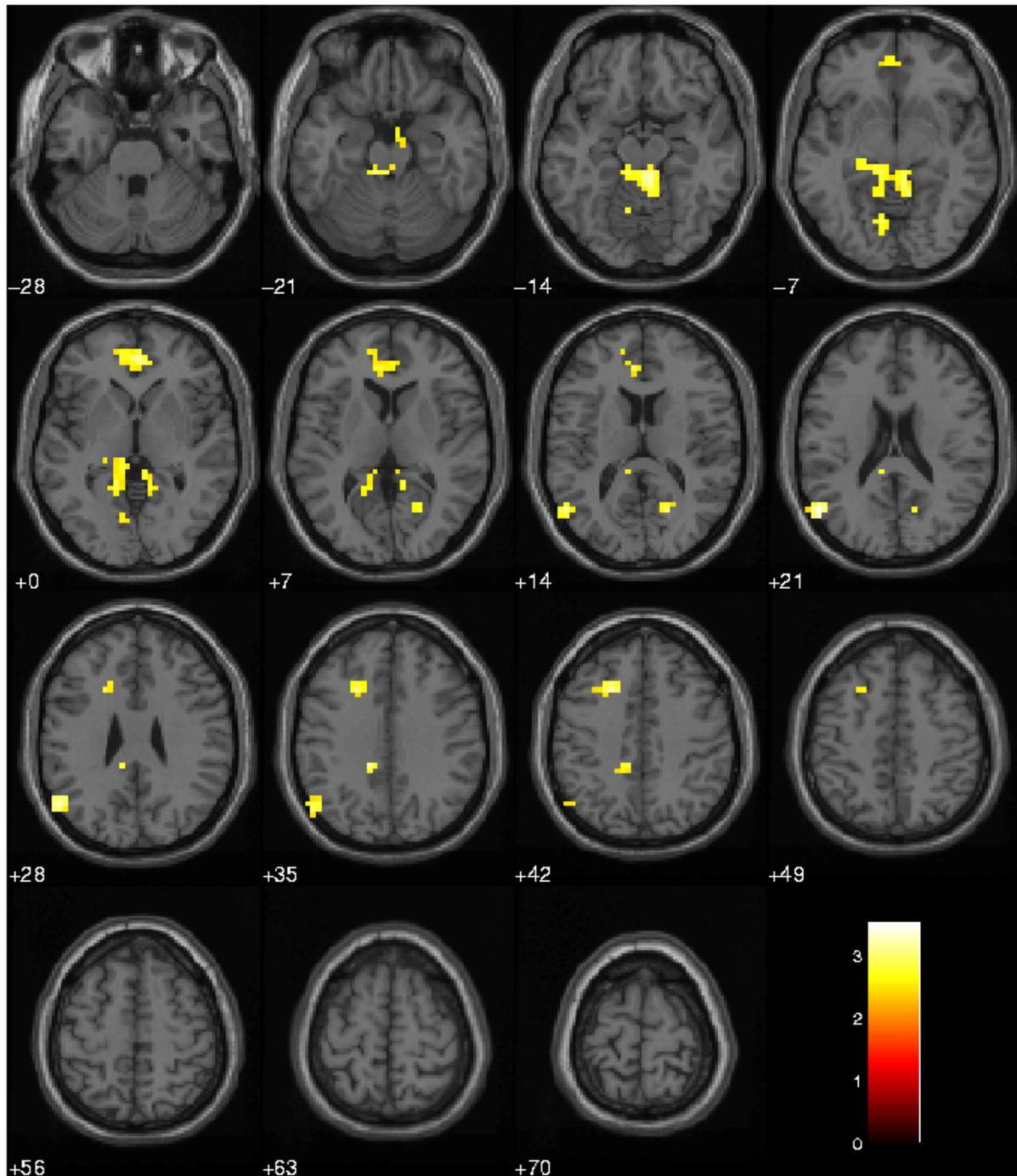
**Tabelle 37.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **moderaten Konsumenten** während der Bearbeitung der **0-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.000	103	0.000	0.002	15.46	( 5.57)	0.000	28 -96 -7
			0.004	14.17	( 5.42)	0.000	36 -76 -7
0.000	95	0.000	0.002	15.10	( 5.53)	0.000	-40 -84 0

**Tabelle 38.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **starken Konsumenten** während der Bearbeitung der **0-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.289	12	0.129	0.054	8.76	( 4.55)	0.000	-52 -76 0
0.517	6	0.275	0.314	6.29	( 3.91)	0.000	-28 -92 0

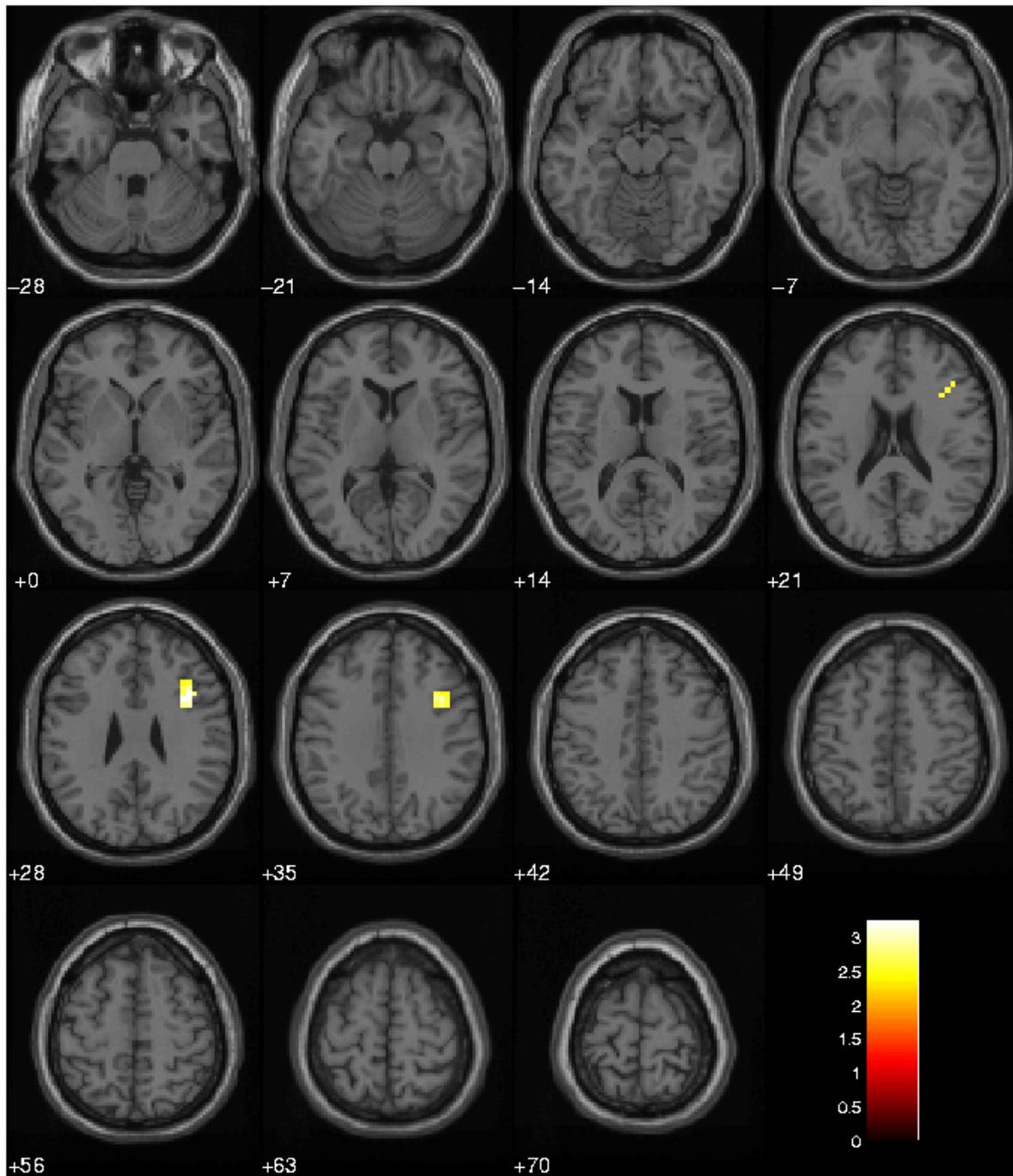
In den direkten inferenzstatistischen Gruppenvergleichen ergeben sich insgesamt nur geringe Unterschiede zwischen den Kontrollprobanden und den moderaten Konsumenten.



**Abbildung 28.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigen moderate Konsumenten signifikant geringere Aktivierungen im Gyrus temporalis medius (BA 39) sowie im posterioren Cingulum (BA 29) (vergleiche Abbildung 28 und Tabelle 39). Umgekehrt lässt sich eine rechts-frontale Region mit einer relativ höheren Aktivierung bei den moderaten Konsumenten identifizieren (Gyrus fron-

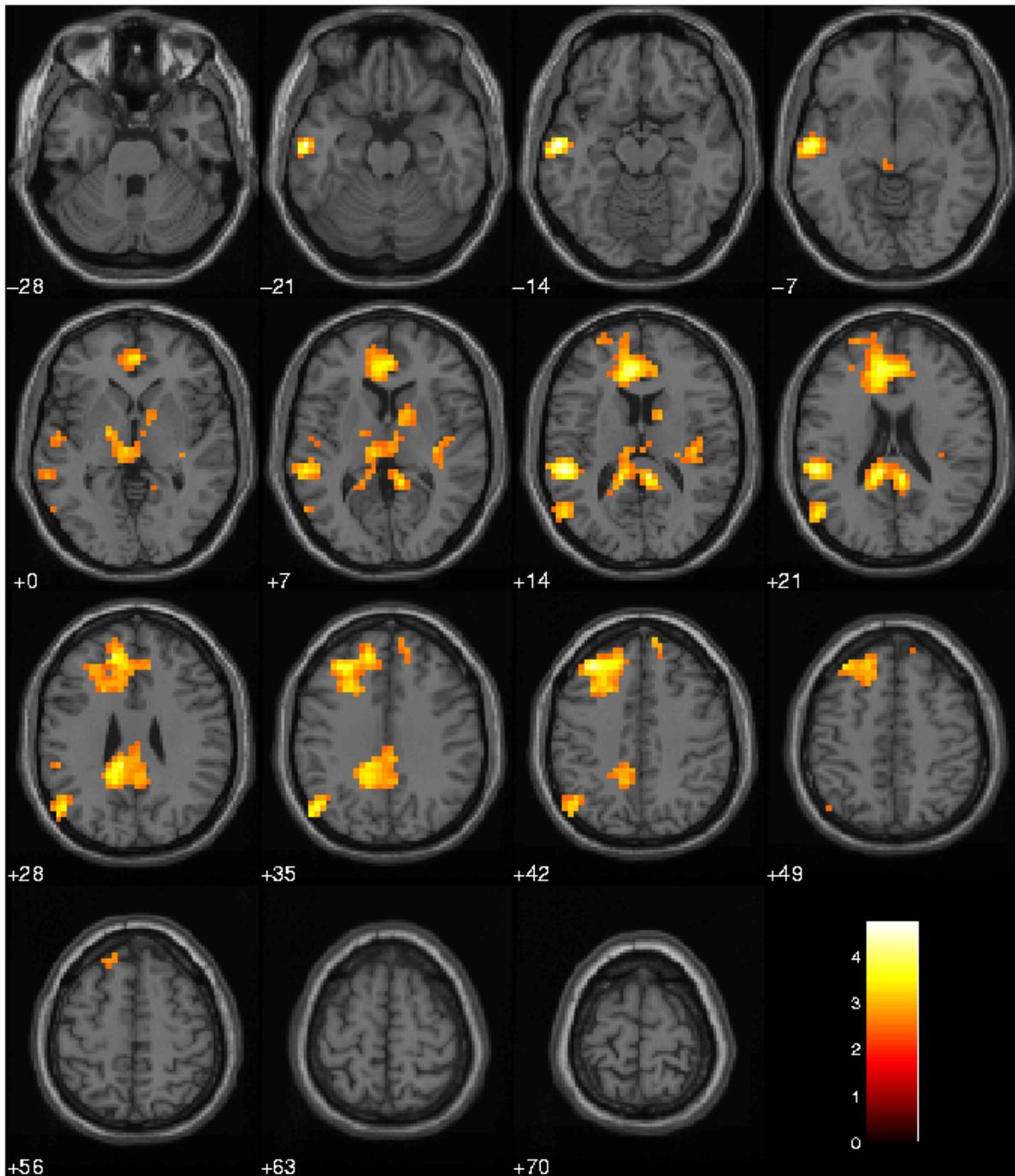
talis medius (BA 9)) (vergleiche Abbildung 29). Dieser Unterschied ist jedoch nur verhältnismäßig schwach signifikant (vergleiche Tabelle 40).



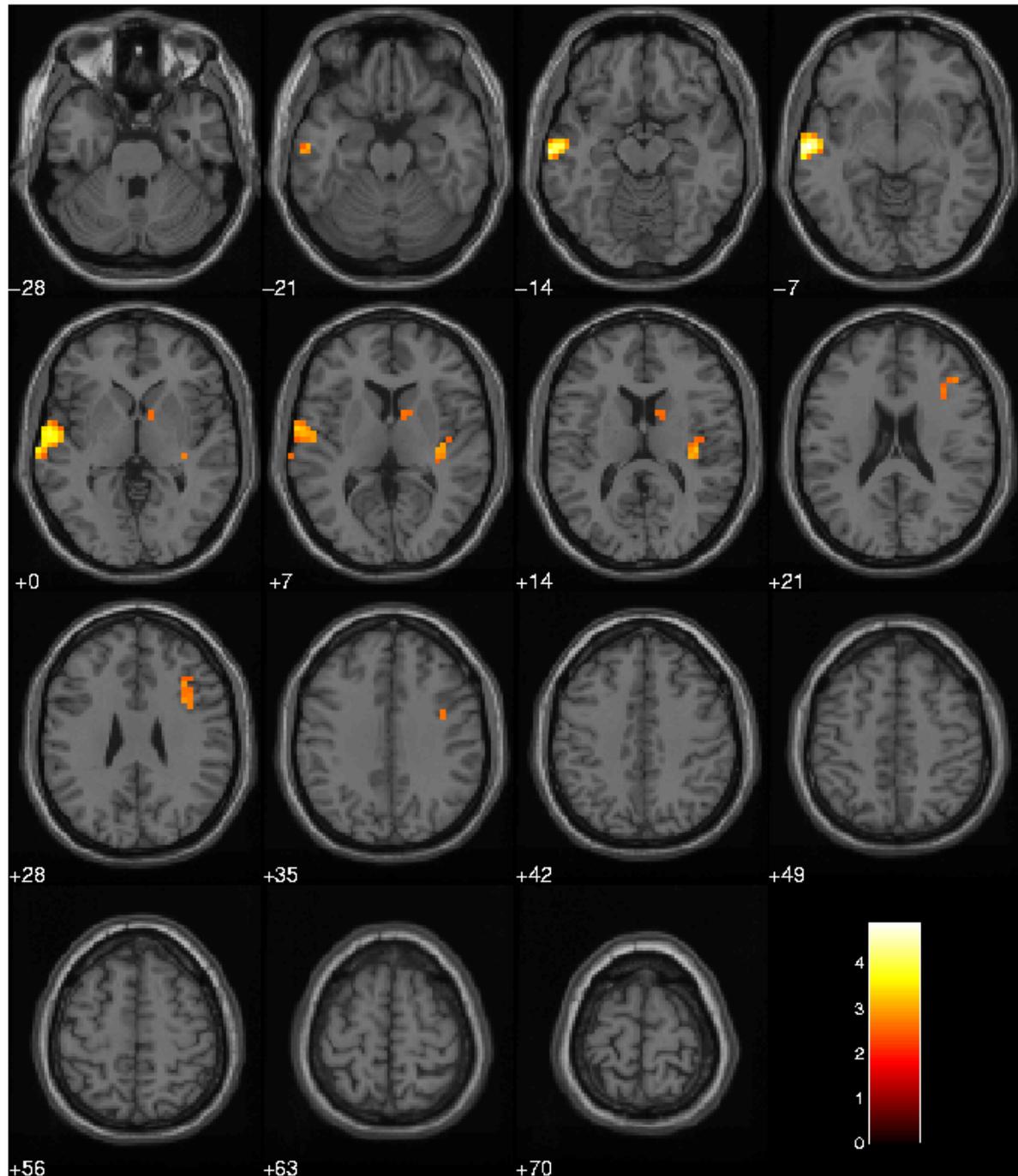
**Abbildung 29.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der **0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Statistisch weitaus bedeutsamer fällt der Unterschied zwischen Kontrollprobanden und starken Konsumenten aus (vergleiche Abbildung 30). Starke Konsumenten weisen relativ niedrigere Aktivierungen in weiten Arealen des linken temporalen (Gyrus temporalis superior (BA 42), medius (BA 39) und inferior (BA 21)) sowie frontalen (Gyrus frontalis medius (BA 8/9))

und parietalen (Gyrus angularis (BA 39)) Kortex auf. Auch die Signifikanz der Differenzen ist deutlicher als die übrigen Gruppenvergleiche bei dieser Aufgabe (vergleiche Tabelle 41). Umgekehrt sind keine Voxel identifizierbar, die auf eine statistisch bedeutsame stärkere Ausprägung neuronaler Aktivität bei starken Konsumenten hinweisen.



**Abbildung 30.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )



**Abbildung 31.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der **0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Die signifikant schwächere Signalveränderung im linken temporalen Kortex der starken Konsumenten ist ebenfalls im Vergleich zu den moderaten Konsumenten festzustellen (vergleiche Abbildung 31). Die Voxel der maximalen Differenz in beiden Vergleichen liegen dabei dicht zusammen im Gyrus temporalis medius/inferior (BA 21) (vergleiche Tabelle 42). Umge-

kehrt weisen starke Konsumenten auch in diesem Kontrast keine signifikant stärkeren Signalveränderungen auf.

**Tabelle 39.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.783	34	0.176	0.791	3.52	( 3.20)	0.001	-52 -64 21
0.195	105	0.025	0.914	3.28	( 3.01)	0.001	8 -36 -14
			0.950	3.16	( 2.91)	0.002	-8 -32 -21
			0.951	3.16	( 2.91)	0.002	-12 -36 35

**Tabelle 40.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.897	23	0.262	0.928	3.24	( 2.97)	0.001	36 12 28

**Tabelle 41.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.600	50	0.106	0.117	4.73	( 4.06)	0.000	-56 -12 -14
0.496	60	0.079	0.142	4.64	( 3.99)	0.000	-52 -36 14
0.003	343	0.000	0.212	4.44	( 3.86)	0.000	-32 36 42
			0.366	4.13	( 3.65)	0.000	-4 40 14
			0.551	3.86	( 3.45)	0.000	-12 44 28
0.015	239	0.002	0.369	4.13	( 3.64)	0.000	8 -40 14
			0.383	4.11	( 3.63)	0.000	-8 -36 21
			0.764	3.56	( 3.23)	0.001	12 -44 7
0.477	62	0.075	0.571	3.83	( 3.43)	0.000	-48 -68 35
			0.770	3.55	( 3.22)	0.001	-52 -68 21
0.869	26	0.234	0.958	3.13	( 2.89)	0.002	40 -20 14
			0.996	2.79	( 2.61)	0.004	28 -24 14

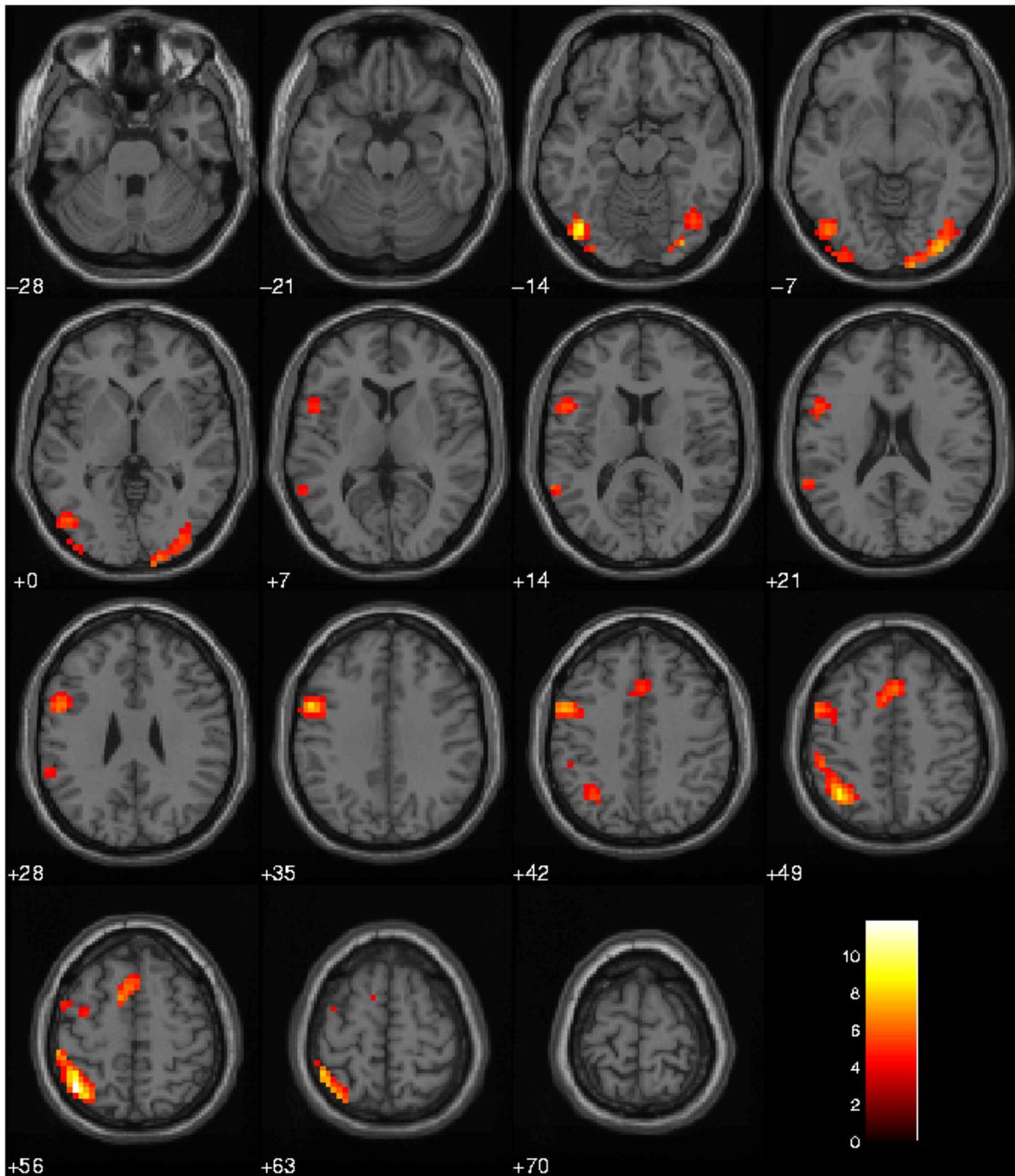
**Tabelle 42.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.414	69	0.062	0.083	4.89	( 4.16)	0.000	-60 -12 -7
0.952	16	0.349	0.945	3.18	( 2.93)	0.002	40 -20 14

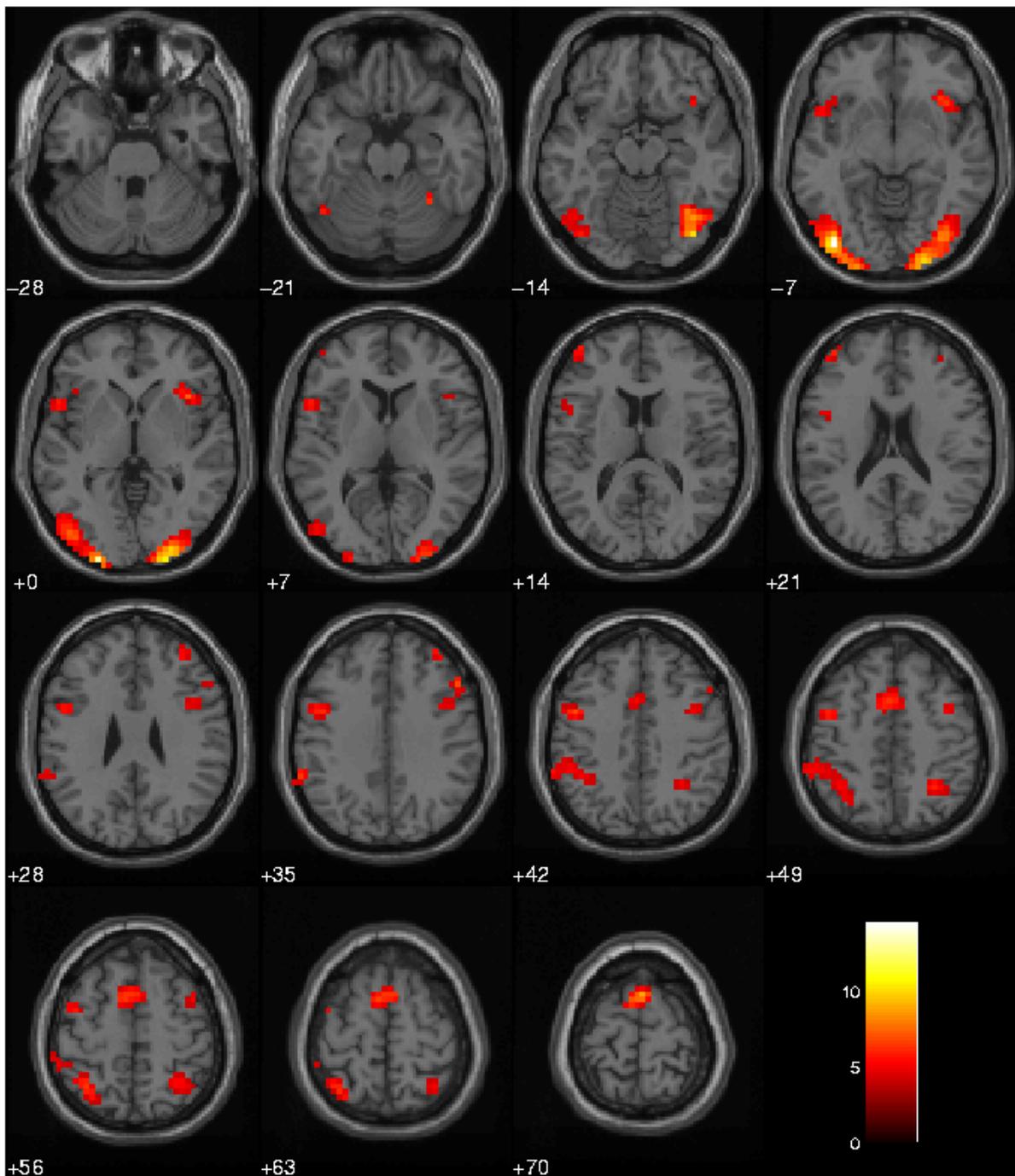
#### 4.2.2 Kortikale Aktivierungsmuster und deren Gruppendifferenzen bei der verbalen 1-back-Aufgabe

Die Kontrollprobanden zeigen, wie bereits bei der Bearbeitung der 0-back-Aufgabe beobachtet werden konnte, bilaterale okzipitale Aktivierungen auch bei der 1-back-Aufgabe (Gyrus Fusiformis (BA 19)) (vergleiche Abbildung 32). Darüber hinaus erstreckt sich ein Aktivierungsherd stärkerer Ausprägung über den linken parietalen Kortex (Gyrus parietalis inferior (BA 40) sowie den linken Gyrus frontalis medius (BA 9). Die statistische Bedeutsamkeit der Signalveränderungen liegt dabei in einem ähnlichen Größenverhältnis wie bei der 0-back-Aufgabe (vergleiche Tabelle 43).

Auch die moderaten Konsumenten präsentieren ein kortikales Aktivierungsmuster, dessen lokale Maxima insbesondere in bilateralen okzipitalen Regionen zu finden sind (Gyrus occipitalis inferior und medius (BA 18), Cuneus und Gyrus fusiformis (BA 19) (vergleiche Abbildung 33 und Tabelle 44). Weitere signifikante Signalveränderungen lassen sich im Gyrus frontalis medius (BA 6/9) sowie in parietalen Regionen lokalisieren. Im Vergleich zur Gruppe der Nicht-Konsumenten gestalten sich diese Aktivierungen jedoch als bilateral.

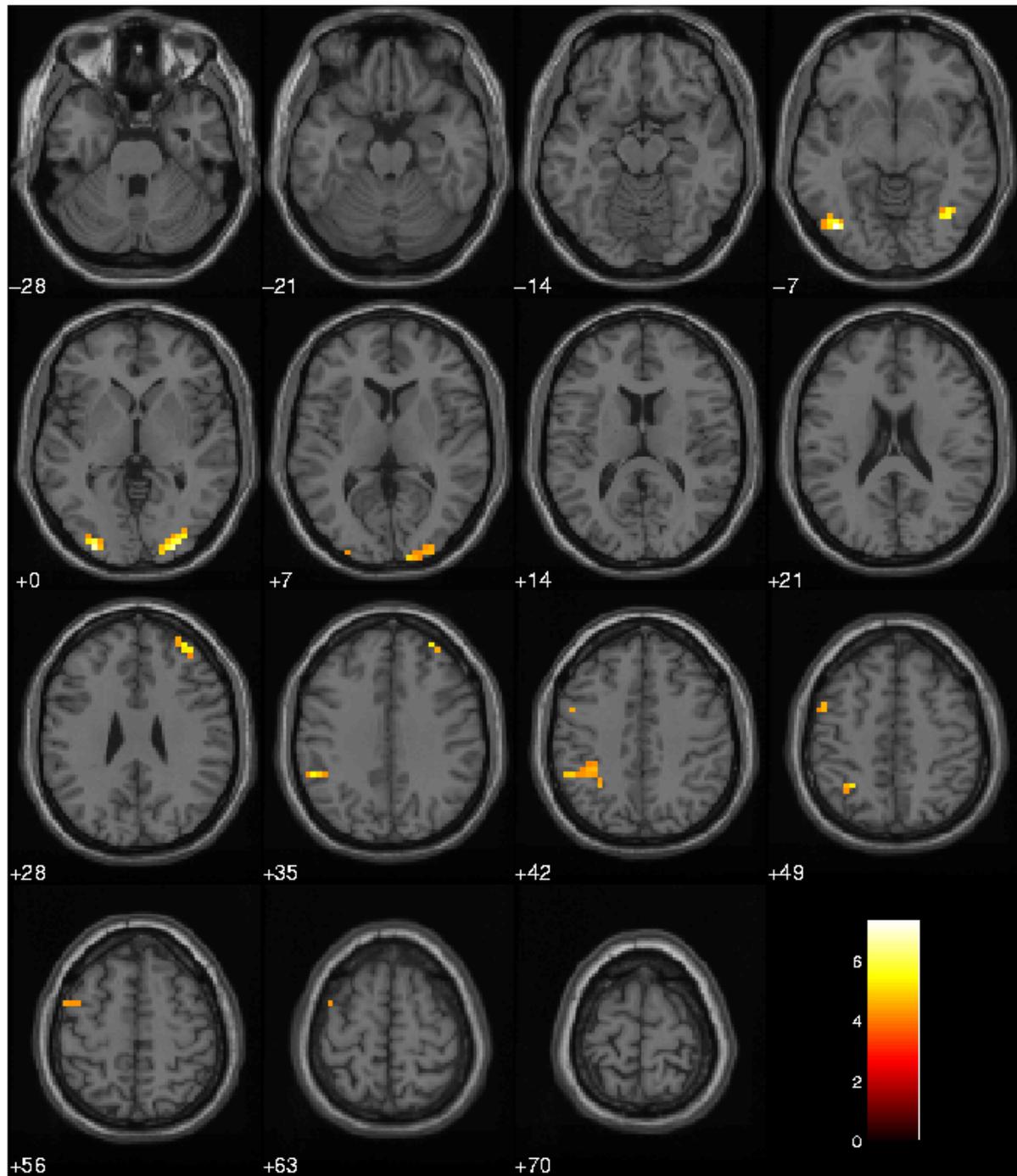


**Abbildung 32.** Kortikale Aktivierungen der **Kontrollprobanden** während der Bearbeitung der **1-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )



**Abbildung 33.** Kortikale Aktivierungen der **moderaten Konsumenten** während der Bearbeitung der **1-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Bei den starken Konsumenten erstrecken sich die beobachtbaren Aktivierungen bei der 1-back-Aufgabe lediglich auf okzipitale Regionen (Gyrus occipitalis inferior (BA 18/19) und Cuneus) (vergleiche Abbildung 34). Weiterhin sind die statistischen Kennwerte der Signalveränderungen relativ klein (vergleiche Tabelle 45).



**Abbildung 34.** Kortikale Aktivierungen der **starken Konsumenten** während der Bearbeitung der **1-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

**Tabelle 43.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **Kontrollprobanden** während der Bearbeitung der **1-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.000	91	0.000	0.014	11.85	( 5.11)	0.000	-40 -56 56
			0.247	7.23	( 4.19)	0.000	-52 -32 56
0.013	36	0.003	0.064	9.25	( 4.66)	0.000	-40 -72 -14
0.000	88	0.000	0.124	8.24	( 4.44)	0.000	-52 8 35
			0.628	5.73	( 3.73)	0.000	-48 12 14
			0.911	4.74	( 3.36)	0.000	-32 -4 56

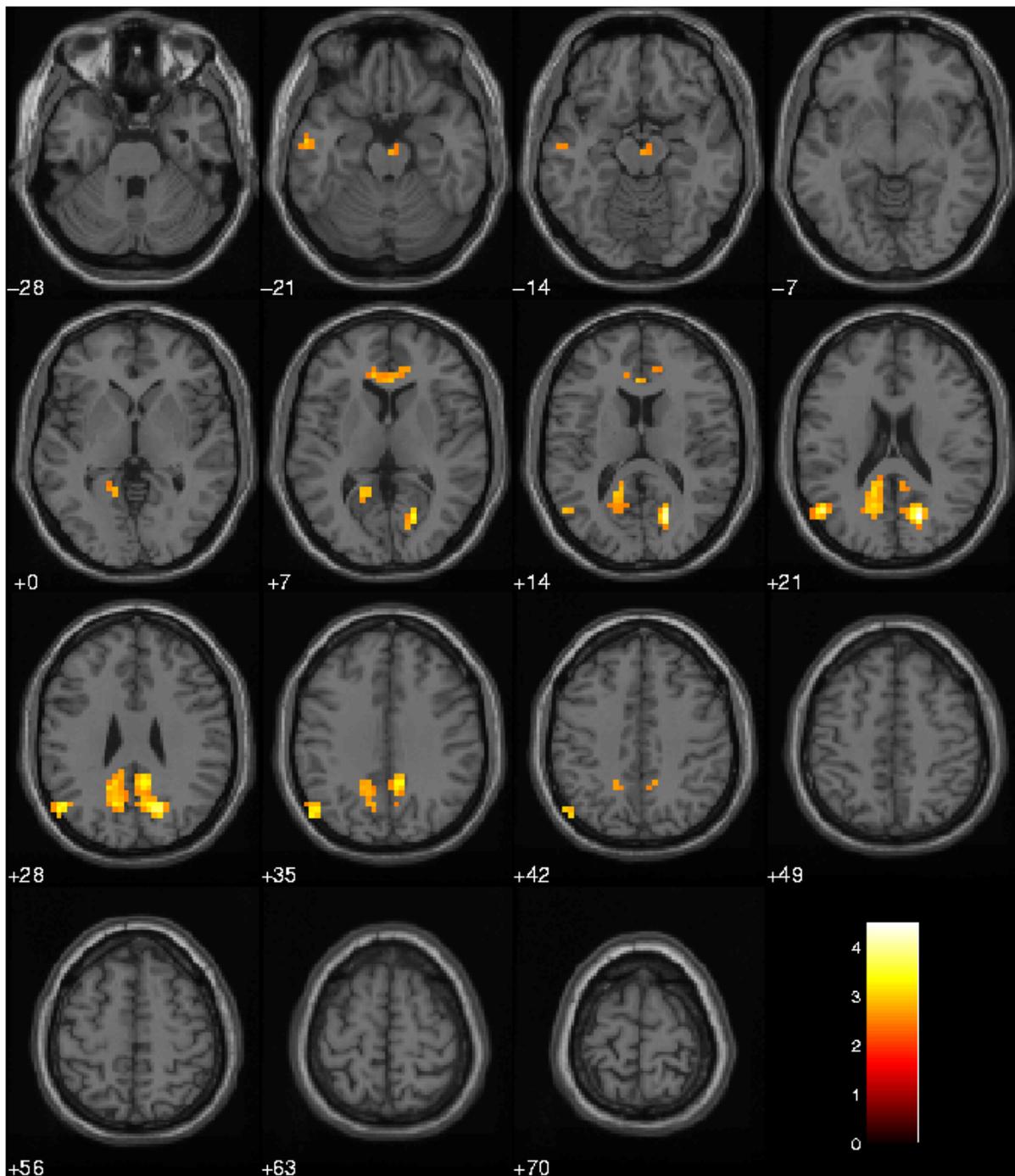
**Tabelle 44.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **moderaten Konsumenten** während der Bearbeitung der **1-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.000	109	0.000	0.003	14.53	( 5.46)	0.000	-40 -84 -7
			0.006	13.25	( 5.30)	0.000	-24 -100 0
			0.152	7.85	( 4.35)	0.000	-32 -96 -7
0.000	109	0.000	0.024	10.70	( 4.92)	0.000	24 -100 0
			0.033	10.21	( 4.84)	0.000	40 -76 -14
			0.041	9.83	( 4.77)	0.000	28 -92 0
0.001	71	0.000	0.070	9.01	( 4.61)	0.000	4 12 70
0.052	25	0.013	0.224	7.29	( 4.20)	0.000	40 20 0
0.020	34	0.005	0.269	7.02	( 4.13)	0.000	52 24 35
			0.785	5.17	( 3.53)	0.000	44 8 56
			0.841	4.97	( 3.45)	0.000	40 4 42
0.001	66	0.000	0.288	6.92	( 4.10)	0.000	-44 4 42
			0.605	5.73	( 3.73)	0.000	-52 16 0

**Tabelle 45.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **starken Konsumenten** während der Bearbeitung der **1-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

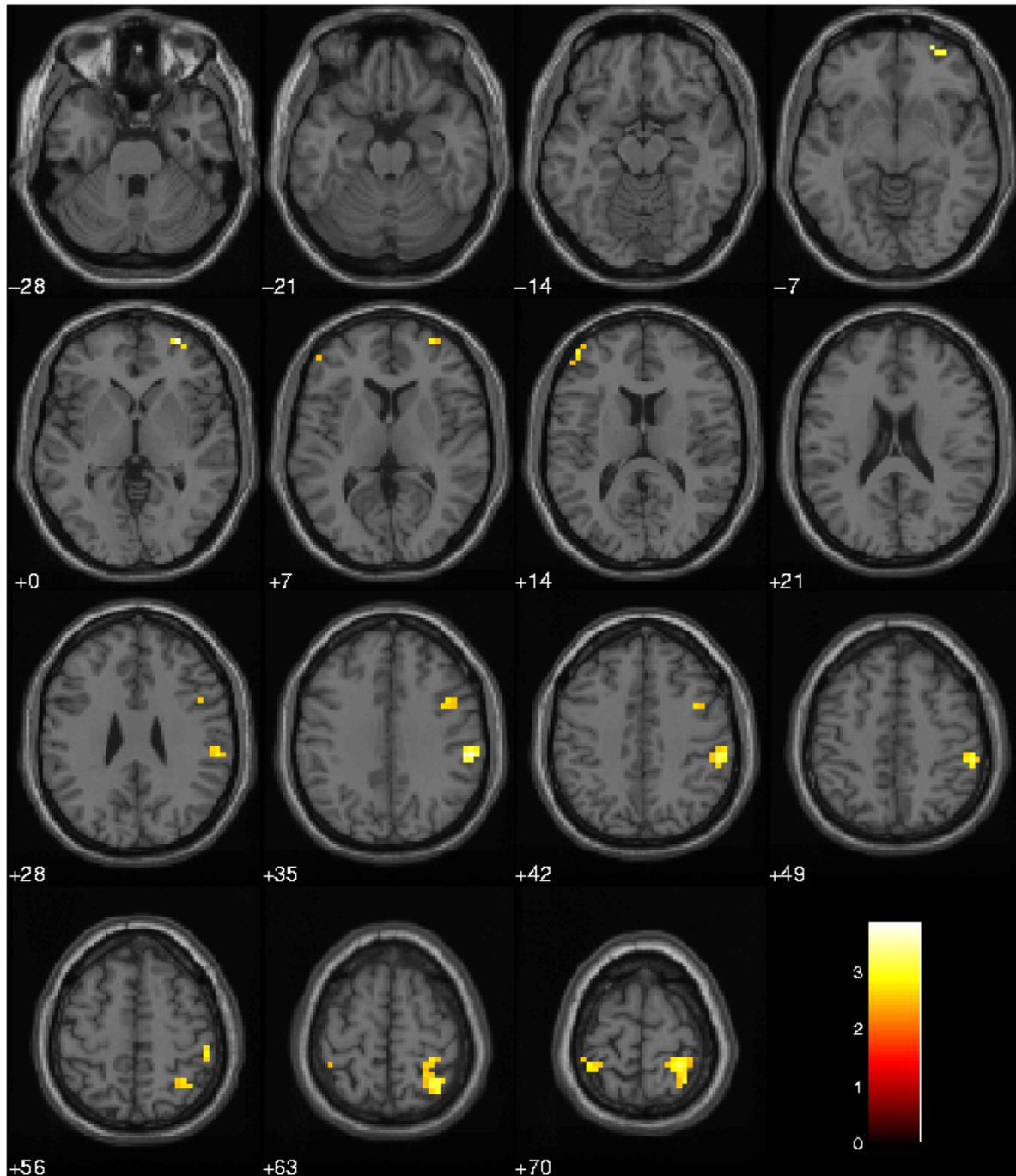
cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.353	9	0.125	0.191	7.35	( 4.22)	0.000	-40 -72 -7
0.451	7	0.172	0.255	6.93	( 4.11)	0.000	-28 -92 0
0.096	20	0.029	0.311	6.64	( 4.02)	0.000	28 -92 0
			0.774	5.06	( 3.49)	0.000	16 -100 7

Im Gruppenvergleich weisen moderate Konsumenten im Vergleich zur Kontrollstichprobe statistisch relevant schwächere Aktivierungen im Precuneus (BA 31, beidseitig) sowie dem linken Gyrus temporalis medius (BA39) auf (vergleiche Abbildung 35 und Tabelle 46).



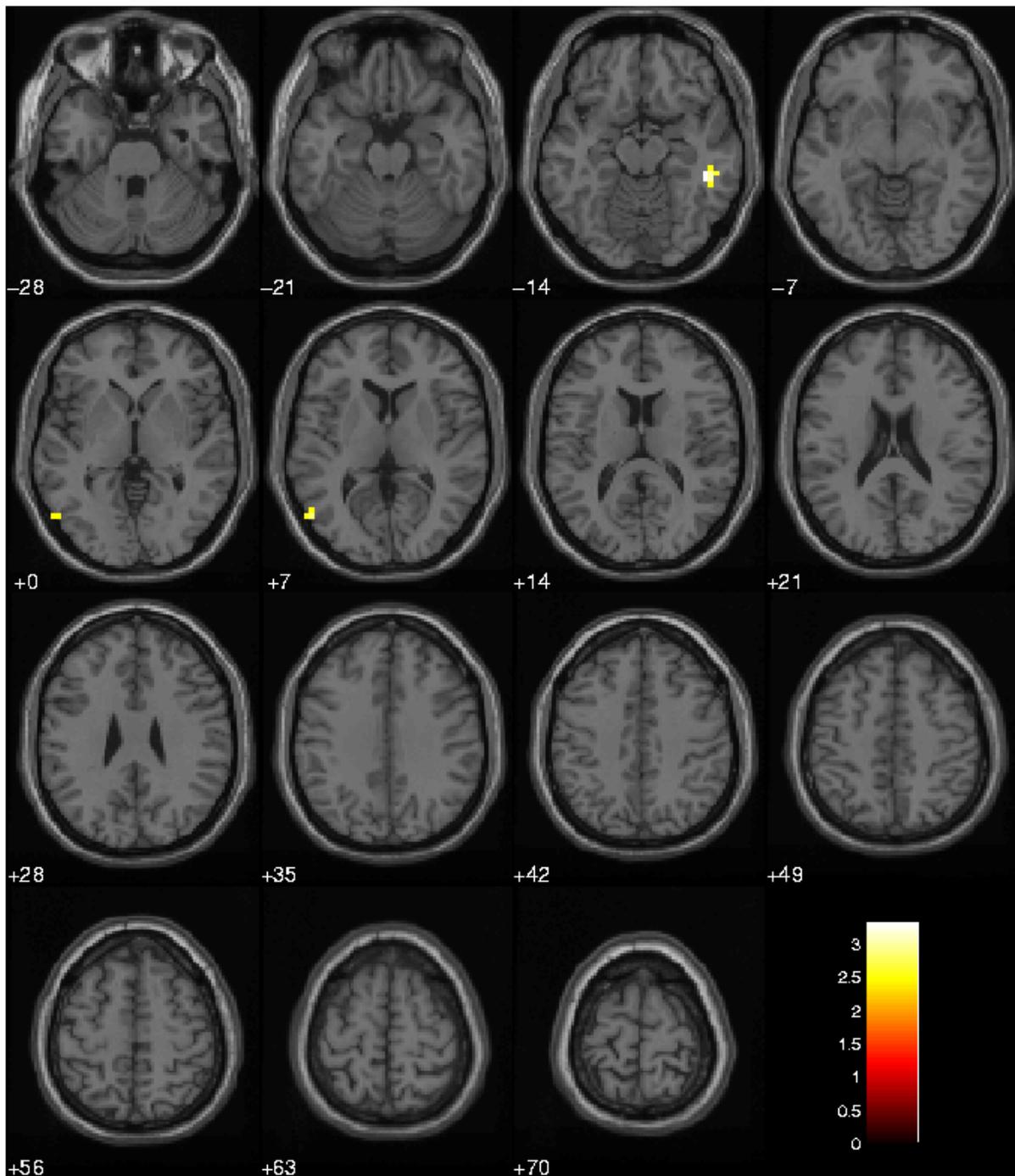
**Abbildung 35.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Umgekehrt zeigen moderate Konsumenten stärkere BOLD-Antworten im parietalen Kortex beider Hemisphären (Gyrus parietalis inferior (BA 40) (vergleiche Abbildung 36), wobei dieser Effekt rechtsseitig stärker ist. Des weiteren läßt sich eine weitere Region stärkerer neuronaler Aktivität im rechten Gyrus frontalis medius (BA 10) identifizieren. Die statistische Bedeutsamkeit der Unterschiede ist dabei mit dem Ausmaß des Gruppenunterschieds beim zuvor dargestellten Gegenkontrast vergleichbar (vergleiche Tabelle 47).



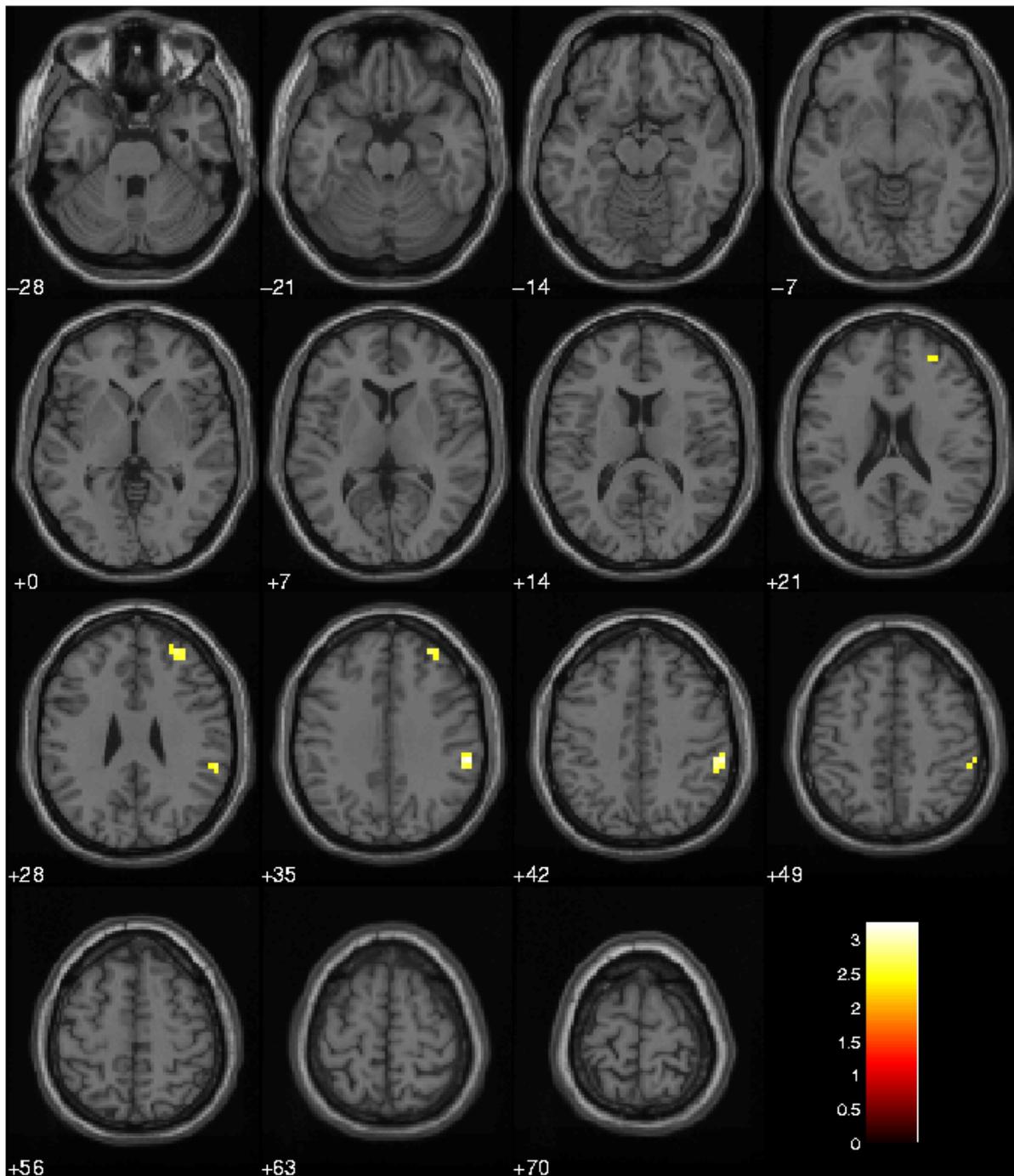
**Abbildung 36.** Korticale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Kontrollprobanden und starke Konsumenten weisen bei der 1-back-Aufgabe nur relativ wenige Unterschiede auf. Dabei zeigt der Gyrus fusiformis rechtsseitig (BA 20) sowie der Gyrus occipitalis medius (BA 19) relativ geringere BOLD-Antworten bei den starken Konsumenten (vergleiche Abbildung 37). Dieser Effekt ist jedoch schwach und nur auf kleine Cluster beschränkt (vergleiche Tabelle 48).

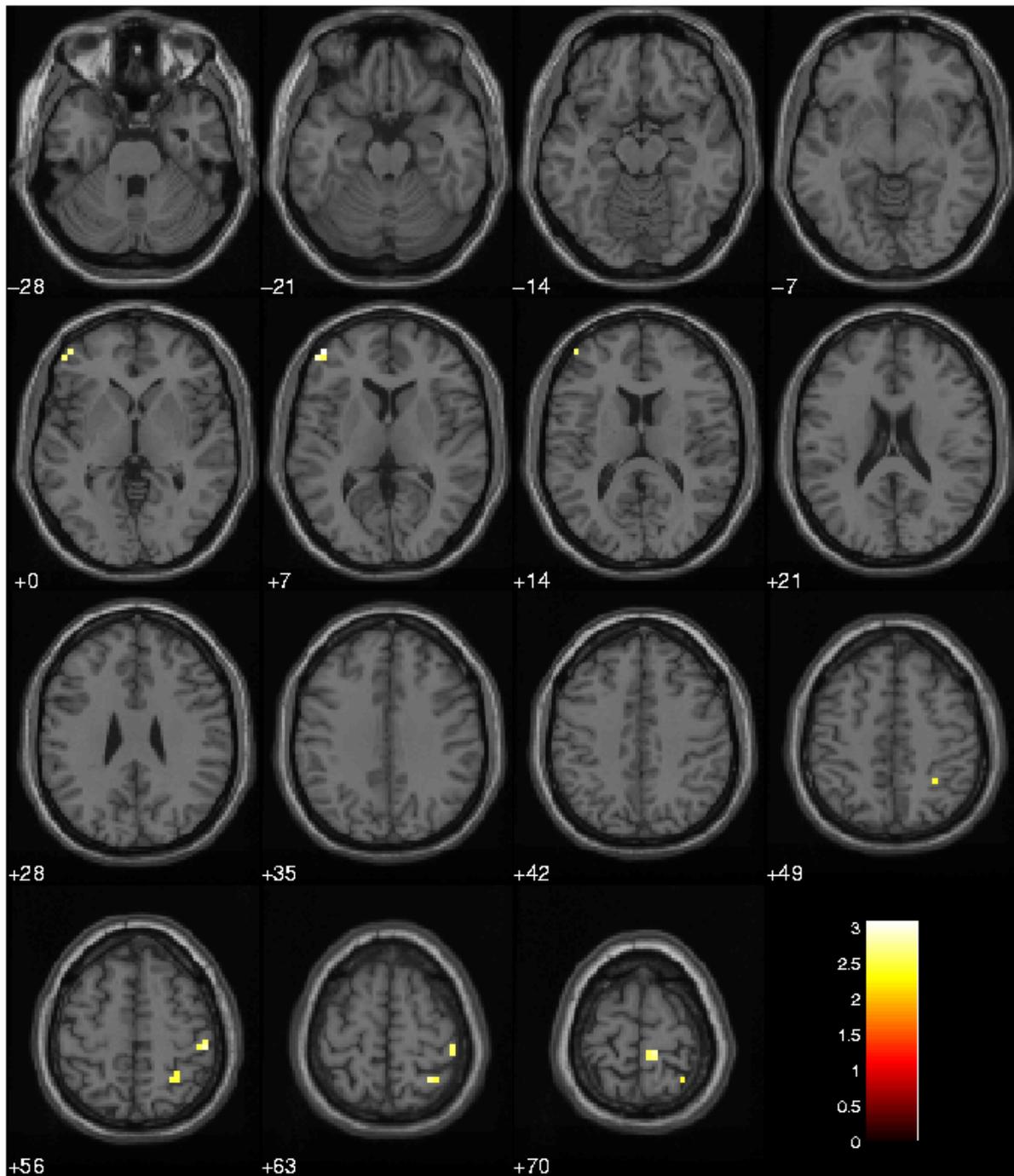


**Abbildung 37.** Korticale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Noch schwächer ausgeprägt ist der umgekehrte Fall stärkerer Aktivierung bei den starken Konsumenten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Dennoch soll dieser erwähnt werden, da die involvierte Region parallel zum Vergleich der moderaten Konsumenten mit den Kontrollprobanden im Gyrus parietalis inferior (BA 40) lokalisiert ist (vergleiche Abbildung 38 und Tabelle 49).



**Abbildung 38.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )



**Abbildung 39.** Korticale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Im direkten Vergleich der beiden Konsumentengruppen zeigen sich bei den moderaten Konsumenten nur leicht höhere Signalveränderungen, die in einer kleinen linksseitigen fronto-medialen Region (BA 46) sowie im Gyrus postcentralis (BA 2) lokalisiert sind (vergleiche Abbildung 39 und Tabelle 50). Starke Konsumenten zeigen relativ höhere Aktivierungen im linken und rechten Cuneus (BA 17/18) (vergleiche Abbildung 40). Dabei ist die Ausprägung dieses Unterschieds im Vergleich zu dem zuvor genannten stärker (vergleiche Tabelle 51).

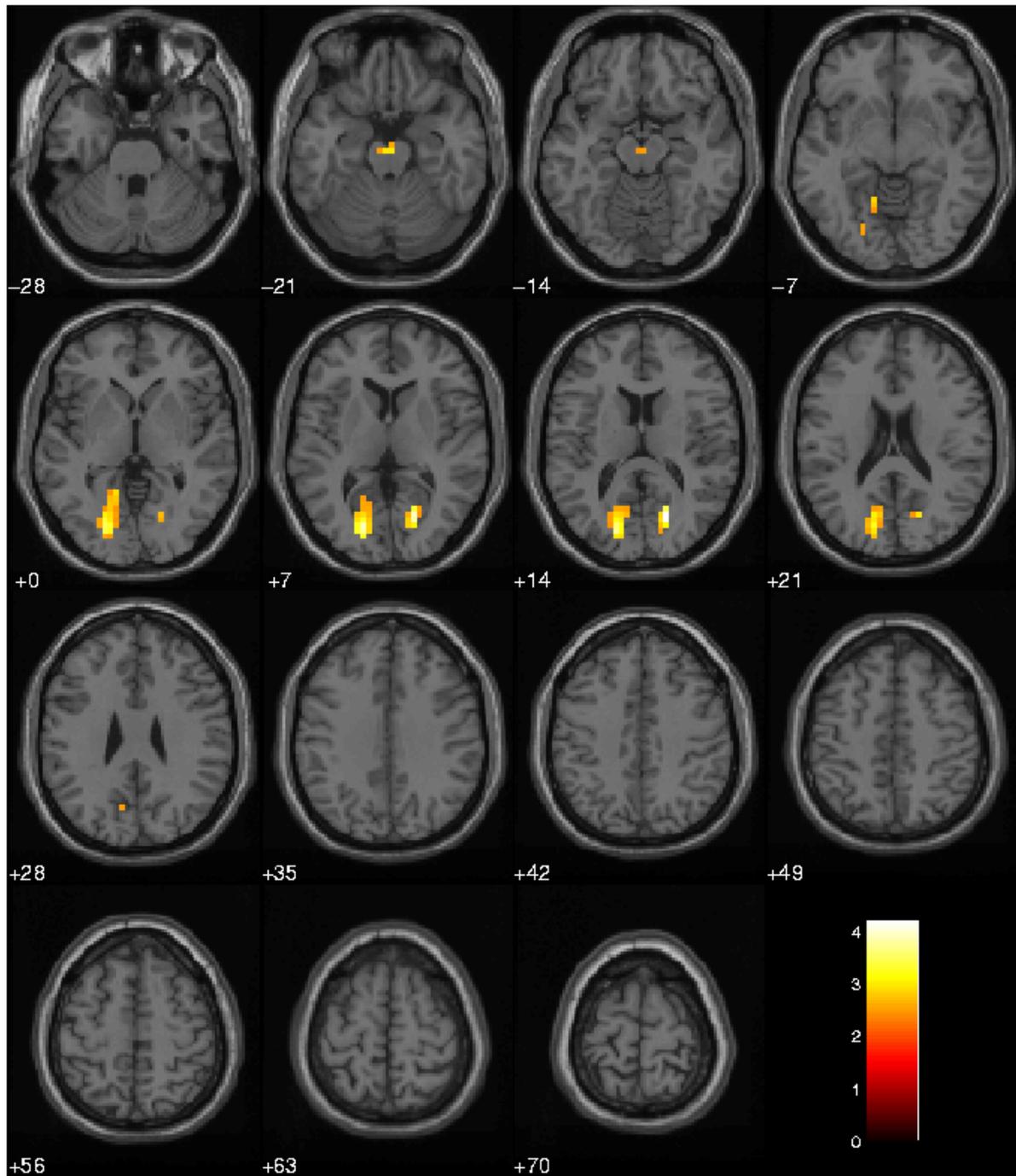


Abbildung 40. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

**Tabelle 46.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.378	72	0.053	0.201	4.48	( 3.89)	0.000	20 -68 21
			0.883	3.37	( 3.08)	0.001	8 -48 35
0.824	30	0.195	0.556	3.87	( 3.46)	0.000	-48 -64 21

**Tabelle 47.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.813	31	0.188	0.569	3.85	( 3.44)	0.000	60 -28 35
0.989	8	0.508	0.747	3.60	( 3.26)	0.001	32 60 0

**Tabelle 48.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.992	7	0.538	0.905	3.32	( 3.04)	0.001	48 -32 -14
0.996	5	0.609	0.995	2.83	( 2.64)	0.004	-52 -68 7

**Tabelle 49.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA: p=0,01; Clusterlevel > 5 Voxel; n=22)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.946	17	0.326	0.931	3.25	( 2.98)	0.001	60 -32 35
0.979	11	0.432	0.995	2.84	( 2.65)	0.004	32 48 28

**Tabelle 50.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten** (ANOVA: p=0,01; Clusterlevel > 5 Voxel; n=22)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.994	6	0.571	0.972	3.08	( 2.85)	0.002	-44 52 7
0.996	5	0.609	0.993	2.87	( 2.68)	0.004	52 -28 56

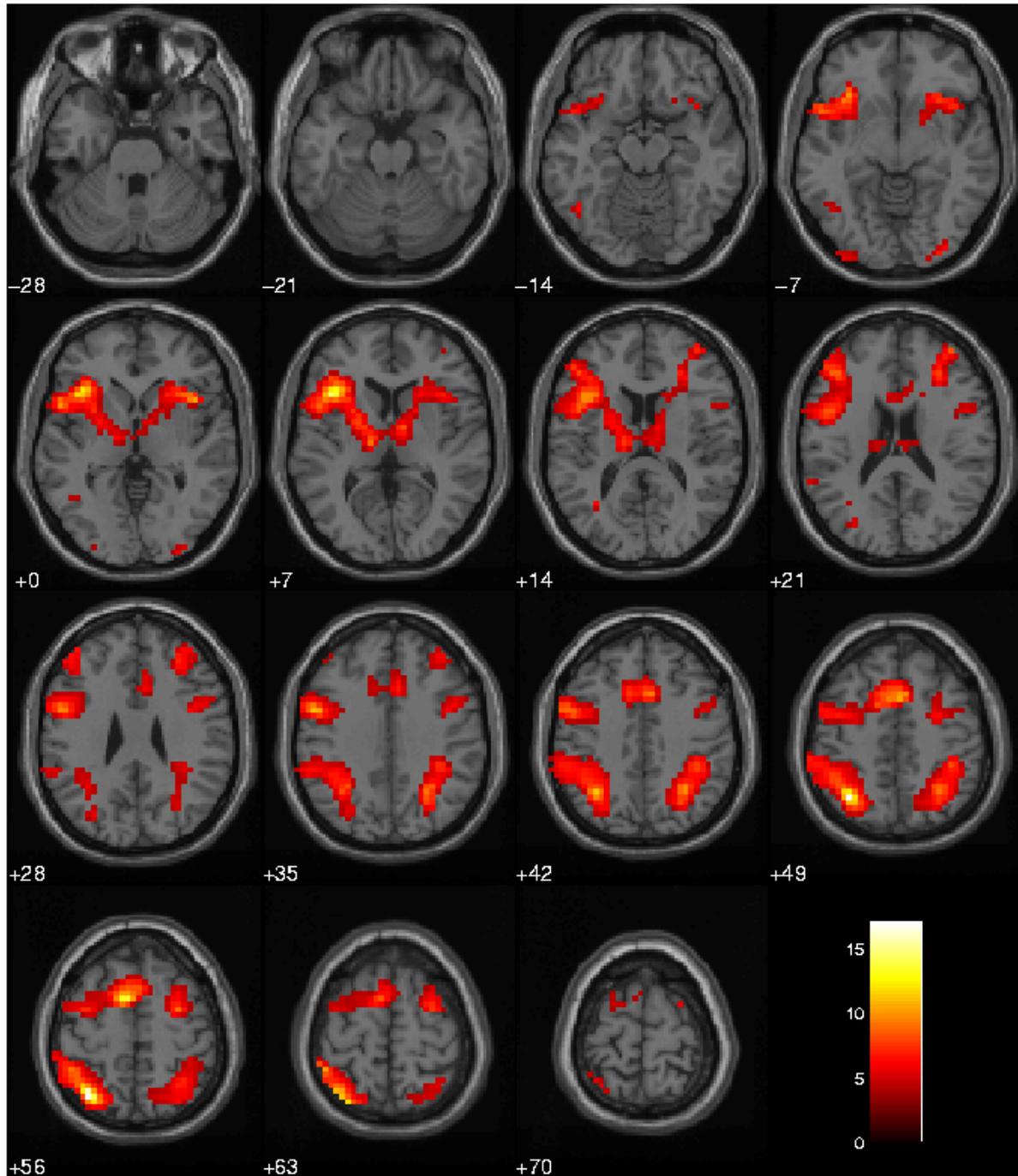
**Tabelle 51.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten** (ANOVA: p=0,01; Clusterlevel > 5 Voxel; n=22)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.914	21	0.275	0.339	4.19	( 3.69)	0.000	20 -72 14
0.333	78	0.045	0.568	3.85	( 3.45)	0.000	-16 -76 7
			0.971	3.08	( 2.85)	0.002	-12 -68 21

#### 4.2.3 Kortikale Aktivierungsmuster und deren Gruppendifferenzen bei der verbalen 2-back-Aufgabe

Im Vergleich zu den vorherigen Aufgaben steigt die statistische Relevanz der kortikalen Aktivierung mit der 2-back-Aufgabe merklich an. Es kommt zu einer rapiden Erhöhung des Signals, insbesondere in präfrontalen und parietalen Regionen. Dies gilt für alle drei Untersuchungsgruppen. Bei den Kontrollprobanden liegen die Aktivierungsmaxima superior parietal

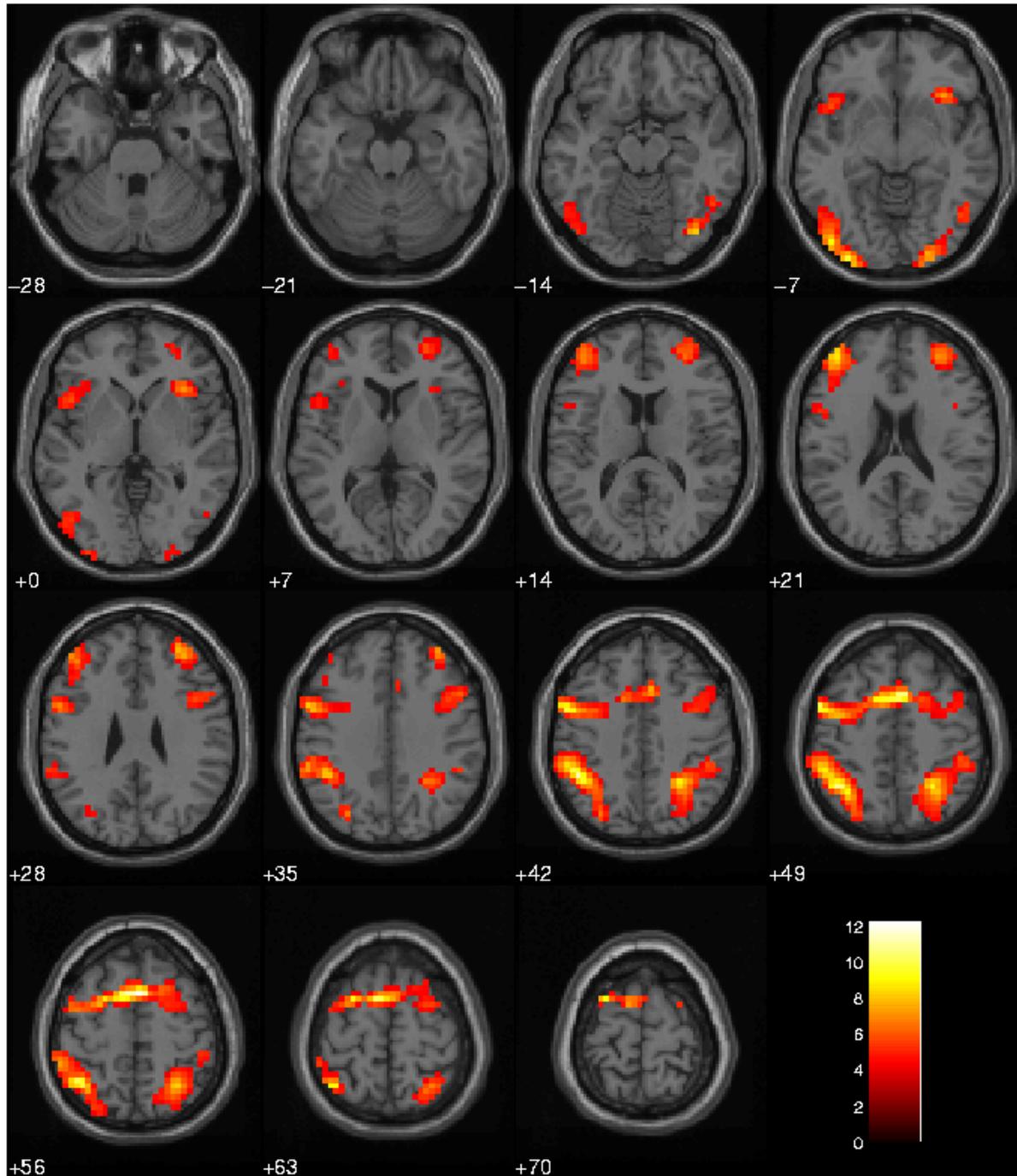
(BA 7) sowie im Gyrus frontalis inferior (BA 13) jeweils linksseitig. Über diese Maxima hinaus erstrecken sich diese Aktivierungen jedoch über große Cluster. Darüber hinaus erweisen sich die Aktivierungen als bilateral mit einem Schwerpunkt in der linken Hemisphäre (vergleiche Abbildung 41 und Tabelle 52).



**Abbildung 41.** Korticale Aktivierungen der **Kontrollprobanden** während der Bearbeitung der **2-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Ein sehr ähnliches Bild ergibt sich für die moderaten Konsumenten. Auch hier lassen sich die Hauptaktivierungsherde in frontalen und parietalen Regionen lokalisieren, wobei der

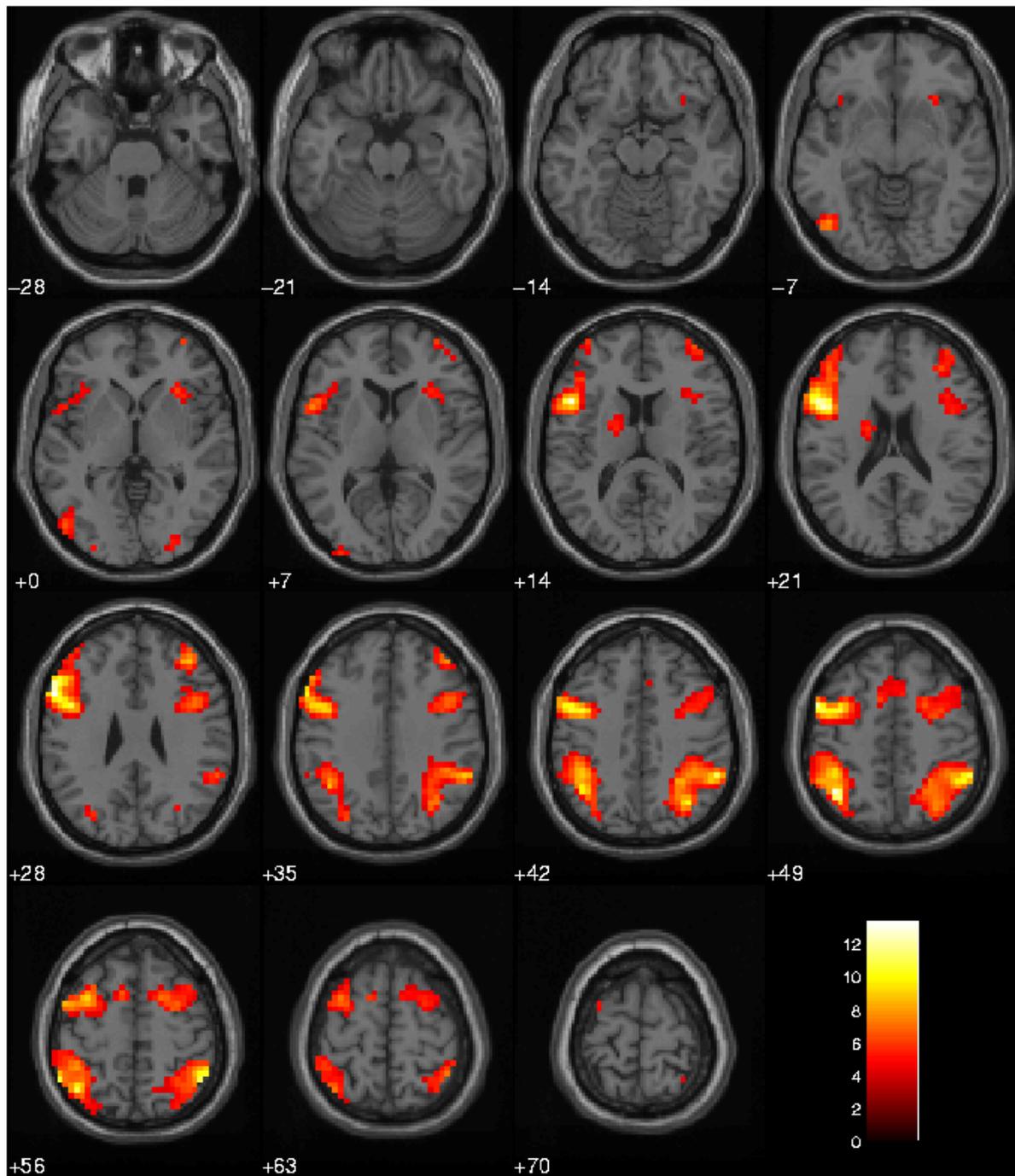
Schwerpunkt wieder in der linken Hemisphäre lokalisiert ist. Die jeweiligen Maxima befinden sich im Gyrus frontalis superior (BA 6) und im inferioren Teil des parietalen Kortex (BA 40). Auch hier zeigen sich deutlich ausgedehnte Aktivierungen (vergleiche Abbildung 42 und Tabelle 53).



**Abbildung 42.** Kortikale Aktivierungen der **moderaten Konsumenten** während der Bearbeitung der **2-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Dieselben Regionen lassen sich auch bei den starken Konsumenten lokalisieren, obschon eine erste visuelle Inspektion der Daten zeigt, daß die beobachtbaren Aktivierungen im Be-

reich des parietalen Kortex nunmehr äquivalent bilateral verteilt sind (vergleiche Abbildung 43 und Tabelle 54).



**Abbildung 43.** Kortikale Aktivierungen der **starken Konsumenten** während der Bearbeitung der **2-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

**Tabelle 52.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **Kontrollprobanden** während der Bearbeitung der **2-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.000	330	0.000	0.001	17.06	( 5.73)	0.000	-32 -60 49
			0.034	10.35	( 4.86)	0.000	-44 -44 63
			0.329	6.88	( 4.09)	0.000	-60 -32 49
0.000	936	0.000	0.004	14.53	( 5.46)	0.000	-40 20 7
			0.006	13.52	( 5.34)	0.000	-4 8 56
			0.023	11.04	( 4.98)	0.000	-52 4 35
0.000	221	0.000	0.050	9.72	( 4.75)	0.000	32 -52 42

**Tabelle 53.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **moderaten Konsumenten** während der Bearbeitung der **2-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig): p=0,001; Clusterlevel > 5 Voxel; n=11)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.000	415	0.000	0.010	12.22	( 5.16)	0.000	4 12 56
			0.034	10.09	( 4.82)	0.000	-52 8 49
			0.054	9.33	( 4.67)	0.000	-24 8 63
0.000	225	0.000	0.016	11.30	( 5.02)	0.000	-44 -44 42
			0.022	10.77	( 4.93)	0.000	-40 -52 49
			0.347	6.59	( 4.01)	0.000	-28 -72 42
0.001	69	0.000	0.045	9.61	( 4.73)	0.000	-32 -96 -7
			0.064	9.06	( 4.62)	0.000	-44 -84 -7
0.000	184	0.000	0.057	9.25	( 4.66)	0.000	28 -52 49
			0.107	8.30	( 4.45)	0.000	32 -56 56
			0.544	5.87	( 3.78)	0.000	48 -36 42

**Tabelle 54.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den **starken Konsumenten** während der Bearbeitung der **2-back-Aufgabe** (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel  $> 5$  Voxel;  $n=11$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.000	329	0.000	0.006	13.39	( 5.32)	0.000	-56 16 28
			0.007	12.99	( 5.27)	0.000	-48 16 14
			0.010	12.19	( 5.16)	0.000	-52 8 49
0.000	220	0.000	0.007	12.99	( 5.27)	0.000	-40 -56 49
			0.022	10.88	( 4.95)	0.000	-52 -52 56
			0.057	9.29	( 4.66)	0.000	-40 -44 49
0.000	257	0.000	0.019	11.15	( 5.00)	0.000	48 -52 56
			0.019	11.07	( 4.98)	0.000	56 -44 42
			0.034	10.15	( 4.83)	0.000	36 -64 42
0.003	51	0.001	0.085	8.68	( 4.54)	0.000	40 40 28
			0.421	6.33	( 3.93)	0.000	40 56 14
			0.515	6.00	( 3.82)	0.000	36 60 7
0.062	22	0.016	0.180	7.59	( 4.28)	0.000	-44 -68 -7
0.000	196	0.000	0.264	7.03	( 4.13)	0.000	20 8 56
			0.280	6.95	( 4.11)	0.000	44 12 28

Im Gruppenvergleich lassen sich bei den moderaten Konsumenten im Vergleich zu den Kontrollprobanden bei der 2-back-Aufgabe unterschiedliche Regionen mit signifikant schwächerer BOLD-Antwort identifizieren. Die meisten Cluster liegen dabei im okzipitalen Kortex (Gyrus lingualis, bilateral (BA 19) sowie Cuneus, linksseitig (BA 18)) (vergleiche Abbildung 44). Weitere Regionen mit niedrigerer Signalintensität befinden sich im Gyrus temporalis medialis (BA 21), Gyrus frontalis medialis (BA 10) und dem Cingulum (BA 30/31). Insgesamt liefert dieser Kontrast heterogene Ergebnisse mit durchschnittlich ausgeprägten statistischen Kennwerten (vergleiche Tabelle 55). Im entgegengesetzten Kontrast weisen moderate Konsumenten im Vergleich zu Kontrollpersonen stärkere Aktivierungen im parietalen Kortex auf (vergleiche Abbildung 45 und Tabelle 56). Die Maxima liegen dabei im Gyrus postcentralis auf der linken (BA 1) und der rechten (BA 5) Hemisphäre.

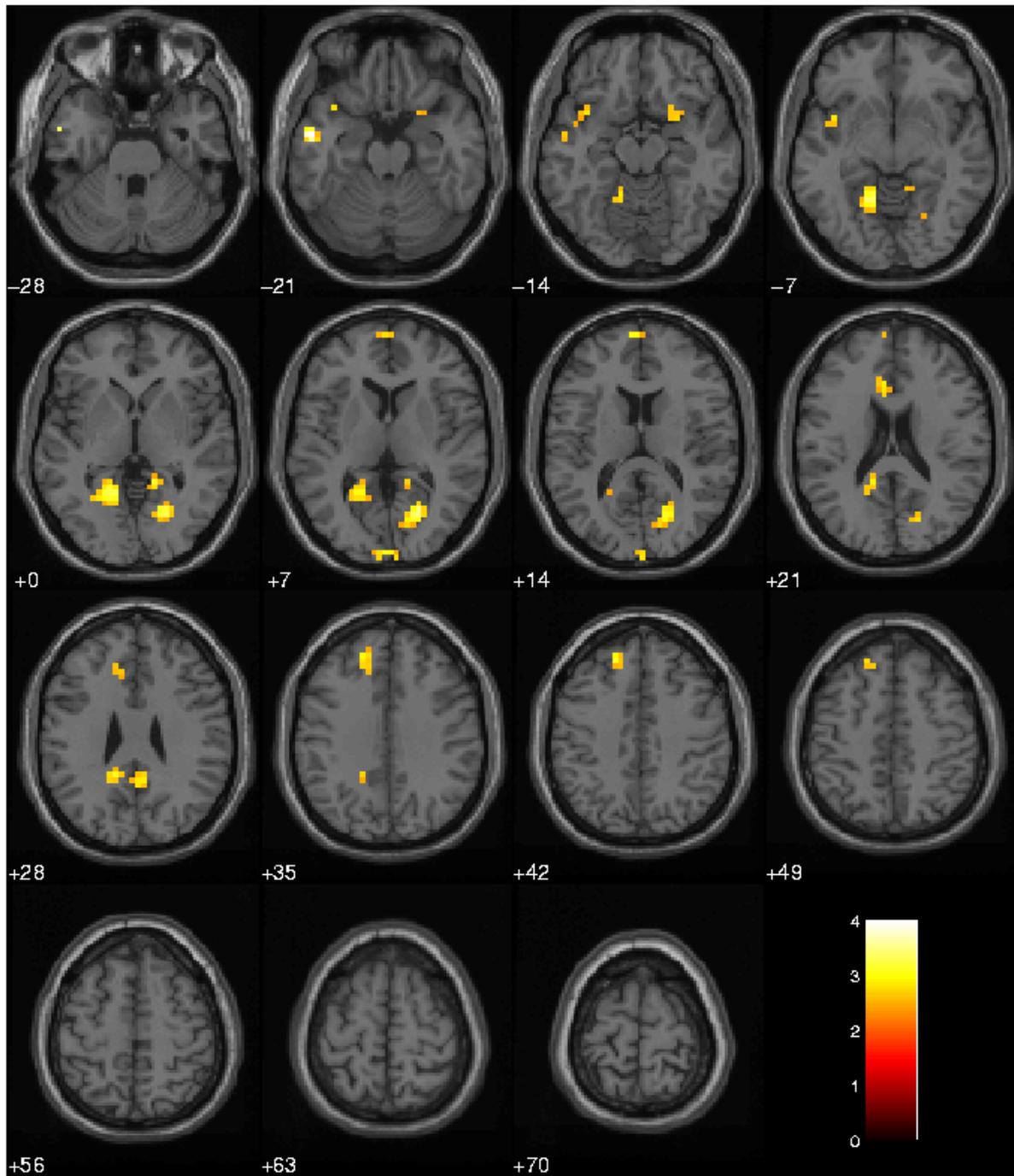
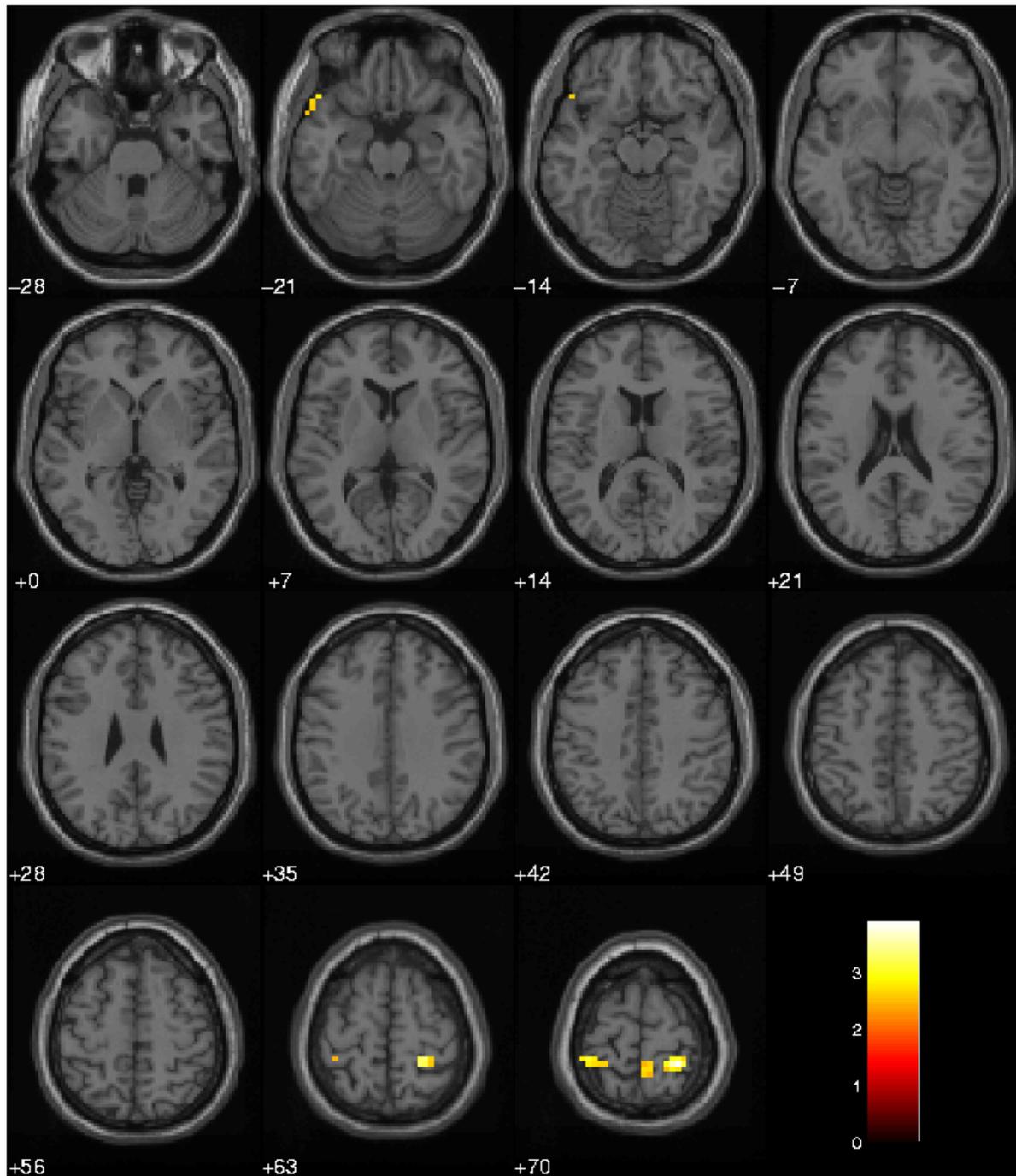


Abbildung 44. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )



**Abbildung 45.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Im Vergleich zu Kontrollprobanden weisen starke Konsumenten eine signifikant schwächere BOLD-Antwort in einer weiten linkshemisphärischen temporalen Region auf, deren Cluster bis in die Basalganglien reicht (Maxima im temporalen Pol (BA 38) und Putamen) (vergleiche Abbildung 46 und Tabelle 57). Vergleichsweise höhere Aktivierungen bei den starken Konsumenten lassen sich erneut im parietalen Kortex identifizieren (vergleiche Abbildung 47 und Tabelle 58). In diesem Fall liegen die Maxima dieses Differenzkontrasts in nächster Nähe in

der rechten Hemisphäre (Gyrus supramarginalis (BA 40) und Gyrus parietalis inferior (BA 7)).

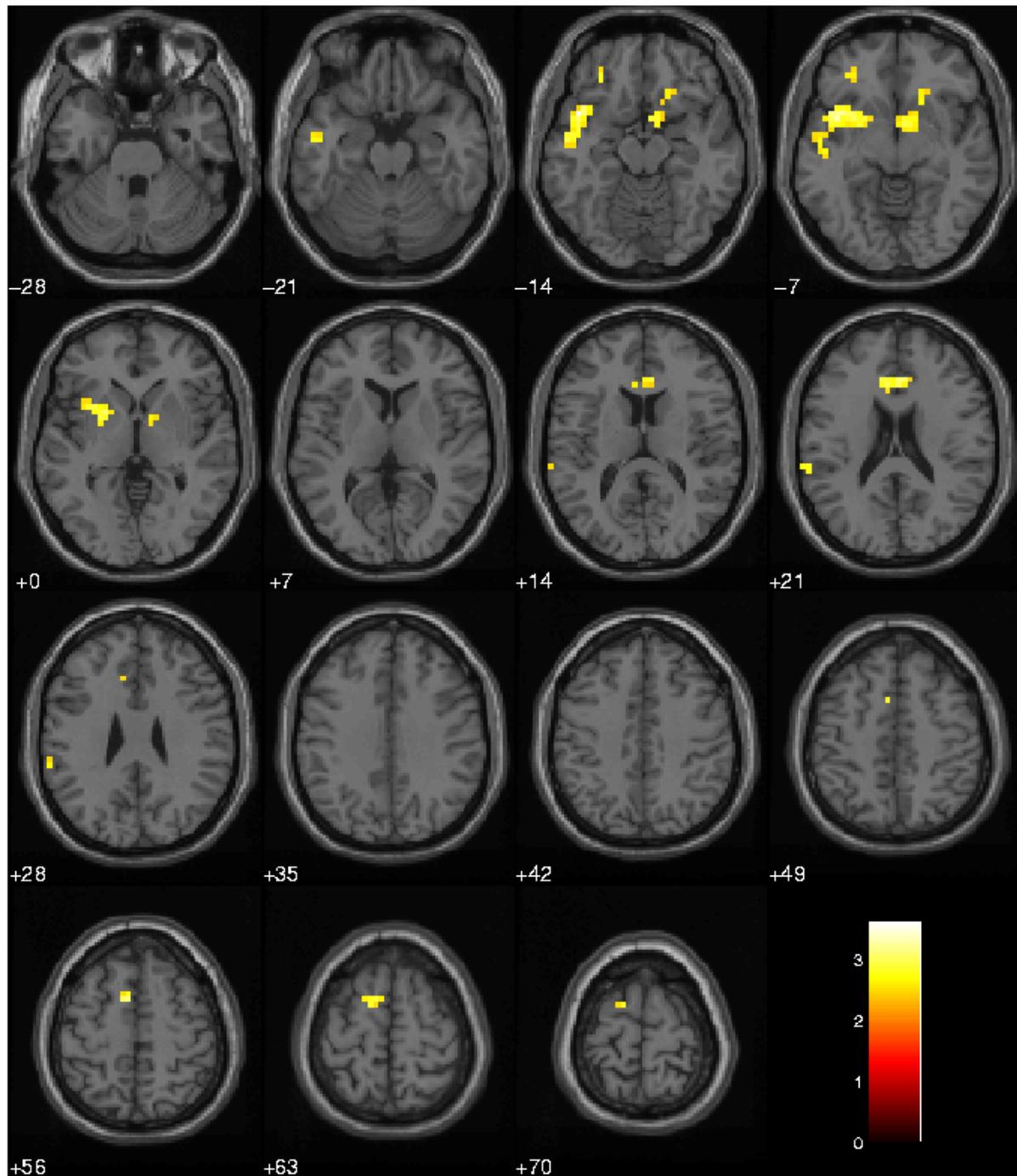
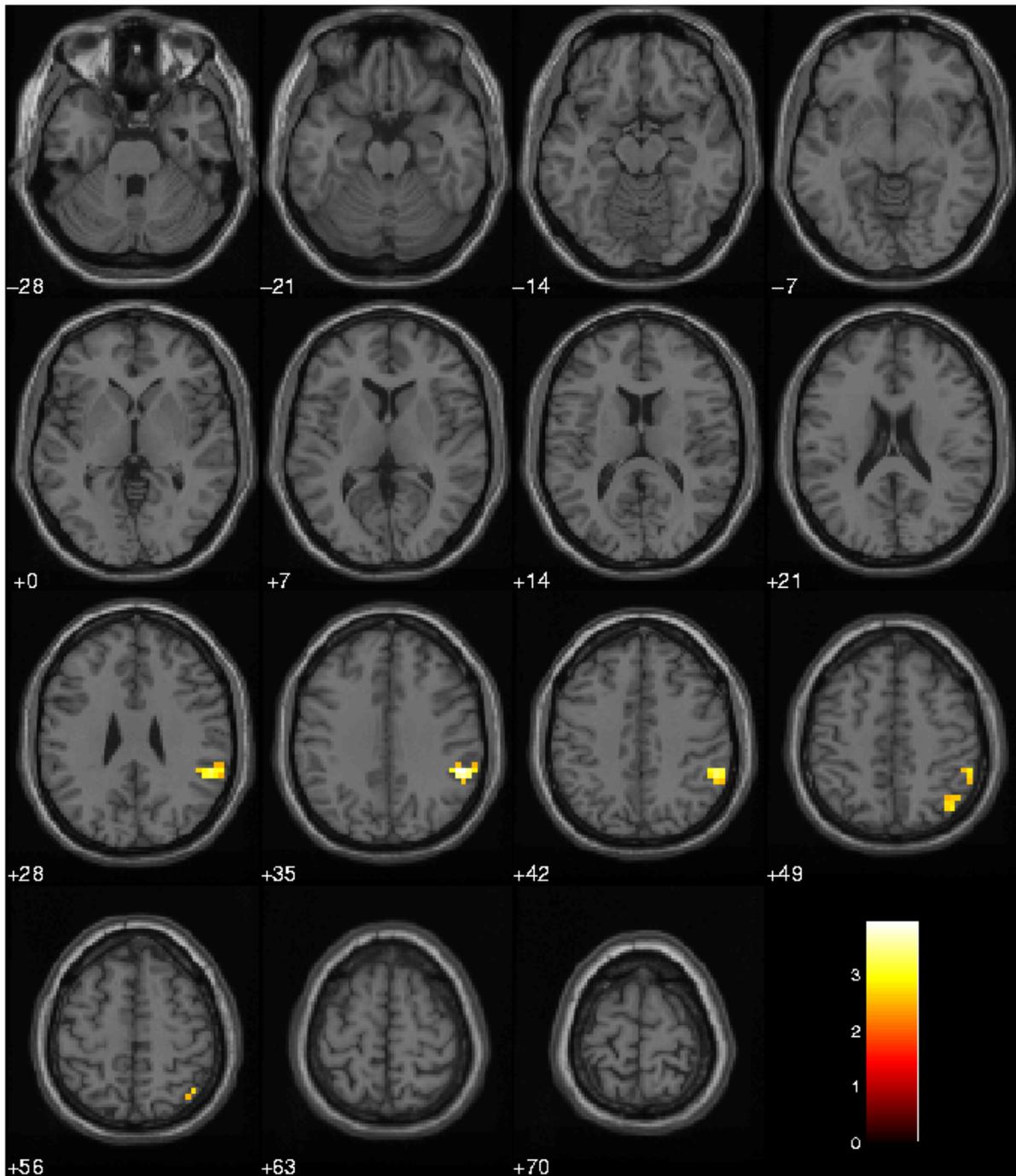


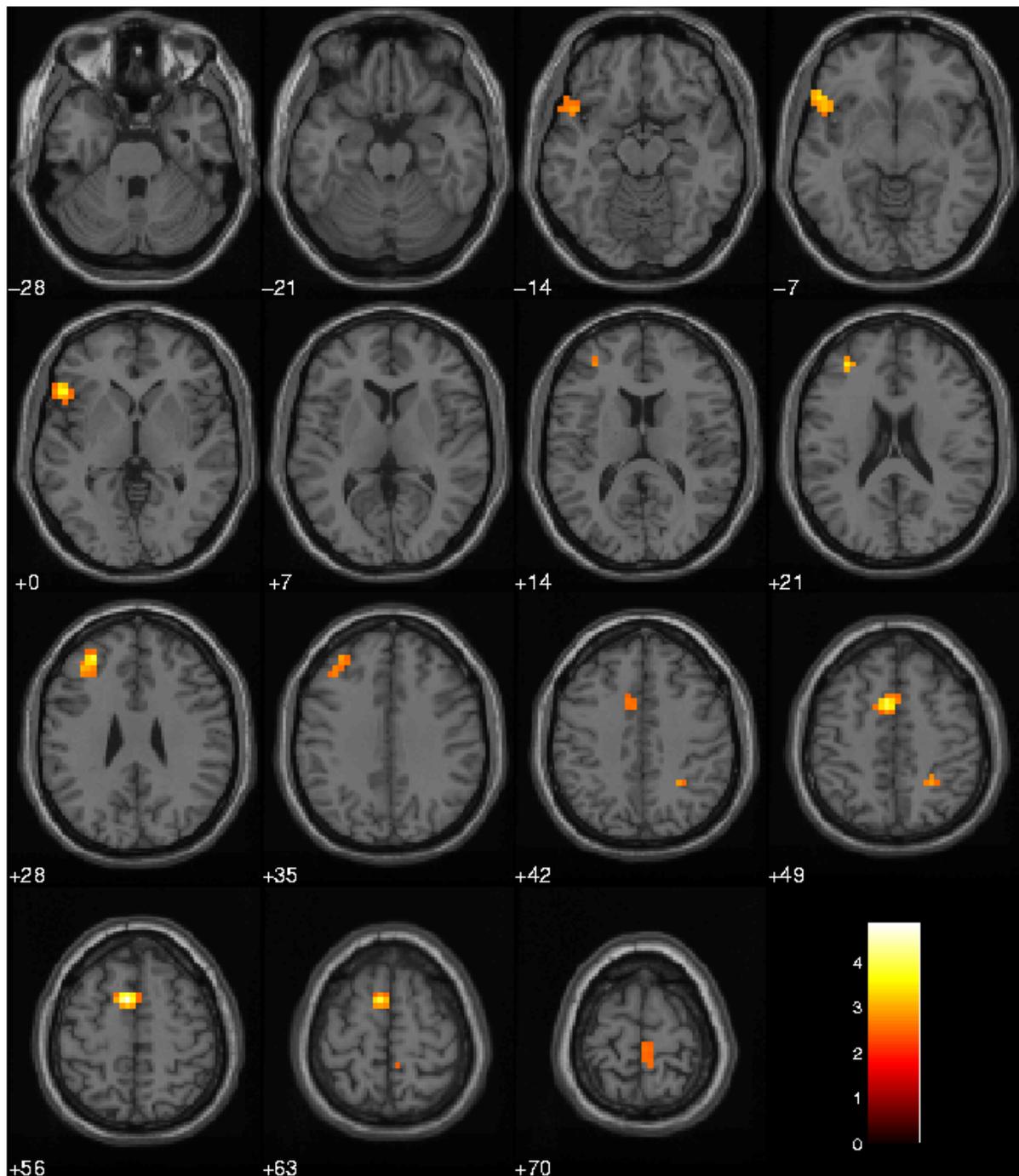
Abbildung 46. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )



**Abbildung 47.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der **2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Im Vergleich zwischen den beiden Konsumentengruppen bei der 2-back-Aufgabe weisen starke Konsumenten signifikant reduzierte Aktivierungen in linkshemisphärischen frontalen Arealen auf (vergleiche Abbildung 48). Die größte Differenz ist im Gyrus frontalis superior (BA 6) zu finden und weist eine relativ deutliche statistische Bedeutsamkeit auf (vergleiche Tabelle 59). Ein weiteres lokales Maximum dieses Kontrasts befindet sich im selben Gyrus weiter inferior (BA 9). Eine signifikant schwächere BOLD-Antwort lässt sich bei den modera-

ten Konsumenten in diesem Vergleich im okzipitalen Kortex feststellen (vergleiche Abbildung 49 und Tabelle 60). Die Maxima dieses bihemisphärischen Effekts liegen im Cuneus (BA 18) und Gyrus occipitalis medius (BA 18).



**Abbildung 48.** Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

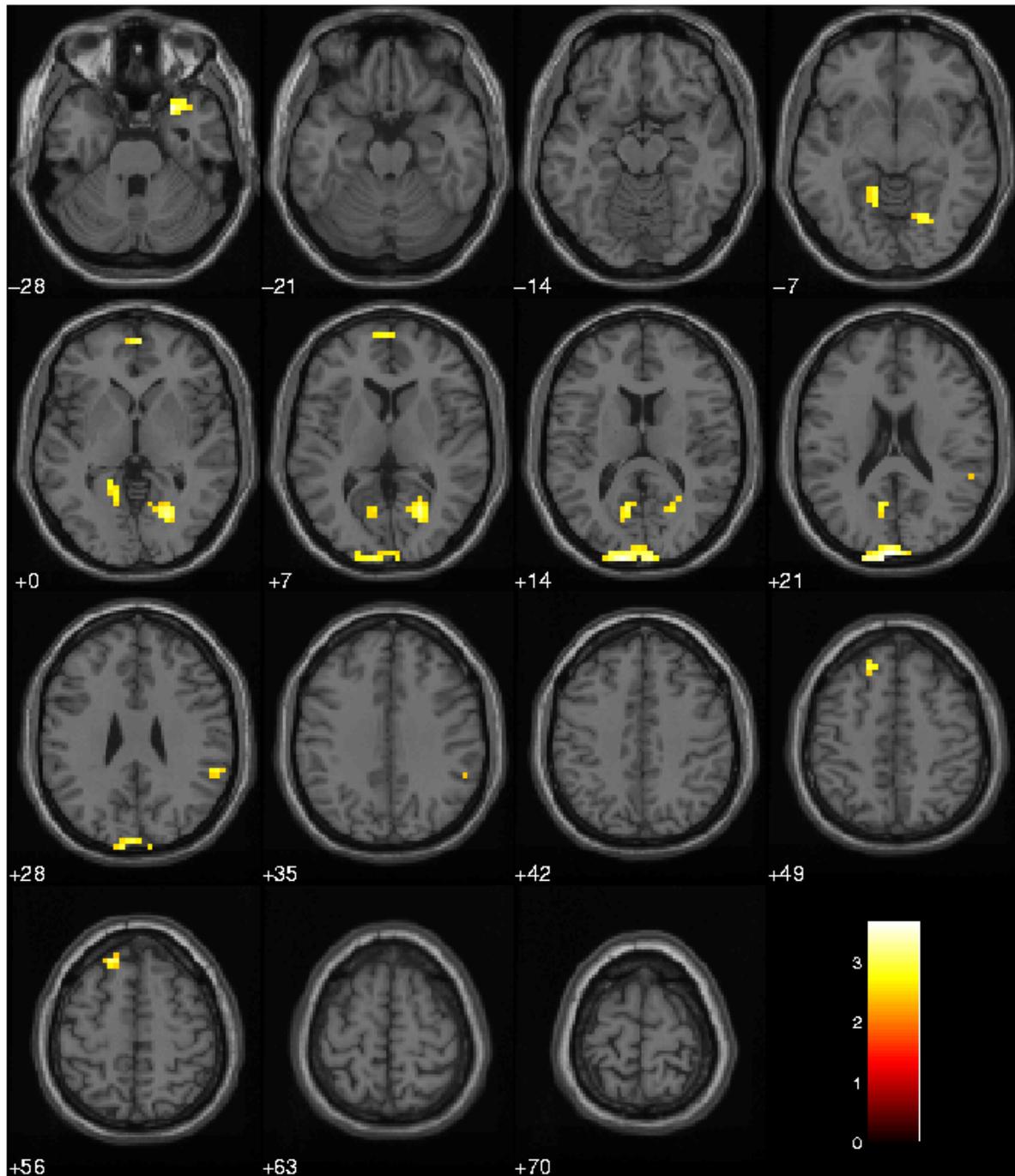


Abbildung 49. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

**Tabelle 55.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten** (ANOVA: p=0,01; Clusterlevel > 5 Voxel; n=22)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.980	11	0.423	0.474	4.00	( 3.55)	0.000	-52 -4 -21
0.713	39	0.135	0.809	3.53	( 3.20)	0.001	24 -68 7
0.504	57	0.076	0.892	3.37	( 3.08)	0.001	-12 -52 -7
			0.974	3.08	( 2.85)	0.002	-12 -44 28
0.987	9	0.471	0.949	3.20	( 2.95)	0.002	16 -44 0
0.844	28	0.201	0.957	3.17	( 2.92)	0.002	-16 40 42
			0.992	2.92	( 2.71)	0.003	-4 28 21
0.992	7	0.529	0.977	3.06	( 2.84)	0.002	0 64 14
0.984	10	0.446	0.981	3.04	( 2.81)	0.002	0 -96 7
0.992	7	0.529	0.991	2.94	( 2.73)	0.003	8 -48 28
0.987	9	0.471	0.995	2.84	( 2.66)	0.004	-40 8 -7
			0.996	2.84	( 2.65)	0.004	-36 12 -14
0.990	8	0.498	0.998	2.76	( 2.59)	0.005	28 8 -14

**Tabelle 56.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA: p=0,01; Clusterlevel > 5 Voxel; n=22)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.931	19	0.289	0.554	3.89	( 3.47)	0.000	28 -40 70
0.987	9	0.471	0.976	3.08	( 2.84)	0.002	-36 -36 70

**Tabelle 57.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten** (ANOVA: p=0,01; Clusterlevel > 5 Voxel; n=22)

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.341	75	0.045	0.753	3.61	( 3.27)	0.001	-44 12 -14
			0.910	3.32	( 3.04)	0.001	-40 8 -7
			0.961	3.15	( 2.91)	0.002	-20 8 0

**Tabelle 58.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.774	34	0.161	0.515	3.94	( 3.51)	0.000	56 -40 35
0.987	9	0.471	0.993	2.89	( 2.69)	0.004	44 -68 49

**Tabelle 59.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.688	41	0.126	0.097	4.85	( 4.13)	0.000	-4 8 56
0.855	27	0.209	0.594	3.84	( 3.43)	0.000	-28 44 28

**Tabelle 60.** Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der **2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten** (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

cluster p(cor)	cluster equivk	cluster p(unc)	voxel p(cor)	voxel T	voxel equivZ	voxel p(unc)	x, y, z {mm}
0.536	54	0.083	0.717	3.67	( 3.31)	0.000	0 -96 21
			0.745	3.63	( 3.28)	0.001	-12 -100 14
			0.915	3.31	( 3.03)	0.001	8 -100 14

## 5 Diskussion

### 5.1 Interpretation der Ergebnisse

Basierend auf einer neuropsychologischen Voruntersuchung wurden in der vorliegenden Arbeit die kortikalen Aktivierungsmuster von abstinenten Ecstasykonsumenten während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie wurden elf starke mit elf moderaten Ecstasykonsumenten und elf Kontrollprobanden in einem Querschnittsdesign verglichen. Die drei Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts und Bildungsstands parallelisiert. Durch die Bildung von zwei Konsumentengruppen wurde das Ziel verfolgt, potentielle Auffälligkeiten mit dem Ausmaß des zurückliegenden Substanzkonsums in Verbindung zu bringen. Die Probanden berichteten eine mittlere Abstinenzzeit von mehreren Wochen. Folglich sind rein pharmakologische Ursachen oder häufig berichtete Effekte in den Tagen nach Ecstasyeinnahme (Curran und Travill, 1997; Parrott und Lasky, 1998; Parrott et al., 2000) für die Beeinflussung der Ergebnisse unwahrscheinlich. Neben dem Konsum von Ecstasy hatten die Probanden zusätzlich Erfahrungen mit Cannabis und Amphetaminen.

Als Aktivierungsparadigma wurde eine Arbeitsgedächtnisaufgabe ausgewählt, da viele Forschergruppen, einschließlich der eigenen, in diesem Bereich schlechtere Leistungen bei Ecstasykonsumenten festgestellt hatten (Curran und Travill, 1997; Bolla et al., 1998; McCann et al., 1999; Semple et al., 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Parrott, 2000; Wareing et al., 2000). Überraschenderweise konnten diese vielfach beobachteten kognitiven Defizite nicht verifiziert werden, obschon die starken Konsumenten zumindest die Tendenz einer verlangsamten Reaktion bei der verbalen und figuralen 2-back-Aufgabe zeigten. In der eigenen Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, daß die mnestischen Defizite bei Ecstasykonsum zum Teil nur subtil in Erscheinung treten (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000). Es wäre demnach denkbar, daß der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben nicht ausreichend hoch war, um potentielle Auffälligkeiten in der Performanz abzubilden. Alternativ weisen die tendenziell schlechteren Leistungen der starken Konsumenten darauf hin, daß möglicherweise die Stichprobengröße nicht ausreichte, um bei der vorliegenden Effektstärke statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Schließlich konnten auch in zwei anderen Forschergruppen keine Einbußen in der Arbeitsgedächtnisleistung von Ecstasykonsumenten festgestellt werden (Dafters et al., 1999; Klugman et al., 1999). Dies kann als Indiz dafür gewertet

werden, daß Defizite in diesem Bereich weniger robust auftreten als beispielsweise bei anderen mnestischen Funktionen, wie z. B. dem episodischen Gedächtnis.

In einer Vielzahl von Bildgebungsstudien mit Normalprobanden konnte ein konsistentes neuronales Netzwerk für Arbeitsgedächtnisaufgaben identifiziert werden (Übersicht in Cabeza und Nyberg, 2000). Dieses Netzwerk schließt hauptsächlich präfrontale und parietale und mit einer geringeren Ausprägung auch cinguläre, okzipitale und temporale Regionen ein. Angesichts der Tatsache, daß die im Tierexperiment festgestellten neurotoxischen Auswirkungen von MDMA sehr weiträumig in unterschiedlichen kortikalen Regionen lokalisiert sind, erschien es sinnvoll, ein Paradigma auszuwählen, das ebenfalls umfassende Aktivierungen hervorruft (Ricaurte et al., 1985; 1988; 1992; Schmidt et al., 1990; Battaglia et al., 1988; O'Hearn et al., 1988; Hatzidimitriou et al., 1999).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß Probanden aller drei Untersuchungsgruppen typische kortikale Aktivierungsmuster im Rahmen des Arbeitsgedächtnisnetzwerks aufwiesen. Dennoch konnte in den Gruppenvergleichen eine Vielzahl von Unterschieden identifiziert werden, insbesondere im Vergleich der starken Konsumenten mit den anderen beiden Untersuchungsgruppen. Die meisten Kontraste weisen dabei auf signifikant schwächere Aktivierungen in unterschiedlichen frontalen und temporalen Regionen bei den starken Konsumenten hin. Einzelne Kontraste belegen jedoch auch das entgegengesetzte Bild statistisch bedeutsamer stärkerer Aktivierungen in dieser Gruppe (z. B. in parietalen Strukturen). Die Unterschiede zwischen den moderaten Konsumenten und der Kontrollgruppe fallen vergleichsweise schwächer aus. Insgesamt gestalten sich die Aktivierungsdifferenzen zwischen den Konsumenten und den Kontrollpersonen äußerst heterogen, wodurch eindeutige funktionelle Interpretationen dieser Unterschiede schwierig werden.

Bei der einfachen 0-back-Aufgabe, die auch als Go/NoGo-Aufgabe mit minimalem Gedächtnisgehalt definiert werden kann, erstrecken sich die Aktivierungen in erster Linie auf den okzipitalen Kortex. Bei visuellen Prozessen wird aktuell von einer hierarchischen Verarbeitungsstruktur ausgegangen (Ungerleider, 1995). Dabei sind Regionen in der Nähe des primär visuellen Kortex insbesondere bei der frühen Enkodierung des Reizmaterials involviert. Aktivierungen in weiter anterior gelegenen okzipito-temporalen Arealen findet man häufiger bei nachgeschalteten Prozessen höherer Ordnung. Basierend auf dieser Annahme kann gefolgert werden, daß sich die verschiedenen Anforderungen visueller Elaboration bei der 0-back-Aufgabe durch signifikante Aktivierungsherde sowohl in BA 18/19, als auch weiter superior in BA 37 in der vorliegenden Stichprobe abbilden. Die auffälligsten signifikanten Unterschiede treten bei dieser Aufgabe zwischen den starken Konsumenten und den Kontrollprobanden auf. Die heterogene Verteilung dieser Cluster in temporalen, frontalen und parie-

talenen Hirnregionen macht dabei Interpretationen in Hinblick auf spezifische Funktionalitäten äußerst schwierig. Entscheidend ist vielmehr, daß die starken Konsumenten global signifikant schwächere BOLD-Antworten aufweisen. Der Vergleich zwischen moderaten Konsumenten und Kontrollprobanden erweist sich als statistisch weniger bedeutsam, jedoch ähnlich heterogen.

Bereits bei der 1-back-Aufgabe treten bei den Kontrollprobanden und den moderaten Konsumenten, zusätzlich zu den okzipitalen Regionen, die typisch beobachtbaren Aktivierungen in frontalen und parietalen Hirnstrukturen auf. Die statistische Bedeutsamkeit dieser Signalveränderungen ist jedoch im Vergleich zur 2-back-Aufgabe geringer. Für eine erfolgreiche Bewältigung ist folglich ein relativ niedriger neuronaler „effort“ erforderlich. Sowohl bei den moderaten Konsumenten, als auch bei den Kontrollprobanden ist ein Signalanstieg in BA 9 zu identifizieren. Dieses Areal wurde häufig in funktionellen Bildgebungsstudien mit n-back-Aufgaben identifiziert und wird funktionell mit aktiven Updateprozessen assoziiert (Cabeza und Nyberg, 2000). Diese Prozesse gehen über einfache Speicherungsprozesse hinaus und bilden komplexere Monitoring- und Kontrollfunktionen ab (Petrides, 1994; 1995).

Die signifikantesten Unterschiede in der Signalveränderung treten während der 1-back-Aufgabe bei den moderaten Konsumenten auf. Sie zeigen im Vergleich zu beiden anderen Untersuchungsgruppen weniger Aktivierungen im Cuneus bzw. Precuneus. Eine Interpretation dieses Befundes ist schwierig, da diese Region beim Einzelkontrast der unterschiedlichen Gruppen nicht in Erscheinung tritt. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Effekt durch geringere Aktivierung bei den moderaten Konsumenten zustande kommt. Die Struktur des Precuneus, der Verbindungen zum präfrontalen Kortex, dem Thalamus sowie dem Temporal- und Okzipitallappen hat, ähnelt stark dem posterioren Cingulum (Pribram und Barry, 1956; Vogt et al., 1987). Generell wurde die Involviertheit des Precuneus mit hoher Konsistenz bei episodischen und semantischen Gedächtnisparadigmen identifiziert (Fletcher, 1995; Grasby et al., 1993; Shallice, et al., 1994; Tulving et al., 1994). Trotz dieser Befunde aus Bildgebungsstudien ist die funktionelle Spezifikation des Precuneus noch weitgehend unbekannt. Fletcher und Mitarbeiter (1995) schlagen vor, daß Aktivierungen im Precuneus bildhafte Vorstellungen im Rahmen von episodischen Gedächtnisaufgaben widerspiegeln.

Weiterhin kommt es bei der 1-back-Aufgabe in beiden Konsumentengruppen zu einer signifikant höheren Signalveränderung im parietalen Kortex, wobei dieser Effekt bei den moderaten Konsumenten statistisch bedeutsamer ist. In Bezug auf das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1990) wurden insbesondere laterale Anteile dieser Region vielfach mit dem phonologischen Speicher assoziiert (z. B. Awh et al., 1996). Dies wird durch Studien unterstützt, in denen Patienten mit Parietalläsionen schlechtere Leistungen in verbalen Arbeitsgedäch-

nisaufgaben zeigten (Saffran und Martin, 1975; Warrington et al., 1971). Andere Arbeiten betonen demgegenüber die besondere Spezifikation des parietalen Kortex für räumliches Stimulusmaterial im Rahmen des dorsalen okzipito-parietalen Netzwerks für räumliche Wahrnehmungsprozesse (Ungerleider und Mishkin, 1982). Eine theoretische Integration dieser unterschiedlichen kognitiven Komponenten steht bisher aus.

Während der 2-back-Aufgabe weiten sich die Cluster mit signifikant aktivierten Voxeln bei Probanden aller Untersuchungsgruppen rapide aus. Typischerweise erstrecken sich diese Cluster auf präfrontale und parietale Hirnregionen mit einer Dominanz der linken Hemisphäre. Wie bereits bei der 1-back-Aufgabe kommt es bei moderaten Konsumenten im Vergleich zu beiden anderen Untersuchungsgruppen zu signifikant schwächeren Aktivierungen im Cuneus und angrenzenden okzipitalen Regionen. Starke Konsumenten weisen dem gegenüber eine geringere BOLD-Antwort im temporalen Pol und frontalen Strukturen der linken Hemisphäre auf. Aktivierungen im temporalen Pol werden nur selten in Bildgebungsstudien berichtet. Dafür wird zum einen der Umstand verantwortlich gemacht, daß diese Region durch die extrem ventrale Lage nicht immer von den Hirnvolumina unterschiedlicher Studien erfaßt werden kann (Cabeza und Nyberg, 2000). Zusätzlich ist das Signal/Rausch-Verhältnis in dieser Struktur durch Suszeptibilitätsartefakte im Vergleich zu anderen kortikalen Regionen deutlich reduziert. Trotz des Mangels konsistenter Bildgebungsdaten wird dem temporalen Pol jedoch eine sehr wichtige Rolle im Bereich menschlicher Kognition beigemessen. So sieht Markowitsch (1995) beispielsweise im temporalen Pol ein wichtiges Verbindungsglied zwischen dem Temporal- und Frontallappen.

Nochmals erwähnt sei, daß starke Konsumenten bei der 2-back-Aufgabe darüber hinaus signifikant geringere Aktivierungen im superioren präfrontalen Kortex zeigen. Diese Region ist nahezu immer bei Arbeitsgedächtnisprozessen involviert (Cabeza und Nyberg, 2000). Klassischerweise werden zu diesen Funktionen Monitoring, Organisation und Planung adäquater Reaktionsleistungen gezählt (Goldman-Rakic, 1996; Petrides, 1994). Petrides (1995) führt die funktionelle Spezifikation des präfrontalen Kortex fort, indem er zwischen ventrolateralen Anteilen (BA 45/47) und dorsolateralen Anteilen (BA 9/46) differenziert. Die Funktion des ventralen präfrontalen Kortex besteht demzufolge in der Auswahl und dem Vergleich von Informationen sowie der daraus resultierenden Entscheidung. Dem gegenüber sieht er die Funktion von dorsolateralen Anteilen eher im Monitoring und der Manipulation des Itemmaterials. Schließlich läßt sich ebenso wie bei der 1-back-Aufgabe auch bei der schwierigeren 2-back-Aufgabe in beiden Konsumentengruppen eine signifikant stärkere Aktivierung im parietalen Kortex identifizieren.

In der Zusammenschau der Daten können eine Vielzahl signifikanter Aktivierungsunterschiede zwischen moderaten und starken Ecstasykonsumenten sowie Kontrollprobanden aufgezeigt werden. Die Befunde sind angesichts der Tatsache, daß die kognitiven Leistungen nur tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant voneinander verschieden sind und sich die Aktivierungsdifferenzen als teilweise heterogen darstellen, schwierig zu interpretieren. Zunächst könnten die Ergebnisse unterschiedliche Enkodierungs- und Elaborationsstrategien bei den Probanden der drei Untersuchungsgruppen reflektieren. Beispielsweise konnten Honey und Mitarbeiter (2000) in einer Studie mit gesunden Normalprobanden zeigen, daß längere Reaktionszeiten in einer verbalen n-back-Aufgabe mit stärkeren bilateralen Aktivierungen im parietalen Kortex assoziiert waren. Die Autoren schlugen vor, daß dieser Befund eine stärkere Involviertheit des phonologischen Speichers mit längeren Antwortlatenzen reflektiert. In unserer Studie finden wir sowohl bei der 1-back-, als auch der 2-back-Aufgabe ebenfalls stärkere BOLD-Antworten bei beiden Konsumentengruppen, wobei nur starke Konsumenten tendenziell verlängerte Reaktionszeiten bei der 2-back-Aufgabe aufweisen. Dennoch ist vorstellbar, daß unterschiedliche Memostrategien zwar nicht in abbildbaren Performanzunterschieden resultieren, jedoch zu anderen kortikalen Aktivierungsmustern führen.

Auf der anderen Seite ist es unwahrscheinlich, daß lediglich ein individuell verschiedenartiger Umgang mit dem Itemmaterial für die Aktivierungsdifferenzen verantwortlich gemacht werden kann. Ein weiterer, potentiell ursächlicher Faktor könnte darin bestehen, daß die geringeren Signalveränderungen insbesondere im temporalen Pol und im präfrontalen Kortex bei den starken Konsumenten mit vorherigem Ecstasykonsum in Verbindung stehen. Dies könnte als ein Hinweis auf das neurotoxische Potential dieser Substanzklasse gewertet werden. Einschränkend könnte die Heterogenität unserer Befunde angeführt werden. Andererseits zeigen tierexperimentelle Studien, daß die Rückbildung strukturell-neurotoxischer Veränderungen durch MDMA-Exposition im Primatenhirn abhängig von der kortikalen bzw. subkortikalen Region sehr unterschiedlich sein kann (Hatzidimitriou et al., 1999).

Die Datenlage hinsichtlich indirekter Hinweise auf mögliche neurotoxische Veränderungen bei Ecstasykonsumenten ist noch inkomplett und teilweise widersprüchlich. Allerdings verdichten sich zunehmend die Verdachtsmomente in Richtung langfristiger Schäden des zentralen serotonergen Systems mit Auswirkungen insbesondere im kognitiven Bereich. In mehreren Studien konnten mit hoher Konsistenz relative Beeinträchtigungen mnestischer Funktionen im Vergleich zu Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Weniger konsistent wurden auch Störungen zentral-exekutiver Funktionen und Hinweise auf eine erhöhte kognitive Impulsivität gefunden, während andere Funktionen wie z. B. Aufmerksamkeit, Vigilanz und Interferenz ungestört zu sein scheinen. Nach der aktuellen Datenlage kann man annehmen, daß die Beeinträchtigungen mit dem Ausmaß des Konsums korrelieren, aber dennoch prinzipiell nicht nur die sehr starken, sondern

auch die relativ moderaten Wochenendkonsumenten davon betroffen sein können (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000).

Es soll jedoch nicht der Eindruck suggeriert werden, daß der durchschnittliche Ecstasykonsument Einschränkungen in klinisch relevantem Ausmaß aufweist. Solche ausgeprägten Fälle sind ungewöhnlich und werden dementsprechend als Fallberichte mitgeteilt (Spatt et al., 1997, Übersicht in Parrott, 2000). Üblicherweise erscheinen selbst starke Konsumenten auf den ersten Blick unauffällig, und sie nehmen auch selbst überwiegend keine Alltagsdefizite wahr. Erst eine differenzierte neuropsychologische Testung vermag die relativen Leistungsdefizite im Vergleich zu Kontrollgruppen aufzudecken. Dies könnte uns einerseits an der praktischen Relevanz dieser Daten zweifeln lassen, andererseits besteht vielleicht gerade eine Gefahr darin, daß die Defizite subtil sind und bei langsamer Entwicklung den Konsumenten möglicherweise über einen langen Zeitraum nicht auffallen. Somit würden diese Personen den Konsum fortsetzen und sich dem wachsenden Risiko einer stetigen Verschlechterung kognitiver Funktionen aussetzen. Möglicherweise entwickeln sich stärkere, klinisch relevante Defizite erst nach mehreren Konsumjahren. Darüber hinaus wird diskutiert, ob die subtilen, überwiegend subklinischen kognitiven Defizite von Ecstasykonsumenten in Verbindung mit den normalen Alterungsprozessen im Gehirn zu einer späteren Vorverlagerung altersassoziierter kognitiver Einschränkungen beitragen könnten (McCann et al., 2000; Parrott, 2000).

Bislang ist noch ungeklärt, wie hoch die Schwellendosis für neurotoxische Effekte von MDMA und ähnlichen Substanzen beim Menschen ist und welche Faktoren die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem neurotoxischen Potential von Ecstasy beeinflussen. Auch bezüglich der Dauer der funktionellen Veränderungen bzw. einer möglichen Erholung und Reversibilität nach längeren Abstinenzperioden gibt es bisher nur sehr spärliche Daten. Die meisten Studien können zu dieser entscheidenden Frage keine Aussage treffen, da die überwiegende Zahl der Konsumenten zum Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchungen eine Abstinenzzeit von höchstens wenigen Wochen aufwies. Lediglich bei einer Studie fanden sich Hinweise auf relativ gute Gedächtnisfunktionen bei drei Konsumenten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits über sechs Monate abstinent gewesen waren (Morgan, 1999). Auf der anderen Seite zeigten sich bei einer kürzlich publizierten Studie mit 15 Ecstasykonsumenten Auffälligkeiten der neuroendokrinen Sekretion (verminderte Prolaktinantwort beim Fenfluramintest) nach einer Abstinenzzeit von drei Wochen und erneut unverändert nach einer Abstinenzzeit von 12 Monaten (Gerra et al., 2000). Diese Daten lassen befürchten, daß zumindest ein Teil der funktionellen Auswirkungen der serotonergen Schädigung irreversibel sein könnten.

## 5.2 Kritische Betrachtung

Die Konsumenten in unserer Studie berichten zusätzlich zum Gebrauch von Ecstasy ebenfalls von Konsumerfahrungen mit Cannabis und Amphetaminen. Dies stellt ein großes Problem für einen eindeutigen Bezug der beobachteten Gruppenunterschiede auf den vorherigen Ecstasykonsum dar. In den letzten 30 Jahren sind mehr als 40 Studien veröffentlicht worden, die Residualeffekte bezüglich kognitiver Funktionen bei Cannabiskonsumenten untersuchten (Übersicht bei Pope et al., 1995). In den meisten Studien wird über einen Residualeffekt berichtet, wobei viele Ergebnisse meist aufgrund methodischer Schwierigkeiten inkonsistent sind. Zu Beginn ist vor allem wichtig, die akuten Effekte von Cannabis herauszufiltern. Es besteht kein Zweifel daran, daß während der akuten Intoxikation von einigen Stunden perzeptuelle und andere kognitive Parameter verändert sind. Da einige Konsumenten kontinuierlich über den Tag hinweg Cannabis zu sich nehmen, muß davon ausgegangen werden, daß diese fortwährend Akuteffekte reflektieren. Weiterhin ist es schwierig, die kumulative Gesamtdosis der Probanden zu erfassen (Pope und Yurgelun-Todd, 1996). Zum einen kann häufig nicht mehr zurückverfolgt werden, welche Menge Cannabis konsumiert wurde, und zum zweiten bleibt in jedem Fall unklar, wie hoch der Gehalt an THC, der wichtigsten psychoaktiven Substanz in Cannabis, jeweils war. Weiterhin bleibt bei Untersuchungen, die nicht als Meßwiederholungsdesigns angelegt sind und statt dessen Kontrollgruppen von Nicht-Konsumenten heranziehen, ungeklärt, welchen Einfluß prämorbid Variablen, wie z. B. eventuell vor Beginn des Konsums bestehende kognitive Leistungsprofile, haben.

Die Forschungsarbeiten zu diesem Thema teilen Pope und Mitarbeiter (1995) in zwei Kategorien ein. Die eine Kategorie bilden Studien, in denen Freiwilligen Cannabis appliziert wurde und dann zu unterschiedlichen Zeitpunkten getestet wurden. Die zweite Kategorie bilden Untersuchungen mit quasi-experimentellen Designs. Die Probanden sind hier Konsumenten, die die Droge über einen längeren Zeitpunkt eingenommen haben. Derartige Untersuchungen sind besonders anfällig für Störquellen, besitzen aber auf der anderen Seite eine hohe externe Validität. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit von Pope und Mitarbeitern (1995) sind für die Frage nach kognitiven Effekten durch MDMA-Konsum besonders wertvoll, da beide Untersuchungskategorien von Interesse sind. Die meisten Ecstasykonsumenten weisen nämlich sowohl eine lange Cannabisvergangenheit als auch einen aktuellen Gebrauch der Droge auf, der nicht selten bei einer Frequenz von mindestens ein Mal pro Tag angesiedelt ist. So sind hier Akut- und Subakuteffekte der Droge sowie mögliche Langzeitauswirkungen bei chronischem Abusus konfundiert.

Die Studien der ersten Kategorie, die freiwillige Probanden im Rahmen einer Laboruntersuchung heranzogen, weisen eine große Bandbreite von neuropsychologischen Untersuchungen aus den Bereichen allgemeine Intelligenz, Aufmerksamkeit, Konzentration, verbales und visuell-räumliches Gedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit auf (Pope et. al., 1995). Die Testbatterien stimmten in den unterschiedlichen Studien nur sehr selten überein, wodurch ein Vergleich erschwert wird. Bei vielen Untersuchungen wurden Probanden ausgeschlossen, die über übermäßigen Gebrauch von Alkohol oder Cannabis berichteten. Die Applizierung der Substanz erfolgte meist durch Rauchen einer Marihuanazigarette. Zusammenfassend muß festgehalten werden, daß keine der Studien einen klaren Hinweis auf neuropsychologische Defizite, die länger als 48 Stunden persistierten, lieferte.

Viele Untersuchungen der zweiten Kategorie mit quasi-experimentellem Design stammen aus Ländern, in den Cannabiskonsum weit verbreitet ist wie zum Beispiel Indien, Ägypten und Costa Rica; einige stammen auch aus den Vereinigten Staaten. Etwa in der Hälfte der Untersuchungen wird über fehlende Residualeffekte des Cannabiskonsums berichtet. Teilweise wies die Cannabisgruppe sogar bessere Ergebnisse auf. Pope und Mitarbeiter (1995) kritisieren jedoch, daß es sich bei den Stichproben meist um leichte bis mittlere Marihuana- bzw. Haschischraucher handelte. Andere Studien belegen defizitäre Leistungen bis zu sechs Wochen nach Absetzen der Droge. In den Experimenten, in denen Residualeffekte nachgewiesen wurden, bezogen sich diese meist auf die Bereiche Aufmerksamkeitsfokussierung, visuelles und verbales Gedächtnis und visumotorische Funktionen, wobei ein Vergleich der Studien aus benannten methodologischen Schwierigkeiten problembehaftet ist.

In einer eigenen Studie untersuchten Pope und Yurgelun-Todd (1996) residuale kognitive Effekte von Marihuanagebrauch an zwei Stichproben. Die erste Stichprobe bestand aus 65 Probanden mit starkem Cannabiskonsum an 22 bis 30 Tagen vor der Testung (Median von 28 Tagen); ein Drogenscreening mittels Urinprobe ergab bei dieser Gruppe durchweg einen positiven Befund. Die zweite Gruppe bildeten 64 leichte Haschischraucher (Median: 1 Mal in den 30 Tagen vor Testung bei einer Bandbreite von 0 bis 9). Der Abstinenzzeitraum betrug für alle Probanden mindestens 19 Stunden. Die kognitive Testbatterie, die von den Probanden zu bearbeiten war, war relativ umfangreich und deckte die Teilbereiche logische Schlußfolgern, Abstraktionsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, Lern- und Gedächtnisfähigkeit von verbalem und visuell-räumlichem Material ab. Es konnten zwei Bereiche herausgelöst werden, bei denen die Experimentalgruppe aus starken Marihuanarauchern signifikant schlechter abschnitt, nämlich Aufmerksamkeit und Lernen von Wortlisten. Dieser Effekt verschwand auch nicht durch Herausparsialisieren potentieller Störvariablen. Ob dieser Effekt auf einen Residual- oder einen Akuteffekt hinweist, konnte jedoch nicht beantwortet werden.

Auch in einer jüngst veröffentlichten Studie demonstrierten Pope et al. (2001) kognitive Defizite, inklusive Auffälligkeiten bei Arbeitsgedächtnisaufgaben. Dieser Effekt trat bis zu sieben Tage nach Absetzen von Cannabis auf, bildete sich aber in den folgenden drei Wochen komplett zurück. Bei der Interpretation dieser Befunde muß jedoch berücksichtigt werden, daß es sich bei der untersuchten Stichprobe um sehr starke Cannabiskonsumanten handelte. Die Konsumenten unserer Stichprobe weisen demgegenüber einen relativ moderaten Cannabiskonsum auf. Beispielsweise hätte keiner unserer Probanden das Einschlusskriterium von mindestens 5000 Cannabiseinnahmen erfüllt, so wie es bei der Studie von Pope und Mitarbeitern (2001) definiert wurde. Zusätzlich konnten wir in unserer neuropsychologischen Voruntersuchung zeigen, daß die kognitiven Leistungen der Cannabiskonsumanten ähnlich gut waren wie die der gesunden Nicht-Konsumenten (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000).

Publikationen zu Untersuchungen der Auswirkungen von Amphetaminkonsum auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind noch sehr rar. Erste Ergebnisse weisen auf reduzierte Gedächtnis- und Konzentrationsleistungen hin (McKetin und Mattick, 1997; 1998). Einschränkend ist bei diesen Studien jedoch zu beachten, daß die Probanden zur Zeit der Testung nicht abstinent waren, so daß die Unterschiede subakute Effekte widerspiegeln könnten. Erste Bildgebungsstudien geben allerdings Hinweise darauf, daß Amphetaminkonsum mit zerebrovaskulären Schäden assoziiert ist und, daß die bereits im Tiermodell demonstrierten neurotoxischen Veränderungen durch chronischen Amphetaminkonsum (Seiden und Ricaurte, 1987) auch für den Menschen relevant sein könnten. Mittels MRI konnten bei Individuen, die neurologische Komplikationen nach Amphetaminkonsum entwickelten, zerebrale Infarkte festgestellt werden (Perez et al., 1999; Yen et al., 1997). In qualitativen SPECT-Studien demonstrierten Kao et al. (1994) Perfusionsdefekte bei aktiven Konsumenten, ein Effekt, der in einer späteren Arbeit mit abstinenten Amphetaminkonsumenten bestätigt wurde (Iyo et al., 1997). PET-Studien geben Hinweise auf herabgesetzte striatale dopaminerge Reuptake-Stellen (McCann et al., 1998b) sowie einen reduzierten Glukosemetabolismus im Thalamus und Striatum bei gleichzeitig erhöhtem Metabolismus im parietalen Kortex. Schließlich fanden Ernst et al. (2000) mittels Spektroskopie bei abstinenten Amphetaminkonsumenten reduzierte N-Acetylaspartat-Konzentrationen in der frontalen weißen Substanz sowie in den Basalganglien, dabei gleichzeitig erhöhte Cholin- und Myoinositolwerte im frontalen Kortex. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß zumindest ein Teil der beobachteten kortikalen Aktivierungsdifferenzen mit dem zusätzlichen Konsum von Amphetaminen assoziiert sein könnte.

Weitere Einschränkungen der hier vorgestellten Studie sollen nicht ungenannt bleiben. Zunächst ist es möglich, daß wir durch die Art der Rekrutierung unserer Probanden eine selektierte Auswahl getroffen haben. So ist beispielsweise denkbar, daß Konsumenten, die starke

Beeinträchtigungen im kognitiven oder psychischen Bereich bei sich wahrnehmen, mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit bereit sind, an einer Studie mit einer Vielzahl von Tests teilzunehmen. Weiterhin wäre möglich, daß starke Konsumenten, die ein abhängiges Verhalten aufweisen, durch die vorgeschriebene Abstinenzzeit abgeschreckt worden sind. Wäre dies der Fall, so würden wir die mit MDMA assoziierten Auffälligkeiten unterschätzen, da einige besonders stark eingeschränkte Individuen unterrepräsentiert wären. Weiterhin können wir nicht ausschließen, daß die Probanden und zusätzlichen Konsum anderer legaler oder illegaler psychotroper Substanzen außer den von ihnen berichteten verschwiegen haben. Allerdings haben die Probanden zum Zeitpunkt des telefonischen Erstkontakts, in dem ein kurzes Screening bezüglich des Drogenkonsums stattfand, keinen Einblick in die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie gehabt. Vor diesem Hintergrund erscheint es unwahrscheinlich, daß die Konsumenten absichtlich falsche Aussagen zu ihrem Konsumverhalten gemacht haben. Andererseits haben einige Probanden von Schwierigkeiten berichtet, sich an die exakten Dosen und Frequenzen ihres Konsums zu erinnern. Dies hat insbesondere für die Probanden gegolten, die von einer längeren Abstinenzzeit berichtet haben. Darüber hinaus ist die genaue Zusammensetzung von Ecstasytabletten unklar. Wie umfangreiche Analysen bestätigen, lassen gleich oder ähnlich aussehende Tabletten nicht immer auf eine bestimmte Konzentration oder Zusammensetzung von Wirkstoffen schließen. Die Variabilität der wirksamen Inhaltsstoffe ist verhältnismäßig hoch und variiert von Placebo, also keiner psychotrop wirksamen Menge, bis hin zu extrem hohen Einheiten der Amphetaminderivate. Letztlich ist im Rahmen eines quasi-experimentellen Versuchsplan nicht auszuschließen, daß die beobachteten Befunde ein prämorbidem Niveau reflektieren, also bereits schon vor Beginn des Ecstasykonsums vorhanden gewesen sind.

Einen anderen Bereich kritischer Betrachtung stellt die fMRT-Methodik dar. Das im Rahmen des Paradigmas verwendete Blockdesign folgt der Subtraktionsidee. In dieser Idee sind implizite Grundannahmen enthalten, die berechtigter Kritik unterliegen. Es wird beim Subtraktionsansatz davon ausgegangen, daß jede kognitive Komponente eine isolierte physiologische Antwort auslöst, eine "pure insertion", die unabhängig von dem kognitiven oder physiologischen Kontext ist. Dabei werden funktionelle und physiologische Interaktionen ausgeschlossen. Diese Annahme ist im Kontext von Aktivierungsexperimenten nicht immer angemessen. Vielmehr gibt es bereits einige empirische Hinweise darauf, daß bestimmte Neuroengruppen einen modulierenden Einfluß auf die Aktivität anderer ausüben können. Die Aktivitäten des Gehirns erscheinen teilweise non-linear und verhalten sich nicht immer konsistent nach dem Prinzip der "pure insertion" (Friston et al., 1996). Die ständige technische Verbesserung der MRT-Technik wird aber in Zukunft neue Möglichkeiten eröffnen, diesem Problem durch immer höhere räumliche und auch zeitliche Auflösung zu begegnen. Auch das verwendete Auswertungsmodell, das nach regionenspezifischen Aktivierungsverände-

rungen durch den Signalvergleich zwischen verschiedenen Untersuchungsbedingungen sucht, birgt ein Risiko in sich. Die grundsätzliche Annahme hinter der Analysestrategie besagt, daß eine Gehirnregion, die in eine bestimmte Aufgabe involviert ist, veränderte neuronale Aktivierung relativ zu einer geeigneten Kontrollaufgabe zeigt, die über die gemessenen hämodynamischen Veränderungen durch Subtraktion aufgedeckt werden kann. Kritisch ist dabei anzumerken, daß die Regionen unerkant bleiben, die an der Bearbeitung einer bestimmten kognitiven Aufgabe beteiligt sind, aber sowohl in die experimentelle Phase als auch in die Kontrollaufgabe involviert sind. Diese Region fällt unter Umständen bei der statistischen Subtraktion heraus, wenn die metabolischen Veränderungen in beiden Aufgaben von vergleichbarer Intensität sind. Letzteres impliziert jedoch nicht einmal notwendigerweise, daß das betreffende Areal in beiden Bedingungen identische Funktionen erfüllt (Cabeza et al., 1997). Auf diese Weise werden Gehirnbereiche in der statistischen Analyse eliminiert, weil sie auch in der Kontrollaufgabe andersartig gefordert sind, obwohl sie in der experimentellen Aufgabe einen wichtigen Anteil an der kognitiven Verarbeitung leisten. Auf der anderen Seite gilt diese Einschränkung für alle Probanden und sollte im Rahmen eines Gruppenvergleichs weniger relevant sein. Auch vor dem Hintergrund unserer Aktivierungsbefunde in den Gruppen scheinen die benannten methodischen Probleme kein großes Gewicht zu haben. Schließlich können wir mit dem gewählten Blockdesign, dem n-back-Paradigma sowie der klassischen Analysetechnik ein kortikales Netzwerk identifizieren, das für Arbeitsgedächtnisaufgaben typisch ist (Übersicht in Cabeza und Nyberg, 2000).

### **5.3 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick**

Moderate und starke Ecstasykonsumenten weisen in der vorgestellten Untersuchung keine signifikanten Beeinträchtigungen in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe auf, zeigen jedoch im Vergleich zu Nicht-Konsumenten während der Bearbeitung der Aufgabe teilweise unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster. Diese stellen sich in der Zusammenschau wie folgt dar:

1. Moderate Ecstasykonsumenten weisen im Vergleich zu starken Ecstasykonsumenten und Kontrollprobanden eine signifikant schwächere Aktivierung im Cuneus und angrenzenden Regionen auf.
2. Starke Ecstasykonsumenten präsentieren eine vergleichsweise geringere BOLD-Antwort im temporalen Pol und im superioren präfrontalen Kortex.

3. Starke und moderate Ecstasykonsumenten zeigen im Vergleich zu Nicht-Konsumenten höhere Aktivierungen im superioren und inferioren Parietalkortex.

Diese Differenzen könnten Hinweise auf veränderte Hirnfunktionen durch vorherigen Ecstasykonsum reflektieren und damit ein Indiz für das neurotoxische Potential dieser Droge darstellen. Es wäre denkbar, daß durch das Vorliegen eines subtilen neurotoxischen Schadens, gewisse Zellverbände in frontalen und temporalen Arealen nicht mehr für die Bearbeitung der Aufgabe rekrutiert werden können. Auf der Basis der Aktivierungsdifferenzen bei den starken Konsumenten wäre ein Modell vorstellbar, wonach die mangelnde Verfügbarkeit einer exekutiven Funktionalität, reflektiert durch einen schwächeren Signalanstieg im präfrontalen Kortex sowie subtile, durch die Grundlagenforschung noch nicht explizit spezifizierte mnestiche Dysfunktionen, die mit einem schwächeren Signalanstieg im temporalen Pol in Verbindung stehen, durch einen intensiveren phonologischen Speicherungsprozeß kompensiert werden könnten. Diese Kompensation fände in diesem Modell ihre funktionelle Abbildung in einem stärkeren Signalanstieg im parietalen Kortex. Allerdings zeigt sich dieser stärkere Signalanstieg auch bei den moderaten Konsumenten, obschon diese keine geringeren BOLD-Antworten in frontalen und temporalen Arealen aufweisen, und somit auch keine Notwendigkeit für eine Kompensation besteht. Letztlich kann diese Modell jedoch nicht befriedigend mit dem gewählten quasi-experimentellen Querschnittsdesign dieser Studie verifiziert werden kann. Bei einem Querschnittsdesign kann der Einfluß vorbestehender Auffälligkeiten auf die Ergebnisse schwer von den Effekten des Konsums abgegrenzt werden. Darüber hinaus gibt es auch methodische Probleme, wofür letztlich keine optimale Lösung verfügbar ist (z. B. Zuverlässigkeit der Aussagen von Probanden bezüglich ihres aktuellen und früheren Konsums, Schwierigkeiten bei der Rekrutierung adäquater Kontrollgruppen, Unsicherheit bezüglich der chemischen Zusammensetzung der illegalen Ecstasytabletten). Auch die in manchen Studien durchgeführten, aufwendigen toxikologischen Haaranalysen bringen für die Zwecke von Gruppenstudien kaum Vorteile gegenüber den Aussagen der Probanden, da sie nur ausnahmsweise Perioden von mehreren Monaten bzw. Jahren abdecken können und außerdem das Ausmaß der Ablagerung der Substanzen in den Haaren stark von den physiologischen Eigenschaften sowie der Pflege und Behandlung der Haare abhängt (Rothe et al., 1997; Parrott, 2000; Cooper et al., 2000).

Die Fragen nach möglichen neurotoxischen Hirnschäden bei Ecstasykonsumenten und deren langfristigen funktionellen Auswirkungen sind angesichts der starken Verbreitung der Modedroge Ecstasy hochaktuell. Aufgrund der bereits genannten forschungsimmanenten methodischen Probleme können optimale Forschungsdesigns zur Klärung dieser Fragen nicht realisiert werden. Auch zukünftige Studien werden lediglich Kompromisse zwischen Wünschenswertem und Praktikablem darstellen. Um so wichtiger ist es, daß die jeweiligen Studienergeb-

nisse mit der nötigen Zurückhaltung interpretiert werden. Untersuchungen von längerfristig abstinenteren früheren Ecstasykonsumenten sowie Längsschnittstudien mit wiederholten Untersuchungen im Abstand von Monaten oder Jahren mit paralleler Erfassung des Konsumverhaltens werden die nächsten sinnvollen Schritte sein, um die Zusammenhänge zwischen Konsum und subtilen kognitiven Defiziten sowie weiteren Auffälligkeiten der Konsumenten klarer zu erfassen und den wichtigen Fragen nach Progredienz, Persistenz oder (Teil)-Reversibilität der Veränderungen nach langen Abstinenzperioden nachzugehen. Erste Studien, die mit Hilfe von Längsschnittdesigns die neuroendokrine Regulation und Gedächtnisleistung von Ecstaskonsumenten untersuchten, liegen seit kurzer Zeit vor (Gerra et al., 2000; Zakzanis und Young, 2001).

Funktionelle Bildgebungsstudien mit kognitiven Paradigmen werden voraussichtlich eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen von Untersuchungen zu Auswirkungen des Ecstasykonsums einnehmen. Dabei ist es wichtig, das Studiendesign so weit zu optimieren, daß die Anzahl potentieller Störvariablen möglichst gering gehalten wird. Hierbei kann die technische Weiterentwicklung der BOLD-Kontrastierung einen wichtigen Beitrag leisten. Der genaue Zeitverlauf der hämodynamischen Ereignisse ist noch nicht vollständig erforscht (Mazziotta, 1996). Es scheint jedoch gesichert, daß es Parameter gibt, die in dieser Studie nach dem Blockdesign nur unzureichend berücksichtigt worden sind. Eine sorgfältige Modellierung der vaskulären Antwort mit Hilfe ereigniskorrelierter Signaländerungen wäre dabei eine Möglichkeit. Dadurch könnte es gelingen, neben der Amplitude auch den Anstieg, die Zeitverzögerungen beim Anstieg und die Dauer der hämodynamischen Antwort zu erfassen. Mit der Erhebung erweiterter Parameter oder einer Kopplung mit anderen diagnostischen Verfahren, wie Elektroenzephalographie, könnten einige der methodischen Probleme reduziert werden. Ein grundsätzlicheres Problem ist dabei die quantitative Relation zwischen dem BOLD-Kontrastsignal und den interessierenden neuronalen Prozessen. Es ist keineswegs gesichert, daß eine neuronale Aktivität zwangsläufig zu einer immer gleichen Hyperperfusion führt; dennoch hat sich diese Verbindung in perzeptiven und motorischen Experimenten zunehmend als stabil bestätigt. Immer bessere Aufnahmetechniken mit BOLD-sensitiveren Sequenzen und weiterentwickelten Gradientenspulen verbessern den Signal-Rausch-Abstand und ermöglichen so die Erforschung immer komplexerer Fragestellungen mit einer eher niedrigen Feldstärke von 1,5 Tesla.

In Bezug auf die Verarbeitung und Auswertung der fMRT-Daten ist ebenfalls eine Weiterentwicklung der statistischen Analyseverfahren und eine Optimierung der Algorithmen für die Anpassung, Registrierung und Transformation der gewonnenen Bilddaten nötig. Wahrscheinlich werden korrelative Techniken an Akzeptanz gewinnen, die weniger an die Festlegung von Aktivierungsniveaus gebunden sind. Es sollte immer die Transparenz der Daten und ihre Beziehung zueinander im Mittelpunkt der Auswertung stehen. Im Gegensatz zu dem

in der vorliegenden Arbeit und in den meisten bisherigen Studien verwendeten univariaten Auswertungsansatz, der auf fokale Aktivierungsunterschiede abzielt, wäre ein multivariater Ansatz zu bevorzugen, der auf korrelierten physiologischen Veränderungen in verschiedenen Gehirnarealen basiert (Friston, 1997). Eine Gruppe alternativer Auswertungsverfahren für funktionelle Aktivierungsdaten erlaubt die mathematische Integration funktionell zusammengehöriger Areale. In diesen Analysen stehen nicht Veränderungen in der regionalen Aktivierung im Mittelpunkt, sondern die funktionellen Beziehungen zwischen Gehirnregionen. Der Ansatz beruht auf der Grundannahme, daß kognitive Funktionen von übergeordneten Netzwerken interagierender Gehirnareale vermittelt werden, und er nutzt dabei statistisch das Konzept der Kovarianz. Gehirnregionen, die einzelne Komponenten eines funktionellen Netzwerks bilden, sollten in einer Untersuchung der betreffenden kognitiven Funktion korrelierte Aktivierungen aufweisen. Diese Idee der sogenannten "funktionellen Konnektivität" bildet die konzeptuelle Basis der Gruppe korrelativer Analyseverfahren (Büchel et al., 1998). Der Schwerpunkt liegt hier auf der Integration funktionell zusammengehöriger Gehirnbereiche, während der klassische Auswertungsansatz die Abgrenzung funktionell spezialisierter Gehirnregionen zum Ziel hat. Derartige korrelative Analysen vermeiden viele der oben erwähnten Schwierigkeiten, weil sie das Substraktionsverfahren umgehen und so nicht auf die Gegenüberstellung verschiedener, sorgfältig zu planender Untersuchungsbedingungen angewiesen sind.

Aktuell gehen die Forschungsansätze unserer Arbeitsgruppe in zwei Richtungen. Erstens wollen wir mit neuen kognitiven Paradigmen und der fMRT-Technik zusätzlich zu den beschriebenen neokortikalen Strukturen noch weitere Hirnregionen bei Ecstasykonsumenten untersuchen. Jüngste Studien geben Anlaß zur Vermutung, daß die leicht dysfunktionale kognitive Struktur von Ecstasykonsumenten auf Schäden im Hippocampus und/oder umliegender Strukturen in medialen Anteilen des Temporallappens hindeuten könnte (Bhattachary und Powell, 2001; Wareing, 2000). Tatsächlich ist der Hippocampus eine Region mit einer hohen Dichte serotonerger Synapsen (Lewis et al., 1986; Jacobs und Azmitia, 1992). Des weiteren wurden bei nicht-menschlichen Primaten nach MDMA-Gabe langfristige neurotoxische Veränderungen im Hippocampus festgestellt (Fischer et al., 1995; Hatzidimitriou et al., 1999). Darüber hinaus sprechen neue Befunde dafür, daß Serotonin als trophischer Faktor bis ins Erwachsenenalter eine wichtige Rolle bei der Genese neuer Nervenzellen in der hippocampalen Formation spielt (Azmitia, 1999; Gould, 1999). Diese neu gebildeten Zellen gelten als wichtig für Lernerfahrungen und Gedächtnisleistungen und stehen im Verdacht, besonders anfällig für neurotoxische Einflüsse zu sein.

Zum anderen werden wir unsere bisherigen Daten um eine Nachfolgeuntersuchung erweitern. In diesem Rahmen ist geplant, die Probanden etwa 1,5 Jahre nach dem ersten Termin

nochmals auf allen Untersuchungsebenen zu testen. Dabei wird erneut eine detaillierte Anamnese über den zwischenzeitlichen Konsum von Ecstasy und anderen Substanzen erhoben. Wir gehen aufgrund unserer Erfahrungen davon aus, daß innerhalb dieses Zeitraumes ein Teil der aktuellen Konsumenten voraussichtlich den Konsum weiterführt, evtl. steigert und ein weiterer Teil den Konsum beendet, bzw. ihn zumindest deutlich einschränkt. Aus dem Verhältnis zwischen Konsumverhalten im Längsschnitt bzw. (Teil)-Abstinenz und Befunden auf den verschiedenen Untersuchungsebenen versprechen wir uns differenziertere Erkenntnisse darüber, ob die beobachtbaren Auffälligkeiten tatsächlich ursächlich mit dem Konsum zusammenhängen. In einem weiteren Schritt erwarten wir hierdurch zusätzliche Informationen über die Bedingungen für eine weitere Verschlechterung oder die (Teil)-Reversibilität der konsumassoziierten Auffälligkeiten.

## 6 Literatur

- Abraham, M. D., Cohen, P. D. A., Jan van Til, R., Langemeijer, M. P. S. (1998). *Licit and illicit drug use in Amsterdam. III. Developments in drug use 1987–1997*. Amsterdam: Cedro.
- Adamson, S., Metzner, R. (1988). The nature of the MDMA experience and its role in healing, psychotherapy and spiritual practise. *Revision*, 10: 59-72.
- Aguirre, N., Barrionuevo, M., Ramirez, M. J., Del Rio, J., Lasheras, B. (1999).  $\alpha$ -lipoic acid prevents 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity. *Neuro-report*, 10: 3675-3680.
- Allen, R. P., McCann U. D., Ricaurte, G. A. (1993). Persistent effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on human sleep. *Sleep*, 16: 560-564.
- Altman, H. J., Normile, H. J., Galloway, M. P., Ramirez, A., Azmitia, E. C. (1990). Enhanced spatial discrimination learning in rats following 5,7-DHT-induced serotonergic deafferentation of the hippocampus. *Brain Research*, 18: 61-66.
- Al-Zahrani, S. S. A., Ho, M.-Y., Velazquez-Martinez, D. N., Lopez-Cabrera, M., Bradshaw, C. M., Szabadi, E. (1996). Effect of destruction of the 5-hydroxytryptaminergic pathways on the acquisition of temporal discrimination and memory for duration in a delayed conditional discrimination task. *Psychopharmacology*, 1996: 103-110.
- Anderson, G. M., Braun, G., Braun, N., Nichols, D. E., Shulgin, A. T. (1978). Absolute configuration and psychotomimetic activity. In: Barnett, G., Trsic, M., Willette, R. (eds.). *QUASAR: Quantitative structure activity relationships of analgesics, narcotic antagonists and hallucinogens*. NIDA Research Monograph 22. Rockville: NIDA.
- Andresen, B., Thomasius, R., Anders, L., Moritz, S., Petersen, K. U., Luck, S. (2000). Neuropsychologische Ergebnisse. In: Thomasius, R. (Hrsg.) *Ecstasy - Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

- Atkinson, R., Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In Spence, K. W., Spence, J. T., (eds.). *The psychology of learning and motivation. Advances in research and theory, Vol. 2*. New York: Academic Press.
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H, Koeppel, R. A., Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science, 7*: 25-31.
- Azmitia, E. C. (1999). Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology, 21*:33S-45S.
- Baddeley, A. D. (1983). *Your Memory: A User's Guide*. Harmondsworth: Penguin.
- Baddeley, A. D. (1990). *Human Memory: theory and practice*. Hove: Lawrence Erlbaum.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 49*: 5-28.
- Baddeley, A. D., Gathercole, S., Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review, 105*: 158-173.
- Baddeley, A. D., Hitch, G. J. (1974) Working Memory. In Bower, G. H. (ed.). *The psychology of learning and motivation, Vol. 8*. New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D., Lewis, V. J., Vallar, G. (1984). Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 36*: 233-252.
- Baddeley, A. D., Thomson, N., Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 14*: 575-589.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Forman, S. D., Noll, D. C., Cohen, J. D. (1997). Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia, 35*: 1373-1380.
- Barratt, E. S. (1985). Impulsiveness subtraits: arousal and information processing. In: Spence, J. T., Izard, C. E. (eds.). *Motivation, emotion and personality*. Elsevier: North Holland.

- Basso, A., Spinnler, H., Vallar, G., Zanobio, M. E. (1982). Left hemisphere damage and selective impairment of auditory verbal short-term memory: A case study. *Neuropsychologia*, 20: 263-274.
- Bhattachary, S., Powell, J. H. (2001). Recreational use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or "ecstasy": evidence for cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 31:647-658.
- Battaglia, G., Yeh S. Y., De Souza, E. B. (1988). MDMA-induced neurotoxicity: Parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 29: 269-274.
- Baumgarten, H. G., Grozdanovic, Z. (1997). Anatomy of central serotonergic projection systems. In: Baumgarten, H. G., Göthert, M. (eds.). *Serotonergic neurons and 5-HT receptors. The CNS Handbook of experimental pharmacology, Vol 129*. Berlin: Springer.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*. Göttingen: Hogrefe.
- Beck, J. (1990). The public health implication of MDMA use. In: Peroutka, S. J. (eds.). *Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Boston: Kluwer.
- Benton, A. L., Hamsher K. S. (1978). *Multidimensional Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Benz, E. (1989). *Halluzinogenunterstützte Psychotherapie. Erhebung bei der Schweizerischen Ärztesgesellschaft für Psycholytische Therapie*. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.
- Bolla, K. I., McCann, U. D., Ricaurte, G. A. (1998). Memory impairment in abstinent MDMA („Ecstasy“) users. *Neurology* 51: 1532-1537.
- Bortz, J. (1993). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.
- Bower, G. H. (1972). Mental imagery and associative learning. In: Gregg, L. (ed.). *Cognition in learning and memory*. New York: Wiley.

- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. London: Pergamon Press.
- Brosius, G., Brosius, F. (1995). *SPSS. Base System und Professional Statistics*. Bonn: International Thomson Publishing.
- Buchert, R., Väterlein, O., Thomasius, R., Obrocki, J., Bohuslavizki, K. H. (2000). Ergebnisse der Positronen-Emissions-Tomographie. In: Thomasius, R. (Hrsg.) *Ecstasy - Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Büchel, C., Price, C., Friston, K. (1998). A multimodal language region in the ventral visual pathway. *Nature*, 394: 274-277.
- Buck, U., Petersen, K. U., Andresen, B., Adamaszek, M. (2000). Ergebnisse der Elektroenzephalographie. In: Thomasius, R. (ed.). *Ecstasy - Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs*. (pp. 208-210). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Bundeskriminalamt (1995). *Rauschgiftjahresbericht, 1994*. Wiesbaden.
- Bundeskriminalamt (1996). *Lagebericht Rauschgift 1.1 - 30.6.1996*. Wiesbaden.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (1994). *Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland*. Köln, Referat 2-25.
- Cabeza, R., Magels, J., Nyberg, L., Habib, R., Houle, S., McIntosh, A. R., Tulving, E. (1997). Brain regions differentially involved in remembering what and when: a PET study. *Neuron*, 19: 863-870.
- Cabeza, R., Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12: 1-47.
- Carrillo-de-la-Pena, M. T. (1992). ERP augmenting/reducing and sensation seeking: a critical review. *International Journal of Psychophysiology*, 12: 211-220.
- Chang, L., Ernst, T., Grob, C. S., Poland, R. E. (1999). Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) users. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10: 521-526.

- Chang, L., Grob, C. S., Ernst, T., Itti, L., Mishkin, F. S., Jose-Melchor, R., Poland, R. E. (2000). Effect of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)) on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 98: 15-28.
- Coccarao, E. F., Siever, L. J., Klar, H. M., Maurer, G., Cochrane, K., Cooper, T. B., Mohs, R. C., Davis, K. L. (1989). Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. *Archives of General Psychiatry*, 46: 587-599.
- Cohen, R. S. (1995). Subjective reports on the effects of the MDMA (ecstasy) experience in humans. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19: 1137-1143.
- Colado, M. I., Granados, R., O'Shea, E., Esteban, B., Green, A. R. (1998). Role of hyperthermia in the protective action of clomethiazole against MDMA-induced neurodegeneration, comparison with the novel NMDA channel blocker AR-R15896AR. *British Journal of Pharmacology*, 124: 479-484.
- Colado, M. I., O'Shea, E., Granados, R., Murray, T. K., Green, A. R. (1997). In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA („ecstasy“) and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *British Journal Pharmacology*, 121: 889-900.
- Conrad, R. (1964). Acoustic confusions in immediate memory. *British Journal of Psychology*, 55: 75-83.
- Conrad, R. (1970). Short-term memory processes in the deaf. *British Journal of Psychology*, 61: 179-195.
- Conrad, R., Hull, A. J. (1964). Information, acoustic confusion and memory span. *British Journal of Psychology*, 55: 429-432.
- Cooper, G. A., Allen, D. L., Scott, K. S., Oliver, J. S., Ditton, J., Smith, I. D. (2000). Hair analysis: self-reported use of „speed“ and „ecstasy“ compared with laboratory findings. *Journal of Forensic Science*, 45: 400-406.

- Corsi, P. M. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain. Doctoral thesis*. McGill University Montreal: Department of Psychology.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information processing system. *Psychological Bulletin*, 104, 163-191.
- Cowan, N. (1995). *Attention and memory: An integrated framework*. Oxford: Oxford University Press.
- Craik, F. I. M., Watkins, M. J. (1973). The role of rehearsal in short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12: 599-607.
- Craik, F. I. M., Lockhart, R. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11: 671-684.
- Creighton, F. J., Black, D. L., Hyde, C. E. (1991). „Ecstasy“, psychosis and flashbacks. *British Journal of Psychiatry*, 159: 713-715.
- Croft, R. J., Klugman, A., Baldeweg, T., Gruzelier, J. H. (2001). Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ("ecstasy") users. *American Journal of Psychiatry*, 158: 1687-1692.
- Croft, R. J., Mackay, A. J., Mills, A. T. D., Gruzelier, J. G. H. (2001). The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology*, 153: 373-379.
- Cross, A. J. (1990). Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. In: Whitaker-Azmitia, P. M. & Peroutka, S. J. (eds.). *The neuropharmacology of Serotonin*. New York: The New York Academy of Sciences.
- Curran, V. H., Travill, R. A. (1997). Mood and cognitive effects of  $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, „Ecstasy“): week-end “high“ followed by mid-week “low“. *Addiction*, 92: 821-831.
- Dafters, R. I., Duffy, F., O'Donnell, P. J., Bouquet, C. (1999). Level of use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in humans correlates with EEG power and coherence. *Psychopharmacology*, 145: 82-90.

- Daneman, M., Carpenter, P. A. (1980). Individual differences in working memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 19: 450-466.
- Daumann, J., Pelz, S., Becker, S., Tuchtenhagen, F., Gouzoulis-Mayfrank, E. (2001). Psychological profile of abstinent recreational ecstasy (MDMA) users and significance of concomitant cannabis use. *Human Psychopharmacology, Clinical and Experimental*, 16: 627-633.
- Derogatis, L. R. (1977). *SCL-90: Administration, Scoring and Procedure Manual*. Johns Hopkins: Baltimore.
- D'Esposito, M., Agguire, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and non-spatial working memory. *Cognitive Brain Research*, 7: 1-13.
- Donders, F. C. (1869). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30: 412-431.
- Dowling, G. P., McDonough, E. T., Bost, R. O. (1987). „Eve“ and „Ecstasy“: a report of five deaths associated with the use of MDE and MDMA. *JAMA*, 257: 1615-1617.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Ernst, T., Chang, L., Leonido-Yee, M., Speck, O. (2000). Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A 1H MRS study. *Neurology*, 54: 1344-1349.
- Eve and Rave (1996). *Ecstasy-Pillen*. Internes Faltblatt.
- Farmer, E. W., Berman, J. V. & Fletcher, Y. L. (1986). Evidence for a visuo-spatial scratchpad in working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38: 675-688.
- Fimm, B. (1989). *Analyse und Standardisierung der neuropsychologischen Aufmerksamkeitsbatterie - 1. Fassung*. Freiburg: Psychologisches Institut der Universität.
- Fischer, C., Hatzidimitriou, G., Wlos, J., Katz, J., Ricaurte, G. (1995). Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational

- drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy). *Journal of Neuroscience* 15: 5476-5485.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Grasby, P. M., Shallice, T., Frackowiak, R. S. J., Dolan, R. J. (1995). Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory: An in vivo study in humans. *Brain*, 118: 401-416.
- Flüsmeier, U., Rakete, G. (1999). Konsummuster und psychosoziale Effekte des Konsums. In: Thomasius, R. (Hrsg.). *Ecstasy - Wirkungen, Risiken, Interventionen*. Stuttgart: Enke.
- Frederick, D. L., Paule, M. G. (1997). Effects of MDMA on complex brain function in laboratory animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21: 67-78.
- Friston, K. J. (1997). Analysing brain images. Principles and overview. In Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Frith, C. D. Dolan, R. J., Mazziota (eds.) *Human Brain Function*. (pp. 25-41). San Diego: Academic Press.
- Friston, K. J., Price, C. J., Fletcher, P. C., Moore, C., Frackowiak, R. S. J., Dolan, R. J. (1996). The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage*, 4: 97-104.
- Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., Vollenweider, F. X. (1999). Deviations in mood and personality in Ecstasy users are not reflected in deviant cerebral blood flow: a H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-Positron-Emission-Tomography study. *European Neuropsychopharmacology*, 9: S237-238.
- Gamma, A., Frei, E., Lehmann, D., Pascual-Marqui, R. D., Hell, D., Vollenweider, F. X. (2000). Mood state and brain electric activity in Ecstasy users. *Neuroreport*, 11: 157-162.
- Gamma, A., Buck, A., Berthold, T. & Vollenweider, F. X. (2001). No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3,4-Methylenedioxy-methamphetamine) users and control subjects: A [H<sub>2</sub><sup>15</sup>O]-Positron Emission Tomography study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21: 66-71.
- Gasser, P. (1996). Die Psycholytische Psychotherapie in der Schweiz von 1988-1993 - Eine katamnestiche Erhebung. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 147: 59-65.

- Gathercole, S. E. & Baddeley, A. D. (1993). *Working memory and language*. Hove: Lawrence Erlbaum.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., Zambelli, U., Timpano, M., Neri, E., Marzocchi, G.F., Delsignore, R., Brambilla, F. (2000). Long-lasting effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin function in humans. *Biological Psychiatry*, 47: 127-136.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Giucastro, D., Maestri, D., Monica, C., Sartori, R., Caccavari, R., Delsignore, R. (1998). Serotonergic function after ( $\pm$ )3,4-methylenedioxymethamphetamine („Ecstasy“) in humans. *International Clinical Psychopharmacology*, 13: 1-9.
- Gilhooly, K. J., Logie, R. H., Wetherick, N. E. & Wynn, V. (1993). Working memory and strategies in syllogistic-reasoning tasks. *Memory and Cognition*, 21: 115-124.
- Glennon, R. A., Young, R., Rosecrans, J. A., Anderson, G. M. (1982). Discriminative stimulus properties of MDA and related agents. *Biological Psychiatry*, 17: 807-814.
- Goldmann-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London – Series B: Biological Sciences*, 351: 1445-1453.
- Gonzales-Burgos, I., Perez-Vega, M. I., Del Angel-Meza, A. R., Feria-Velasco, A., (1998). Effect of tryptophan restriction on short-term memory. *Physiology and Behavior*, 63: 165-169.
- Gould, E. (1999). Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 21:46S-51S.
- Gouzoulis, E., Bardeleben, U., Rupp, A., Kovar, K.-A., Hermle, L. (1993). Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 8: 171-176.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Becker, S., Pelz, S., Tuchtenhagen, F., Daumann, J. (2002). Neuroendocrine abnormalities in recreational ecstasy (MDMA) users: is it ecstasy or cannabis?. *Biological Psychiatry*, in Druck.

- Gouzoulis, E., Borchardt, D., Kovar, K.-A., Hermle, L. (1992). Die „Entaktogene“: Eine neue Substanzklasse? Untersuchungen über die psychotropen und neurobiologischen Effekte von 3,4-Methylenedioxyethylamphetamin (MDE: „Eve“) bei gesunden Probanden. *Sucht*, 38: 114-116.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (1999). Wirkungen und Risiken des Ecstasy-Konsums: Psychotrope und neurobiologische Wirkungen. In: Thomasius, R. (Hrsg.) *Ecstasy -Wirkungen, Risiken, Interventionen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Enke.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert H.-J., Fimm, B., Sass, H. (2000). Impaired cognitive performance in drug-free recreational ecstasy (MDMA) users. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68: 719-725.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Hermle, L. (1994). Die Gefahren von „Ecstasy“ (Leserbrief). *Nervenarzt*, 65: 648-649.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Hermle, L., Kovar, K.-A., Sass, H. (1996). Die Entaktogene: "Ecstasy" (MDMA), "Eve" (MDE) und andere ring-substituierte Methamphetaminderivate. Eine neue Stoffklasse unter den illegalen Designer-Drogen? *Nervenarzt*, 67: 369-380.
- Grasby, P. M., Frith, C. D., Friston, K. J., Bench, C., Frackowiak, R. S. J., Dolan, R. J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory memory function. *Brain*, 116: 1-20.
- Green, A. R., Cross, A. J., Goodwin, G. M. (1995). Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology*, 119: 246-260.
- Greer, G. R., Tolbert, R. (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *Journal of Psychoactive Drugs*, 18: 319-327.
- Greer, G. R., Tolbert, R. (1990). The therapeutic use of MDMA. In: Peroutka, S. J. (ed.). *Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Boston: Kluwer.
- Grof, S. (1983). *LSD-Psychotherapie*. Stuttgart: Klett-Cotta.

- Hanley, J. R., Young, A. W. & Pearson, N. A. (1991). Impairment of the visuo-spatial sketch pad. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43, 101-125.
- Hänsgen, K.-D. (1989). *Berliner Verfahren zur Computerdiagnostik BVCD, Version 1.13. Handbuch und Anwenderdokumentation*. Berlin: Psychodiagnostisches Zentrum.
- Hänsgen, K.-D., Merten, T. (1995). *Leistungsdiagnostisches Labor (LEILA)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hardmann, H. F., Haavik, C. O., Seevers, M. H. (1973). Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behavior in five species of laboratory animals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 25: 299-309.
- Hatzidimitriou, G., Mc Cann, U. D., Ricaurte, G. A. (1999). Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *Journal of Neuroscience*, 19: 5096-5107.
- Heal, D. J., Philpot, J., Molyneux, S. G., Merz, A. (1985). Intracerebroventricular administration of 5,7-dihydrotryptamine to mice increases both head-twitch response and the number of cortical 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Neuropharmacology* 24: 1201-1203.
- Hegerl, U., Juckel, G. (1993). Intensity dependence of auditory evoked potentials as indicator of central serotonergic neurotransmission - A new hypothesis. *Biological Psychiatry*, 33: 173-187.
- Hegerl, U., Juckel, G., Möller, H.-J. (1996). Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale als Indikatoren neurochemischer Dysfunktion bei psychiatrischen Patienten. *Nervenarzt*, 67: 360-368.
- Heinz, A., Jones, D. W. (2000). Serotonin transporters in ecstasy users. *British Journal of Psychiatry*, 17: 193-195.
- Helmstaedter, C., Durwen, H. F. (1990). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest nach Rey (VLMT). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 141: 21-30.
- Henry, J. A., Jeffreys, K. J., Dawling, S. (1992). Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Lancet*, 340: 384-387.

- Herpertz, S., Steinmeyer, S. M., Marx, D., Oidtmann, A., Saß, H. (1995). The significance of aggression and impulsivity for self-mutilative behavior. *Pharmacopsychiatry*, 28: 64-72.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Sharma, T. (2000). Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage*, 12:495-503.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem L-P-S. Handanweisung 2., erweiterte und verbesserte Auflage*. Göttingen: Hogrefe.
- Hüther, G., Rüter, E. (2000). *Das serotonerge System*. Bremen: UNI-MED Verlag.
- Iyo, M., Namba, H., Yanagisawa, M., Hirai, S., Yui, N., Fukui, S. (1997). Abnormal cerebral perfusion in chronic methamphetamine abusers: a study using  $^{99}\text{Tc}^m$ -HMPAO and SPECT. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21: 789-796.
- Jacobs, B. J., Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72: 165-229.
- Jimerson, D. C., Wolfe, B. E., Metzger, E. D., Finkelstein, D. M., Cooper, T. B., Levine, J. M. (1997). Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 54: 529-534.
- Johnson, M., Hanson, G. R., Gibb, J. W. (1987). Effects of MDE on central serotonergic and dopaminergic systems of the rat. *Biochemical Pharmacology*, 136: 81-88.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G. (2000). *Monitoring the future national survey results on adolescent drug use: overview of the key findings, 1999* (NIH publication number 00-4690). National Institute on Drug Abuse, Rockville.
- Jones, B. E. (1989). Basic mechanisms of sleep. In: Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C. (eds.) *Principles and practice of sleep medicine*. (pp 121-141). Philadelphia: Saunders.
- Jonides, J., Reuter-Lorenz, P. A., Smith, E. E., Awh, E., Barnes, L. L., Drain, M., Glass, J., Lauber, E. J., Patalano, A. L., Schumacher, E. H. (1996). Verbal and spatial working memory in humans. In: Medin, D. L. (ed.). *The psychology of learning and motivation, Volume 35* (pp. 43-88). London: Academic Press.

- Juckel, G., Schmidt, L. G., Rommelspacher, H, Hegerl, U. (1995). The tridimensional personality questionnaire and the intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Biological Psychiatry*, 37: 311-317.
- Kahnemann, D. (1973). *Attention and effort*. Engle Wood Cliffs: Prentice Hall.
- Kaminer, Y. (1994). *Adolescent substance abuse*. New York: Plenum.
- Kao, C. H., Wang, S. J., Yeh, S. H. (1994). Presentation of regional cerebral blood flow in amphetamine abusers by  $^{99}\text{Tc}^m$ -HMPAO brain SPECT. *Nuclear Medicine Communications*, 15: 94-98.
- King, R. T., Margaret, M. (1999). *Basic principles of MRI*. <http://www.medimagepro.com/mrimod.htm>.
- Kintsch, W. (1982). *Gedächtnis und Kognition*. Berlin: Springer.
- Klugman, A., Gruzelier, J. (1998). The neuropsychophysiology of MDMA. *International Journal of Psychophysiology*, 30: 71.
- Klugman, A., Hardy, S., Baldeweg, T., Gruzelier, J. (1999). Toxic effects of MDMA on brain serotonin neurons. *Lancet*, 353: 1269-1271.
- Kovar, K.-A., Rösch, C., Rupp, A., Hermle, L. (1990). Synthetische Suchtstoffe der 2. Generation (sog. designer drugs). *Pharmazie in unserer Zeit*, 3: 99-107.
- Krystal, J. H., Price, L. H., Opsahl, C., Ricaurte, G. A., Heninger, G. R. (1992). Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: Effects on mood and neuropsychological function?. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 18: 331-341.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskopf, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *PNAS*, 89: 5675-5679.
- Kyllonen, P. C., Christal, R. E. (1990). Reasoning ability is (little more than) working memory capacity?! *Intelligence*, 14: 389-433.

- Lane, D. L. (1982). Limited capacity, attention allocation and productivity. In: Howell, W. C., Fleishman, E. A. (eds.). *Information processing and decision making*. Hillsdale: Erlbaum.
- Letho, J. (1996). Are executive function tests dependent on working memory capacity? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49: 29-50.
- Leuner, H. C. (1981). *Halluzinogene. Psychische Grenzzustände in Forschung und Psychotherapie*. Bern: Huber.
- Leuner, H. C. (1987). Die psycholytische Therapie: Durch Halluzinogene unterstützte tiefenpsychologische Psychotherapie. In: Dittrich, A., Scharfetter, C. (Hrsg.). *Ethnopsychotherapie*. Stuttgart: Enke.
- Lewis, D. A., Campbell, M. J., Foote, S. L. (1986). The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Human Neurobiology*, 5: 181-188.
- Liester, M. B., Grob, C. S., Bravo, G. L., Walsh, R. N. (1992). Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180: 345-352.
- Logie, R. H., Salvay, A. F. S. (1990). Working memory and modes of thinking: A secondary task approach. In Gilhooly, K. J., Keane, M. T. G., Logie, R. H., Erdos, G. (eds.). *Lines of thinking: Reflections on the psychology of thought, Vol. 2*. Chichester: Wiley.
- Logie, R. H., Gilhooly, K. J., Wynn, V. (1994). Counting on working memory in arithmetic problem solving. *Memory and Cognition*, 22: 395-410.
- Markowitsch, H. J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Reviews*, 21: 117-127.
- Marston, H. M., Reid, M. E., Lawrence, J. A., Olverman, H. J., Butcher, S. P. (1999). Behavioral analysis of the acute and chronic effects of MDMA treatment in the rat. *Psychopharmacology*, 144: 67-76.
- Max-Planck-Institut für Psychiatrie (1996). Ergebnisse einer Studie zu Frühstadien des Substanzmißbrauchs. In: *Focus-Magazin*, 24: 69-76.

- Mazziotta, J. C. (1996). Mapping mental illness. A new era. *Archives of General Psychiatry*, 53: 574-576.
- McCann, U. D., Eligulashvili, V., Mertl, M., Murphy, D. L., Ricaurte, G. A. (1999a). Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology*, 147: 56-65.
- McCann, U. D., Eligulashvili, V., Ricaurte, G. A. (2000). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy)-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology*, 42: 11-16
- McCann, U. D., Mertl, M., Eligulashvili, V., Ricaurte, G. A. (1999b). Cognitive performance in 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) users: a controlled study. *Psychopharmacology*, 143: 417-425.
- McCann, U. D., Ridenour, A., Shaham, Y., Ricaurte, G. A. (1994). Serotonin neurotoxicity after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy): A controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology*, 10: 129-138.
- McCann, U. D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R. F., Ricaurte, G. A. (1998a). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA („Ecstasy“) on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*, 352: 1433-1437.
- McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., Villemagne, V., Dannals, R. F., Ricaurte, G. A. (1998b). Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 18: 8817-8842.
- McKetin, R., Mattick, R. P. (1997). Attention and memory in illicit amphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 48: 235-242.
- McKetin, R., Mattick, R. P. (1998). Attention and memory in illicit amphetamine users: comparison with non-drug-using controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 50: 181-184.
- Meyer, D. E., Kieras, D. E. (1997). A computational theory of executive cognitive processes and multiple-task performance. Part 2: Accounts of psychological refractory-period phenomena. *Psychological Review*, 104: 749-791.

- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63: 81-97.
- Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A. (1996). *Psychiatrie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Morgan, M. J. (1998). Recreational use of „ecstasy“ (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*, 19: 252-264.
- Morgan, M. J. (1999). Memory deficits associated with recreational use of „ecstasy“ (MDMA). *Psychopharmacology*, 141: 30-36.
- Morgan, M. J. (2000). Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology*, 153: 230-248.
- Muir, J. L., Everitt, B. J., Robbins, T. W. (1995). Reversal of visual attentional dysfunction following lesions of the cholinergic basal forebrain by physostygmine and nicotine but not by the 5-HT-sub-3-receptor-antagonist ondansetron. *Psychopharmacology*, 118: 82-92.
- Murray, D. J. (1968). Articulation and acoustic confusability in short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*, 78: 679-684.
- Neumann, O. (1985). Die Hypothese begrenzter Kapazität und die Funktion der Aufmerksamkeit. In: Neumann, O. (Hrsg.). *Perspektiven der Kognitionspsychologie*. Berlin: Springer.
- New, A. S., Trestman, R. L., Mitropoulou, V., Benishay, D. S., Coccaro, E., Silverman, J., Siever, L. J. (1997). Serotonergic function and self-injurious behavior in personality disorder patients. *Psychiatry Research*, 69: 17-26.
- Nichols, D. E. (1986). Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *Journal of Psychoactive Drugs*, 18: 305-313.
- Norman, D. A., Shallice, T. (1986). Attention to action. Willed and automatic control of behavior. In: Davidson, R. J., Schwartz, G. E., Shapiro, D. (eds.). *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory, Vol. 4* (pp. 1-18). New York: Plenum Press.

- O'Hearn, E., Battaglia, G., DeSouza, E. B., Kuhar, M. J. & Molliver ME. (1988). Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 8: 2788-2803.
- Obrocki, J., Buchert, R., Väterlein, O., Thomasius, R., Beyer, W., Schiemann, T. (1999). Ecstasy - long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 175: 186-188.
- Paivio, A. (1971). *Imagery and Verbal Processes*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Park, S. B., Coull, J. T., McShane, R. H., Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Cowen, P. J. (1994). Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments of learning and memory. *Neuropharmacology*, 33: 575-588.
- Parker, H. (1993). *The new drug users. Criminal justice matters*. University of Manchester.
- Parrott, A. C., Sisk, E., Turner, J. J. (2000). Psychobiological problems in heavy „ecstasy“ (MDMA) polydrug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 60: 105-110.
- Parrott, A. C. (2000). Human research on MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) neurotoxicity: cognitive and behavioural indices of change. *Neuropsychobiology*, 42: 17-24.
- Parrott, A. C., Lasky, J. (1998). Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology*, 139: 261-268.
- Parrott, A. C., Lees, A., Garnham, N. J., Jones, M., Wesnes, K. (1998). Cognitive performance in recreational users of MDMA („ecstasy“): evidence for memory deficits. *Journal of Psychopharmacology*, 12: 79-83.
- Parsey, R. V., Kegeles, L. S., Hwang, D. R., Simpson, N., Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Slifstein, M., Van Heertum, R., Mann, J. J., Laruelle, M. (2000). In vivo quantification of brain serotonin transporters in humans using [<sup>11</sup>C]McN5652. *Journal of Nuclear Medicine*, 41: 1465-1477.

- Perez, J., Arsura, E., Strategos, S. (1999). Methamphetamine-related stroke: four cases. *Journal of Emergency Medicine*, 17: 469-471.
- Peroutka, S. J. (1987). Incidence of recreational use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, „Ecstasy“) on an undergraduate campus. *New England Journal of Medicine*, 317: 1542-1543.
- Peroutka, S. J., Newman, H., Harris, H. (1988). Subjective effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology*, 1: 273-277.
- Peroutka, S. J., Pascoe, N., Faull, K. F. (1987). Monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of recreational users of MDMA. *Research Communications in Substance Abuse*, 8: 125-138.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: Evidence from investigations of the effects of cortical excisions in non-human primates. In: Boller, F., Grafman, J. (eds.). *Handbook of Neuropsychology Vol. 9*. Amsterdam: Elsevier.
- Petrides, M. (1995). Organization of the human frontal cortex for mnemonic processing: Evidence from neuroimaging studies. In: Grafman, J., Holyoak, K. J., Boller, F. (eds.). *Structure and functions of the human prefrontal cortex Vol. 769*. New York: Annals of the New York Academy of Sciences.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effect of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, 38: 25-34.
- Pope, H. G., Yurgelun-Todd, D. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*, 275: 521-527.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance on long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58: 909-915.
- Posner, M. I. (1975). Psychobiology of attention. In: Gazzaniga, M. S., Blackmore, C. (eds.). *Handbook of psychobiology*. New York: Academic Press.

- Posner, M. I., Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13: 25-42.
- Posner, M. I., Rafal, R. D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In: Meier, R. J., Benton, A. C., Diller, L. (eds.). *Neuropsychological Rehabilitation*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Pribram, H. B., Barry, J. (1956). Further behavioural analysis of parieto-temporo-occipital cortex. *Journal of Neurophysiology*, 19: 99-106.
- Price, L. H., Ricaurte, G. A., Krystal, J.H, Heninger, G. R. (1989). Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in MDMA users. *Archives of General Psychiatry*, 46: 20-22.
- Rabes, M. (1995). Ecstasy und Partydrogen. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht '96*: 161-177.
- Ramsey, M., Spiller, J. (1997). *Drug misuse declared: results of the 1996 British crime survey*. London: Home Office, RSD.
- Reneman, L., Booij, J., Schmand, B., van den Brink, W., Gunning, B. (2000a). Memory disturbances in „ecstasy“ users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology*, 148: 322-324.
- Reneman, L., Habraken, J. B. A., Majoie, C. B. L., Booij, J., den Heeren, G. J. (2000b). MDMA („Ecstasy“) and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *American Journal of Neuroradiology*, 21: 1001-1007.
- Reneman, L., Majoie, C. B., Schmand, B. van den Brink, W. den Heeten, G. J. (2001). Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biological Psychiatry*, 50: 550-554.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires de France.
- Ricaurte, G. A., Bryan, G., Strauss, L., Seiden, L., Schuster, C. (1985). Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science*, 229: 986-988.

- Ricaurte, G. A., Finnegan, K. T., Irwin, I., Langston, W. (1990). Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: Preliminary observations. *Annals of New York Academic Science*, 600: 699-710.
- Ricaurte, G. A., Forno, L. S., Wilson, M. A., DeLanney, L. E., Irwin, I., Molliver, M. E., Langston, J. W. (1988). MDMA selectively damages central serotonergic neurons in the primate. *JAMA*, 260: 51-55.
- Ricaurte, G. A., Martello, A. L., Katz, J. L., Martello, M. B. (1992). Lasting effects of MDMA on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 261: 616-622.
- Ricaurte, G. A., Yuan, J., McCann, U. D. (2000). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy)-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology*, 42: 5-10.
- Riedel, W. J., Klaassen, T., Deutz, N. E., van Someren, A., van Praag, H. M. (1999). Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 141: 362-269.
- Rodgers, J. (2001). Cognitive performance amongst recreational users of "ecstasy". *Psychopharmacology*, 151: 19-24.
- Rothe, M., Pragst, F., Spiegel, K., Harrach, T., Fischer, K., Kunkel, J. (1997). Hair concentrations and self-reported abuse history of 20 amphetamine and ecstasy users. *Forensic Science International*, 89: 111-128.
- Ruchkin, D. S., Johnson, Jr. R., Grafman, J., Canoune, H., Ritter, W. (1992). Distinctions and similarities among working memory processes: An event-related potential study. *Cognitive Brain Research*, 1: 53-66.
- Saffran, E. M., Martin, S. M. (1975). Immediate memory for word lists and sentences in a patient with deficient auditory short-term memory. *Brain and Language*, 2: 420-433.
- Salthouse, T. A. (1990). Working memory as a processing resource in cognitive ageing. *Developmental Review*, 10:101-124.

- Santucci, A. C., Knott, P. J., Haroutunian, V. (1996). Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *European Journal of Psychopharmacology*, 295: 7-17.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-IV)*. Übersetzt nach der 4. Auflage des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* der American Psychiatric Association, Washington D. C., 1994. Göttingen: Hogrefe.
- Scheffel, U., Lever, J. R., Stathis, M., Ricaurte, G. A. (1992). Repeated administration of MDMA causes transient down-regulation of serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Neuropharmacology*, 31: 881-893.
- Scheffel, U., Szabo, Z., Mathews, W. B., Finley, P. A., Dannals, R. F., Ravert, H. T., Szabo, K., Yuan, J., Ricaurte, G. A. (1998). In Vivo Detection of Short- and Long-Term MDMA Neurotoxicity - A Positron Emission Tomography Study in the Living Baboon Brain. *Synapse*, 29: 183-192.
- Schifano, F., Di Furia, L., Forza, G., Minicuci, N., Bricolo, R. (1998). MDMA (ecstasy) consumption in the context of poly-drug abuse: A report on 150 patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 52: 85-90.
- Schifano, F., Magni, G. (1994). MDMA („Ecstasy“) abuse: psychopathological features and craving for chocolate: a case series. *Biological Psychiatry*, 36: 763-767.
- Schmidt, C. J., Black, C. K., Abbate, G. M., Taylor, V. L. (1990). Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT-2 receptors. *Brain Research*, 529: 85-90.
- Schröder, S., Bornhövd-Braeuer, K., Stürenburg, H. J., Rosenkranz, M., Thomasius, R. (2000). Neurologische Ergebnisse. In: Thomasius, R. (Hrsg.). *Ecstasy - Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Schuster, P., Lieb, R., Lamertz, C., Wittchen, H.-U. (1998). Is the Use of Ecstasy and Halluzinogens increasing? Results from a Community Study. *European Addiction Research*, 4: 75-82.

- Schuster, P., Wittchen, H.-U. (1996). Ecstasy- und Halluzinogengebrauch bei Jugendlichen - Gibt es eine Zunahme?. *Verhaltenstherapie*, 6: 222-232.
- Seiden, L. S., Ricaurte, G. A. (eds.). (1987). *Neurotoxicity of methamphetamine and related drugs*. Psychopharmacology: The third generation of Progress. New York: Raven Press.
- Seiden, L. S., Sabol, K. E. (1996). Methamphetamine and methylenedioxyamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction. *NIDA Research Monography*, 163: 251-276.
- Semple, D. M., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., O'Carroll, R. E., Johnstone, E. C. (1999). Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA („ecstasy“) users. *British Journal of Psychiatry*, 175: 63-69.
- Shallice, T., Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22: 261-273.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S. J., Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368: 633-635.
- Shepard, R. N., Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*, 171: 701-703.
- Shulgin, A. T. (1990). History of MDMA. In: Peroutka, S. J. (ed.). *Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Boston: Kluwer.
- Sirviö, J., Riekkinen, P. Jr., Jäkälä, P., Riekkinen, P. J. (1994). Experimental studies on the role of serotonin in cognition. *Progress in Neurobiology*, 43: 363-379.
- Smith, E. E., Jonides, J. (1995). Working memory in humans: Neuropsychological evidence. In: Gazzaniga, M. (ed.), *The cognitive neurosciences*. Cambridge: MIT Press.
- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A., Awh, E., Schumacher, E. H., Minoshima, S. (1995). Spatial vs. object-working memory: PET investigations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7: 337-356.

- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial-working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6: 11-20.
- Spatt, J., Glawar, B., Mamioli, B. (1997). A pure amnesic syndrome after MDMA (ecstasy) ingestion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62: 418-428.
- Speck, A., Reimers, S. (1999). *Forschungsinitiative zur zielgerichteten Ecstasy-Prävention - Repräsentativbefragung zum Drogenkonsum schleswig-holsteinischer SchülerInnen*. Studie im Auftrag des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein, durchgeführt von der Landesstelle gegen die Suchtgefahren für Schleswig-Holstein, zu beziehen über das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein.
- Spitzer, M., Kammer, T., Bellemann, M. E., Brix, G., Layer, B., Maier, S., Kischka, U., Gukkel, F. (1998). Functional magnetic resonance tomography in psychopathological research. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie FDN*, 66: 241-258.
- Sprague, J. E., Everman, S. L., Nichols, D. E. (1998). An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology*, 19: 427-442.
- Stancampiano, R., Cocco, S., Melis, F., Cugusi, C., Sarais, L., Fadda, F. (1997). The decrease of serotonin release induced by tryptophan-free amino acid diet does not affect spatial and passive avoidance learning. *Brain Research*, 762: 269-274.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-661.
- Styk, J. (1994). Rückblick auf die letzten sieben Jahre der Schweizerischen Ärztegesellschaft für Psycholytische Therapie (SÄPT). In: Dittrich, A., Hofmann, A., Leuner, H. C. (Hrsg.). *Welten des Bewußtseins, Bd. 4: Bedeutung für die Psychotherapie*. Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart: Thieme.
- Tasker, T., Raw, M., McNeill, A. (1999). *Drug realities: a summary of the results of the 1996 national drugs campaign survey*. London: Health Education Authority.

- Teuber, H. L. (1964). The riddle of the frontal lobe function in man. In: Warren, J. M., Akert, K. (ed.). *The frontal granular cortex and behavior*. New York: McGraw-Hill.
- Theune, M., Esser, W., Druschky, K.-F., Interschick, E., Patscheke, H. (2000). Grand-mal-Serie nach Ecstasy-Einnahme. *Nervenarzt*, 70: 1094-1097.
- Thomasius, R. (1999). Psychiatrische, neurologische und internistische Komplikationen und Folgewirkungen. In: Thomasius, R. (Hrsg.). *Ecstasy -Wirkungen, Risiken, Interventionen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Enke.
- Thomasius, R., Konietzky, A., Petersen, K. U., Wuchner, M. (2000). Psychiatrische Ergebnisse. In: Thomasius, R. (Hrsg.). *Ecstasy - Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Mißbrauchs*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Thomasius, R., Schmolke, M., Kraus, D. (1997). MDMA (Ecstasy) Konsum - ein Überblick zu psychiatrischen und medizinischen Folgen. *Fortschritte in Neurologie – Psychiatrie FDN*, 65: 49-61.
- Tossmann, H. P. (1997). Ecstasy-Konsummuster, Konsumkontexte und Komplikationen. Ergebnisse der Ecstasy-Infoline. *Sucht*, 43: 121-129.
- Tuchtenhagen, F., Daumann, J., Norra, C., Gobelé, R., Becker, S., Pelz, S., Sass, H., Buchner, H., Gouzoulis-Mayfrank, E. (2000). High intensity dependence of auditory evoked N1/P2 dipole source activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology*, 21: 608-617.
- Tulving, E., Kapur, S., Markovitch, H. J., Craik, F. I. M., Habib, R., Houle, S. (1994). Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: Auditory sentence recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 91: 2012-2015.
- Ungerleider, L., G. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270: 769-775.
- Ungerleider, L. G., Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In: Ingle, D. J., Goodale, M. A., Mansfield, J. W. (eds.). *Analysis of Visual Behavior* (p. 549-589). Cambridge: MIT Press.

- Vanderplas, J. M., Garvin, E. A. (1959). The association value of random shapes. *Journal of Experimental Psychology*, 57: 147-154.
- Verkes, R. J., Gijsman, H. J., Pieters, R. C., de Visser, S., Kuijpers, M., Pennings, J. M., de Bruin, D., Van de Winjngaart, G., Van Gerven, J. M. A., Cohen, A. F. (2001). Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology*, 153: 196-200.
- Vogt, B. A., Pandya, D. N., Rosene, D. L. (1987). Cingulate Cortex of the rhesus monkey. I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 262: 256-270.
- Von Schrenck, T., Hannesen, C., Bandilla, K. (2000). Ergebnisse der Inneren Medizin. In: Thomasius, R. (Hrsg.). *Ecstasy - Eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Wagensommer, M., Zimmermann, P. (1991). Die Fähigkeit zur länger anhaltenden Aufmerksamkeitszuwendung nach cerebraler Schädigung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 2: 41-50.
- Ward, B. O., Wilkinson, L. S., Robbins, T. W., Everitt, B. J. (1999). Forebrain serotonin depletion facilitates acquisition and performance of a conditional visual discrimination task in rats. *Behavior and Brain Research*, 100: 51-65.
- Wareing, M., Fisk, J. E., Murphy, P. N. (2000). Working memory deficits in current and previous users of MDMA („ecstasy“). *British Journal of Psychology*, 91: 181-188.
- Warrington, E. K., Logue, V., Pratt, R. T. C. (1971). The anatomical localization of selective impairment of auditory-verbal short-term memory. *Neuropsychology*, 9: 377-387.
- Wechsler, D. (1964). *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*. Bern: Huber.
- Wechsler, D. (1991). *Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene / Revision (HAWIE-R)*. Bern: Huber.
- Wickelgren, W. A. (1969). Context sensitive coding, associative memory, and serial order in (speech) behavior, *Psychological Review*, 76: seitenangaben fehlen.

- Widmer, P. S. (1989). Fallbeispiel einer psycholytischen Psychotherapie: Auflösung des psychotischen Kerns bei einer jungen Frau. In: Schlichting, H., Leuner, H. C. (Hrsg.). *Psychoaktive Substanzen und veränderte Bewußtseinszustände in Forschung und Therapie*. Göttingen: ECBS.
- Wodarz, N., Böning, J. (1993). Die Gefahren von „Ecstasy“. *Nervenarzt*, 64: 478-480.
- Wolfram, H., Neumann, J., Wieczorek, V. (1986). *Psychologische Leistungstests in der Neurologie und Psychiatrie. Methoden und Normwerte*. Leipzig: Georg Thieme.
- Wolfson, P. E. (1986). Meetings at the edge with Adam: A man for all seasons? *Journal of Psychoactive Drugs*, 18: 329-333.
- Wright, J. D., Pearl, L. (1995). Knowledge and experience of young people regarding drug misuse, 1969-94. *British Medical Journal*, 310: 20-24.
- Yen, D., Wang, S., Ju, T., Chen, C., Liao, K., Fuh, J., Hu, H. (1994). Stroke associated with methamphetamine inhalation. *European Neurology*, 34: 16-22.
- Zakzanis, K. K., Young, D. A. (2001). Memory impairment in abstinent MDMA (“ecstasy”) users: A longitudinal investigation. *Neurology*, 56: 966-969.
- Zimmermann, P., Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.0*. Würselen: Psychologische Testsysteme.
- Zuckerman, M., Eysenck, S. P. G., Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 46: 477-482.

## 7 Anhang

### 7.1 Verzeichnis der Abkürzungen

β-CIT	<sup>123</sup> Iodine-2-β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropan
5,7-DHT	5,7-dihydroxytryptamin
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	Serotonin
AC-PC	Interkommisurallinie
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AEP	akustisch evozierte Potentiale
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
AVTL	Auditory verbal learning test
BA	Brodman Area
BOLD	blood oxygenation level dependent
BtmG	Betäubungsmittelgesetz
CT	Computertomographie
DA	Dopamin
deoxyHB	deoxygeniertes Hämoglobin

---

DMT	Dimethyltryptamin
DOB	2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EEG	Elektroencephalogramm
FA	flip angle
Fc	Fasciculus
FDG	2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-Glukose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	field of view
FSB	Farbstrichebenennen
FWL	Farbwörterlesen
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision
INT	Interferenzversuch
KR	korrekte Reaktionen
LCD	liquid crystal display
LEILA	Leistungsdiagnostisches Labor
LPS	Leistungsprüfsystem
LSD	Lysergsäurediäthylamid
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse

---

MBDB	N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamin
m-CPP	meta-Chlorophenylpiperazin
MDE	3,4-Methylendioxyethylamphetamin
MDMA	3,4-Methylendioxymethamphetamin
MI	Myoinositol
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
NAA	N-Acetylaspartat
Ncl	Nucleus
oxyHb	oxygeniertes Hämoglobin
pCPA	Parychlorphenylalanin
PET	Positronenemissionstomographie
rCBF	regionaler Blutfluß
REM	Rapid Eye Movement
RT	Reaktionszeiten
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SÄPT	Schweizerische Ärztesgesellschaft für Psycholytische Therapie
SAS	Supervisory Attentional System
SCL	Symptom Checklist

SPECT	Singlephotonenemissionstomographie
SPM	statistical parametric map
T <sub>2</sub> , T <sub>2</sub> <sup>*</sup>	transversale Relaxation
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echozeit
THC	Δ-9-tetrahydrocannabinol
TR	Repetitionszeit
Tr	Tractus
UNO	Vereinte Nationen
VIG	Test zum visuell figuralen Gedächtnis
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZNS	Zentralnervensystem

## 7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Hauptdiagnosen bei der Patientengruppe der SÄPT nach ICD-10 (n=121) (Nach: Gasser, 1996)

Tabelle 2. Ergebnisse einer anonymen Befragung über subjektive Akuteffekte nach MDMA-Konsum (n=100) (nach: Peroutka et al., 1988)

Tabelle 3. Ergebnisse einer anonymen Befragung über Effekte am Tag nach MDMA-Konsum (n=100) (nach: Peroutka et al., 1988)

Tabelle 4. Gebrauch anderer Substanzen bei Ecstasykonsumenten (n=3.021) (nach: Schuster et al., 1998)

Tabelle 5. Soziodemographische Daten und Cannabiskonsum in den drei Gruppen (n=28 in jeder Gruppe)

Tabelle 6. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zur phasischen Alertnessreaktion

Tabelle 7. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur phasischen Alertnessreaktion (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Tabelle 8. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Go/Nogo-Tests

Tabelle 9. Voruntersuchung: Auswertung des Go/Nogo-Tests (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Tabelle 10. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zur geteilten Aufmerksamkeit

Tabelle 11. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur geteilten Aufmerksamkeit (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Tabelle 12. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum visuellen Scanning

Tabelle 13. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum visuellen Scanning (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)

Tabelle 14. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum intermodalen Vergleich

Tabelle 15. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum intermodalen Vergleich (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA,

Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Tabelle 16. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zur kognitiven Interferenz

Tabelle 17. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur kognitiven Interferenz (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Tabelle 18. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zur kognitiven Interferenz (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Tabelle 19. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum Zahlennachsprechen

Tabelle 20. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum Zahlennachsprechen (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Tabelle 21. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT)

Tabelle 22. Voruntersuchung: Auswertung des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

Tabelle 23. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Tests zum visuellen Gedächtnis

Tabelle 24. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum visuellen Gedächtnis (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau ( $p$ ) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé:  $p=0,05$ )

- Tabelle 25. Voruntersuchung: Auswertung des LPS-4 (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)
- Tabelle 26. Voruntersuchung: Auswertung des Mosaik-Tests (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)
- Tabelle 27. Voruntersuchung: Extrahierte Variablen des Wortflüssigkeitstests
- Tabelle 28. Voruntersuchung: Auswertung des Wortflüssigkeitstests (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé: p=0,05)
- Tabelle 29. Voruntersuchung: Auswertung des Tests zum allgemeinen Wissen (Gruppenmittelwerte, F-Wert und Signifikanzniveau (p) der einfaktoriellen ANOVA, Signifikanzniveau des Kruskal-Wallis-Tests (Kp) und Ergebnisse des post-hoc-Tests (Scheffé, p=0,05)
- Tabelle 30. Korrelationskoeffizienten zwischen Ecstasykonsummerkmalen und kognitiven Parametern (n=28)
- Tabelle 31. Soziodemographische Daten der MDMA-Konsumenten und Kontrollprobanden (n=11 in jeder Gruppe)
- Tabelle 32. Konsummerkmale von Ecstasy und Amphetaminen in beiden Konsumentengruppen (n=11 in jeder Gruppe)
- Tabelle 33. Konsummerkmale von Cannabis in beiden Konsumentengruppen (n=11 in jeder Gruppe)
- Tabelle 34. Kognitive Performanz bei den Buchstabenaufgaben: Reaktionszeiten (RT) und korrekte Reaktionen (KR) (Gruppenmittelwerte und Standardabweichung, n=11 in jeder Gruppe)
- Tabelle 35. Kognitive Performanz bei den Figurenaufgaben: Reaktionszeiten (RT) und korrekte Reaktionen (KR) (Gruppenmittelwerte und Standardabweichung, n=11 in jeder Gruppe)

- Tabelle 36. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den Kontrollprobanden während der Bearbeitung der 0-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )
- Tabelle 37. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den moderaten Konsumenten während der Bearbeitung der 0-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )
- Tabelle 38. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den starken Konsumenten während der Bearbeitung der 0-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )
- Tabelle 39. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 40. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 41. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 42. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie

zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 43. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den Kontrollprobanden während der Bearbeitung der 1-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Tabelle 44. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den moderaten Konsumenten während der Bearbeitung der 1-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Tabelle 45. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den starken Konsumenten während der Bearbeitung der 1-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Tabelle 46. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 47. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 48. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei

der 1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 49. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 50. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 51. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Tabelle 52. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den Kontrollprobanden während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Tabelle 53. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den moderaten Konsumenten während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Tabelle 54. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei den starken Konsumenten während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

- Tabelle 55. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 56. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 57. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 58. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 59. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )
- Tabelle 60. Auflistung der signifikanten statistischen Kennwerte der am stärksten aktivierten Voxel (voxel p(cor), voxel T, voxel equivZ, voxel p(unc)), deren Koordinaten sowie zugehörige Clustergrößen (cluster equivk) bei der Berechnung von Differenzen bei der 2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

### 7.3 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Typische Beispiele für Ecstasytabletten (Quelle: Bundeskriminalamt Wiesbaden, <http://www.meb.uni-bonn.de/giftzentrale/xtcuebs3.html>)

Abbildung 2. Verändertes serotonerges Innervationsmuster im mit MDMA behandelten Affenhirn. Darstellung serotonerger Axone in sagittaler Schnittführung im frontalen, parietalen und primär-visuellen Kortex eines Kontrollaffen (A, D und G), eines Affen, der zwei Wochen zuvor mit MDMA behandelt wurde (B, E und H) und eines Affen, der sieben Jahre zuvor behandelt wurde (C, F und I) (aus Hatzidimitriou et al., 1999)

Abbildung 3. Darstellung des serotonergen Systems mit der Verteilung serotonerger Neurone in den Raphekernen sowie den wichtigsten aufsteigenden Bahnen. CB: Cingulum, CLi: Ncl. Raphe linearis, DR: Ncl. Raphe dorsalis, DRCT: Tr. Raphe corticalis dorsalis, F: Fornix, IC: Capsula interna, MFB: Fc. Longitudinalis telencephali medialis, MnR: Ncl. Raphe medianus, RMg: Ncl. Raphe magnus, Rob: Ncl. Raphe obscurus, RPa: Ncl. Raphe pallidus (nach Baumgarten, H. G., Grozdanovic, Z. (1997))

Abbildung 4. Das Gedächtnismodell von Atkinson und Shiffrin (1968)

Abbildung 5. Schematische Darstellung des Arbeitsgedächtnismodells nach Baddeley (1990)

Abbildung 6. Modell der phonologischen Schleife (nach Gathercole und Baddeley, 1993)

Abbildung 7. Repräsentative Aktivierungsmaxima (publizierte Koordinaten), die mit Arbeitsgedächtnisaufgaben assoziiert sind (aus Cabeza und Nyberg, 2000)

Abbildung 8. Auszug aus der Instruktion zum Go/Nogo-Test (Zimmermann und Fimm, 1993)

Abbildung 9. Beispielmatrix eines optisch-kritischen Reizes aus dem Test zur geteilten Aufmerksamkeit (Zimmermann und Fimm, 1993)

Abbildung 10. Beispielmatrix aus dem Test zum Visuellen Scanning (Zimmermann und Fimm, 1993)

Abbildung 11. Beispielmatrix für einen Reiz aus dem VIG (Hänsgen, 1989)

Abbildung 12. Beispielreihe aus dem LPS-4 (Horn, 1983)

Abbildung 13. Schematische Darstellung des BOLD-Effekts (nach King, 1999)

Abbildung 14. Aufgabensynchrone hämodynamische Veränderungen (nach Kwong, 1992)

Abbildung 15. Schematische Darstellung des Blockdesigns und eines typischen zugehörigen Signalverlaufs

Abbildung 16. Verwendete nonverbale Stimuli (nach Vanderplas und Garvin, 1959)

Abbildung 17. Kritischer Reiz in der Figuren-0-back-Bedingung

Abbildung 18. Schichtführung in der Studie

Abbildung 19. Philips ACS-NT Gyroscan (1,5 Tesla)

Abbildung 20. Schritte der Bildbearbeitung mit SPM (Friston, 1997)

Abbildung 21. Identifizierte translatorische Bewegung während einer Messung

Abbildung 22. Identifizierte rotatorische Bewegung während einer Messung

Abbildung 23. Proportionale Anpassung mit dem Template im Rahmen der Normalisierung

Abbildung 24. Glättung des ursprünglichen Datensatzes (Bild oben) durch Gaußsche Mittelwertbildung (Bild mitte) mit dem Ergebnis im Bild unten

Abbildung 25. Kortikale Aktivierungen der Kontrollprobanden während der Bearbeitung der 0-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel  $> 5$  Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 26. Kortikale Aktivierungen der moderaten Konsumenten während der Bearbeitung der 0-back- Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel  $> 5$  Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 27. Kortikale Aktivierungen der starken Konsumenten während der Bearbeitung der 0-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel  $> 5$  Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 28. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 29. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontroll-probanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 30. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 0-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 31. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 0-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 32. Kortikale Aktivierungen der Kontrollprobanden während der Bearbeitung der 1-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 33. Kortikale Aktivierungen der moderaten Konsumenten während der Bearbeitung der 1-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 34. Kortikale Aktivierungen der starken Konsumenten während der Bearbeitung der 1-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 35. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 36. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontroll-probanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 37. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 38. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontroll-probanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 39. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 40. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 1-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 41. Kortikale Aktivierungen der Kontrollprobanden während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 42. Kortikale Aktivierungen der moderaten Konsumenten während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 43. Kortikale Aktivierungen der starken Konsumenten während der Bearbeitung der 2-back-Aufgabe (t-Test (zweiseitig):  $p=0,001$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=11$ )

Abbildung 44. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 45. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 46. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: Kontrollprobanden > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 47. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > Kontrollprobanden (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 48. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: moderate Konsumenten > starke Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )

Abbildung 49. Kortikale Aktivierungsdifferenzen bei der 2-back-Aufgabe: starke Konsumenten > moderate Konsumenten (ANOVA:  $p=0,01$ ; Clusterlevel > 5 Voxel;  $n=22$ )