

Ereignisbezogene Hirnpotentiale und Computertomographie bei chronischen Alkoholikern *)

H. BEGLEITER und B. PORJESZ

(Department of Psychiatry, State University of New York, Brooklyn, New York)

M. TENNER

(Department of Radiology, State University of New York, Brooklyn, New York)

Zusammenfassung

An chronischen Alkoholikern mit und ohne Zeichen einer durch Computertomographie verifizierten kortikalen Atrophie und an Kontrollpersonen wurde die P3 Komponente des ereignisbezogenen Hirnpotentials geprüft. Bei alkoholkranken Patienten mit Zeichen einer kortikalen Atrophie manifestierten sich niedrigere P3 Amplituden als bei alkoholkranken Patienten ohne Zeichen einer kortikalen Atrophie, während Kontrollpersonen die höchsten P3 Amplituden auf Target- (Ziel-) Stimuli aufwiesen. Nur Kontrollpersonen hatten P3 Amplituden, die die unterschiedliche Bedeutung der Stimuli anzeigten. Diese Studie lieferte den Beweis, daß funktionale Hirnschädigungen bei Alkoholikern auch in Abwesenheit von sichtbaren strukturellen Abweichungen, verifiziert durch die Computertomographie, existieren. Die Defizite lassen Schädigungen subkortikaler Regionen, wie den Hippocampus, während des chronischen Alkoholabusus vermuten.

Seit der Entdeckung der Computertomographie ist es möglich strukturelle Änderungen im Gehirn alkoholkranker Patienten zu untersuchen. Neuroradiologische Berichte aus verschiedenen Laboratorien der ganzen Welt besagen, daß bei CT-Scan Untersuchungen ein hoher Prozentsatz alkoholkranker Patienten (50-70%) erweiterte kortikale Sulci und/oder erweiterte Ventrikel aufweisen (Fox et al, 1976; Carlen et al, 1978; Cala et al, 1978; Myrhed et al, 1976; Epstein et al, 1977; Ron, 1977). Die meisten Forscher berichten, daß Erweiterung kortikaler Sulci der am weitest verbreitetste CT-Befund unter den alkoholkranken Patienten darstellt. Im allgemeinen wurde dieses Resultat als Reflexion atrophischer Änderungen auf kortikalem Niveau interpretiert. Während diese kortikale Atrophie bei der Majorität der untersuchten Alkoholkranken vorkommt, ist es von großer Wichtigkeit, zu bemerken, daß eine gewichtige Anzahl von Alkoholikern keine neuroradiologischen Zeichen einer kortikalen Atrophie aufweisen.

Das Phänomen und das Gewicht struktureller Defizite, das an Alkoholkranken beobachtbar ist, wurde nicht direkt zum Ausmaß und zur Dauer des chronischen Alkoholabusus in Beziehung gesetzt. Bei einer vergleichbaren Vorgeschichte mit chronischem Alkoholabusus sind einige Individuen wesentlich empfänglicher als andere, strukturelle Änderungen im Gehirn zu entwickeln. Zur Zeit ist es nicht bekannt, ob die Abwesen-

heit struktureller Defizite im Gehirn einiger Alkoholiker auch mit der Abwesenheit funktionaler Defizite, wie sie durch das ereignisbezogene Potential (event-related potential, ERP) geschätzt werden, einhergehen. Wir berichten hier über unsere Ergebnisse, die sich auf die P3 Komponente des ERPs dreier Gruppen parallelisierter Versuchspersonen beziehen: 10 Alkoholiker mit neuroradiologischen Zeichen kortikaler Atrophie (Pos-CT); 10 Alkoholiker ohne neuroradiologische Zeichen kortikaler Atrophie (Neg-CT) und 10 Kontrollpersonen.

Die Bezeichnung P3 beschreibt die Polarität und relative Latenz eines späten positiven Komplexes, der in dem ungefähren Zeitraum zwischen 250 und 600 msec nach der Stimulusdarbietung auftritt. P3 reflektiert die Aktivierung eines neuralen Prozesses, der mit der subjektiven Evaluierung der Stimulus-Signifikanz (Donchin u. Begleiter, 1979; Donchin et al, 1978; Hillyard et al, 1978) in Zusammenhang steht. Wir wählten zwei Gruppen hospitalisierter männlicher Alkoholkranker mit dem Durchschnittsalter von 39 Jahren aus. Diese Patienten wurden aus einem großen Pool alkoholkranker Patienten selektiert, an denen eine computertomographische (CT) Registrierung (Scan) durchgeführt worden war¹⁾. Alle CT-Scans wurden an hospitalisierten alkoholkranken Patienten erhoben, die seit mindestens 6 Wochen abstinent und seit mindestens 2 Wochen medikamentenfrei waren. Die Patienten hatten durchschnittlich eine zehnjährige Alkoholanamnese (bei einem Minimum von 8 Jahren). Alkoholranke Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie in der Anamnese, mit Kopfschmerz, Anfällen, die nicht mit dem Alkoholentzug in Zusammenhang standen, und mit einem Abusus anderer psychoaktiver Drogen, wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Personen der Pos-CT Gruppe und Neg-CT Gruppe wurden sorgfältig nach Alter, Geschlecht, Bildung und nach der Geschichte des Alkoholabusus (Dauer und Ausmaß) parallelisiert. Alle Alkoholkranken entsprachen dem Research Diagnostic Criteria (Spitzer et al, 1978). Die Kontrollgruppe bestand aus männlichen mäßigen "sozialen Trinkern", die nach Alter und Bildung mit der Gruppe der Alkoholkranken parallelisiert wurden.

1) Von allen Patienten wurde ein CT-Scan (CGR Scanner) aufgenommen, bestehend aus 12 aufeinanderfolgenden 10 mm Schnitten, beginnend bei der Schädelbasis bis zum Vertex. Die Analyse der CT Daten wurde nach 2 Methoden vorgenommen, wobei der ursprüngliche Film um den Faktor 5 vergrößert wurde. Die erste Methode bestand in planimetrischen Messungen der Weiten der frontalen interhemisphärischen Fissur und der sechs weitesten Sulci aus allen CT-Scan Schnitten. Der Mittelwert über alle Weiten der Sulci betrug für die Pos-CT Gruppe 10.81 mm – der Mittelwert über alle Weiten der Sulci betrug für die Neg-CT Gruppe 5.60 (P < .01). Zusätzlich zur planimetrischen Methode verwendeten wir unabhängig von der ersten Methode das klinische Rating des Neuroradiologen (MT), welches von 0 = keine Atrophie über 2 = mäßige Atrophie bis 3 = schwere Atrophie reicht. Die Patienten, die für die Pos-CT und für die Neg-CT Gruppe ausgewählt worden waren, zeigten zwischen den beiden Methoden eine hohe Konkordanz (.92). Die Patienten der Pos-CT Gruppe hatten eine mäßige kortikale Atrophie (\bar{x} des Rating von 2.4). Die Patienten der Neg-CT Gruppe wiesen im Rating ein Mittel von 3.2 auf. Das klinische Rating durch den Neuroradiologen ergab, daß Neg-CT Scans von solchen nach Alter und Geschlecht parallelisierten Normalpersonen nicht unterscheidbar waren.

*) Titel der englischen Originalfassung: "Event-related brain potentials and computerized tomography in chronic alcoholics". Preprint. Deutsche Übersetzung: H. FRANK.

ERPs wurden am selben Tag wie die CT-Scan's in Übereinstimmung mit früher beschriebenen Methoden 1) aufgenommen. Die Stimuli bestanden aus einem Quadrat und einem Dreieck und aus unregelmäßigen geometrischen Formen deren Größe und Intensität gleichgehalten wurde. Die Versuchspersonen betätigten nur dann eine Taste, wenn der Ziel-Stimulus (entweder Quadrat oder Dreieck) geboten wurde. Wenn das Quadrat als Ziel-Stimulus definiert worden war, so war das Dreieck ein Nicht-Ziel-Stimulus und umgekehrt. Ziel-Stimulus und Nicht-Ziel-Stimulus wurde nach jedem Block von 96 Stimuli gewechselt. Insgesamt wurden 4 Blöcke verwendet, wobei jeder Block durch die Darbietung eines Tones angezeigt wurde. In jedem Block kamen Ziel-Stimulus und unbekannte Reize (unregelmäßige geometrische Figuren) selten vor (jeweils n=8), während die Nicht-Ziel-Stimuli häufig vorkamen (n=80). Jeder nichtbekannte Stimulus wurde nur ein einziges Mal geboten. Latenzen und peak-to-peak Amplituden der P3 Komponente, abgeleitet von der parietalen Elektrode (Pz), wurden bei allen Personen registriert. Wir entschieden uns dafür, die Amplitude von P3 von N2 aus (N2 - P3) zu messen, da kürzlich berichtet worden war, daß bei der Messung der P3 von der Grundlinie zur Spitze hin eine langsame Welle kontraminiert wird, die bei der baseline-Bestimmung miteinbezogen wird (R o s l e r , 1978; R u c h k i n et al, 1980). Um in jede Stimuluskategorie die gleiche Anzahl von ERPs zu erhalten, wurden die ERPs sortiert und eine Mittelung über alle nichtbekannten Reize (N), Ziel-Reize (Targets, T) und über jene Nicht-Ziel-Stimuli vorgenommen, die unmittelbar vor den Ziel-Reizen geboten wurden (preceding non-target oder PNT). So wurden für die T- und PNT-Kategorien für die selben Stimuli ERPs erhalten, wenn sie als Ziel-Reize oder als Nicht-Ziel-Reize dienten.

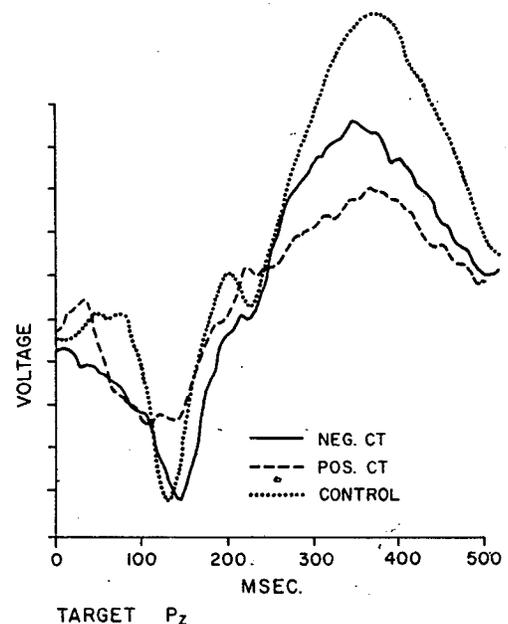
Eine Zwei-Weg-Varianzanalyse über die P3 Latenzen ergab keinerlei statistisch signifikante Differenzen zwischen den drei Personengruppen. Eine Zwei-Weg-Analyse über die P3 Amplitude (Tabelle 1) ergab eine signifikante Wechselwirkung für Stimulus X Gruppe [$F(4.82) = 257.45, P < .0001$]. Eine Ein-Weg-Varianzanalyse über die drei Personengruppen war nur für den Ziel-Stimulus signifikant [$F(2.27) = 18.35, P < .001$], wie dies in Figur 1 demonstriert wird. Eine Ein-Weg-Varianzanalyse mit wiederholten Messungen wurde für jede Gruppe über alle drei Stimuluskategorien durchgeführt. Nur die Kontrollgruppe lieferte eine signifikante Differenz über die Stimuli [$F(2.18)=84.03, P<.0001$].

1) ERPs wurden von allen Personen am selben Tag wie das CT-Scan aufgenommen. Die Personen saßen in einem schallisolierten Raum, mit dem Kopf auf einer Nackenstütze ruhend, 50 cm vom computergenerierten Display entfernt. Alle Stimuli hatten eine Blitzdauer von 20 msec. und wurden zufallsverteilt mit einem von 2 - 5 Sekunden variierenden Interstimulusintervall dargeboten. Die Elektroden waren in occipitaler (Oz), parietaler (Pz), zentraler (Cz) und frontaler (Fz) Lokalisation an der Schädeloberfläche platziert. Beide Ohren gemeinsam dienten als Referenz und das Nasion als Erde. Vertikale Augenableitungen wurden zur Ausschließung von Augenbewegungen registriert. Die ERPs wurden mit einem Grass Verstärker (Bandweite .3 - 60 Hz) verstärkt und mit einem PDP 10 Computer in 500 msec. Epochen analysiert (200 pts/sec).

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen für die drei Stimulus-Kategorien (Ziel-Reiz, vorangehende Nicht-Ziel-Reize, nichtbekannte Reize).

P3 VOLTAGE	CONTROLS			POS-CT			NEG-CT		
	T	PNT	N	T	PNT	N	T	PNT	N
MEAN	15.6	9.9	13.5	10.7	9.6	9.8	7.6	8.5	8.2
S. D.	2.06	2.64	1.78	3.29	3.83	3.84	3.38	3.78	3.06

Abb. 1: Mittleres ERP der Ziel-Reize, parietal (Pz) registriert, der Pos-CT bzw. Neg-CT Gruppe der alkoholkranken Personen. (Positive Spannung nach oben).



Unsere Ergebnisse demonstrieren nicht nur, daß die P3 Komponente der ERPs der T Stimuli, wie wir sie von alkoholkranken Patienten erhalten hatten, signifikant niedriger sind als die der Normalpersonen, sondern auch, daß die selbe ERP Komponente signifikant zwischen den beiden Gruppen alkoholkranker Personen mit und ohne neuroradiologische Verifizierung struktureller Defizite differenziert. Alkoholranke Patienten mit erweiterten kortikalen Sulci (Pos-CT) haben beträchtlich niedrigere P3 Komponenten als eine Vergleichsgruppe von Patienten ohne jegliche Evidenz kortikaler Atrophie (Neg-CT). Überdies soll darauf hingewiesen werden daß beide Gruppen von alkoholkranken Patienten ähnliche P3 Amplituden bei allen Klassen von Stimuli aufwiesen, unbeschadet ihrer unterschiedlichen Testrelevanz. Dies läßt ein Defizit einer angemessenen Modulierung oder Inhibition neuroelektrischer Aktivität als Antwort auf Ereignisse variierender Signifikanz vermuten. Während die Neg-CT Gruppe keinerlei neuroradiologische Manifestation kortikaler Atrophie zeigte, war die P3 Komponente dieser Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant vermindert. Das Auftreten elektrophysiologischer Defizite bei Abwesenheit augenscheinlicher struktureller Schädigung zeigt möglicherweise das Vorkommen neurochemischer oder subtiler morphologischer Veränderungen an, die derzeit noch nicht durch ein CT-Scan entdeckt werden können. Gegenwärtig erlaubt das Auflösungsvermögen des CT-Scan nicht die Entdeckung subtiler histopathologischer Befunde, die wahrscheinlich vorhanden sind.

Es ist interessant festzustellen, daß das zwischen den drei Gruppen von Personen am besten diskriminierende elektrophysiologische Ereignis die P3 Komponente des ERPs ist. Die am Menschen registrierte P3 Komponente des ERPs ist ein endogenes neuroelektrisches Ereignis, welches nicht modalitätsspezifisch ist. Diese Komponente tritt bei Stimuli auf, die für den Organismus relevant oder signifikant sind. Die P3 Komponente repräsentiert eine elektrophysiologische Manifestation der Orientierungsantwort (Ritter et al, 1968; Roth und Kopell, 1973; Donchin, 1979). In den letzten wenigen Jahren wurde berichtet, daß viele Neurone des Hippocampus in das Orientierungs-Reaktions-System (Vinoградова, 1970; O'Keefe und Nadel, 1978) miteinbezogen sind. Diese Neuronen, welche keine modalitätsspezifische Funktion haben, sind tatsächlich für das "Vergleichen" von Reizen verantwortlich, reagieren auf das Auftauchen von neuen oder signifikanten Stimuli und hemmen die Antwort bei der Entwicklung einer Habituation auf wiederholte Stimuli. Während die P3 Komponente des ERPs eine Manifestation der Orientierungsantwort sein mag, sind ihre neuronalen Ursprünge zur Zeit ungeklärt. Topographische Studien der Verteilung der P3 Komponente über die Schädeloberfläche besagen, daß ihre Amplitude über der parietalen Region maximal ist und

daß sie ohne jede sichtbare Hemisphärenassymetrie sich bilateral verteilt (Simson et al, 1976 u. 1977). In einer kürzlich durchgeführten Studie, die dazu diente, den neuronalen Generator der P3 am Menschen zu bestimmen (Wood et al, 1979), wurde entdeckt, daß die maximale Amplitude der P3 Komponente in subkortikaler Lokalisation registriert wird. Halgren et al (1980) untersuchten ebenfalls den neuronalen Generator der P3 Komponente des ERPs beim Menschen. Sie registrierten hohe Potentiale über Elektroden, die im menschlichen limbischen System lokalisiert waren und postulierten, daß die P3 Komponente im Hippocampus und in den Amygdalen generiert wird. Während diese Resultate nicht den Beitrag von kortikaler Seite ausschließen, betonen sie dennoch die wichtige Rolle der limbischen Strukturen bei der Generierung der P3 Komponente. Diese Studien legen nahe, daß die P3 Komponente des menschlichen ERPs primär in subkortikalen Strukturen generiert wird, wobei mit großer Wahrscheinlichkeit das limbische System miteinbezogen ist.

Die Schädigung des Hippocampus beim chronischen Alkoholkonsum wurde in neuropathologischen Studien an Mäusen und Ratten (Riley und Walker, 1978) und in elektrophysiologischen Studien an Ratten und Affen (Hunter und Walker, 1980; Begleiter et al, 1980) demonstriert. Unsere vorliegenden Daten besagen, daß beim Menschen chronischer Alkoholabusus nicht allein zu Änderungen im Neocortex führen, sondern auch elektrophysiologische Veränderungen, vermutlich hippocampale Defizite, nach sich ziehen.

Summary

The P3 component of the event-related potential was examined in alcoholics with and without signs of cortical atrophy as assessed by CT-Scan and control subjects. Alcoholic patients with signs of cortical atrophy manifested lower P3 amplitudes than alcoholic patients without signs of cortical atrophy, while control subjects had the highest P3 amplitudes to target stimuli. Only control subjects manifested P3 amplitudes indicative of the different significance of the stimuli. This study provides evidence that functional brain deficits exists in alcoholics in the absence of overt structural abnormalities as assessed by computerized tomography. These deficits may suggest the involvement of subcortical sites as the hippocampus in chronic alcohol abuse.

L I T E R A T U R - H I N W E I S E

- BEGLEITER, H., DeNOBLE, V. & PORJESZ, B.: In Biological Effects of Alcohol, H. BEGLEITER, Ed. (Plenum Press, New York, 1980), pp. 231 - 250.
- CALA, L.A., JONES, B., MASTAGLIA, F.L. & WILEY, B.: Aust. and New Zealand J. of Med. 8, 147 (1978).
- CARLEN, P.L., WORTZMAN, G., HOLGATE, R.C. WILKINSON, D.A. & RANKIN, J.G.: Science 200, 1076 (1978).
- DONCHIN, E., RITTER, W. & McCALLUM, W.: In Event-Related Brain Potentials in Man, E. CALLAWAY, P. TUETING and S.H. KOSLOW, Eds. (Academic Press, New York, 1978), p. 349.
- DONCHIN, E.: In Evoked Brain Potentials and Behavior, H. BEGLEITER, Ed. (Plenum Press, New York, 1979), pp 13 - 88.
- EPSTEIN, P.A., PISANI, V.D. & FAWCETT, J.A.: Alcoholism: Clin. and Exp. Res. 1, 61 (1977).
- FOX, J.H., RAMSEY, R.G., HUCKMAN, M.S. & PROSKE, A.E.: J. Am. Med. Assoc. 236, 365 (1976).
- HALGREN, E., SQUIRES, N.K., WILSON, C.L., ROHRBAUGH, J.W., BABB, T.L. & CRANDALL, P.H.: Science 210, 803 (1980).
- HILLYARD, S.A., PICTON, T.W. & REGAN, D.: In Event-Related Brain Potentials in Man, E. CALLAWAY, P. TUETING and S.H. KOSLOW, Eds. (Academ. Press, New York, 1978), p. 223.
- HUNTER, B.E. & WALKER, D.W.: In Biological Effects of Alcohol, H. BEGLEITER, Ed. (Plenum Press, New York, 1980), pp. 251 - 270.
- MYRHED, L., BERGMAN, H., BORG, S., HINDMARSH, T. & IDESTROM, C.M.: Hygiea Acta Soc. Med. Suecanae 85, 253 (1976).
- O'KEEFE, J. & NADEL, L.: The Hippocampus as a Cognitive Map (Oxford Univ. Press, Oxford, 1978).
- RILEY, J.N. & WALKER, D.W.: Science 201, 646 (1978).
- RITTER, W., VAUGHAN, H.G. & COSTA, L.D.: Electroenceph. clin. Neurophysiol., 25, 550 (1968).
- RON, M.A.: Psych. Med. 7, 103 (1977).
- ROSLER, F.: Biological Psychology 7, 223 (1978).
- ROTH, W.T. & KOPELL, B.S.: Perceptual and Motors Skills 36, 219 (1973).
- RUCHKIN, D.S., SUTTON, S., KIETZMAN, M.L. & SILVER, K.: Encephal. clin. Neurophysiol., 50, 35 (1980).
- SIMSON, R., VAUGHAN, H.G. & RITTER, W.: Electroenceph. clin. Neurophysiol., 40, 33 (1976).
- SIMSON, R., VAUGHAN, H.G. & RITTER, W.: Electroenceph. clin. Neurophysiol., 43, 864 (1977).
- SPITZER, R.L., ENDICOTT, J. & ROBINS, E.: Arch. Gen. Psych. 35, 773 (1978).
- VINOGRADOVA, O.S.: In The limbic system and registrations of information, in Short-Term Processes in Nervous Activity and Behavior, R. HINDE and G. KORN, Eds. (Cambridge Univ. Press, 1970), p. 223.
- WALKER, D.W., BARNES, D.E., ZORNETZER, S.F., HUNTER, B.E. & KUBANIS, P.: Science (in press).
- WOOD, C.C., ALLISON, T., GOFF, W.R., WILLIAMSON, D.D. & SPENCER, D.B.: (5th International Symposium on Electrical Potentials Related to Motivation, Motor, and Sensory Processes of the Brain, held in Ulm-Reisenburg, G.D.R., May 14 - 18, 1979).

Wir danken dem "National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism" (Grant AA 02686) für die Unterstützung dieser Arbeit. Wir danken Dr. Joel SOLOMON, Sharon SCHURTZ und Maureen MEEHAN für das Rekrutieren und Screening der Patienten, Lynda HER-SKOVITZ für ihre außerordentlich wertvolle Assistenz und Charles CHOU für das Erstellen der Computerprogramme.