

Neurophysiologische Befunde bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen

Neurophysiological findings in patients with addiction

Susanne Karch*, Simon Langgartner, Elias Wagner, Oliver Pogarell

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München, LMU München

Zusammenfassung

Abhängigkeitserkrankungen werden als komplexe Erkrankungen angesehen, zu deren Entstehung genetische Faktoren und Umwelteinflüsse sowie Interaktionen zwischen diesen Parametern beitragen. Die Beobachtung neurophysiologischer Prozesse (ereigniskorrelierte Potentiale, Oszillationen) könnte möglicherweise dabei helfen, die Entstehung der Erkrankung besser zu verstehen, zum Beispiel durch die Identifikation von Eigenschaften, die erblich sind bzw. Zustandsfaktoren (state Faktoren). Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen vor allem frontale Funktionen beeinträchtigt sind und sich Veränderungen in vergleichbaren Regionen auch bei nicht-erkrankten Angehörigen zeigten.

Die Veränderungen normalisieren sich teilweise im Therapieverlauf.

Dabei sind die neurobiologischen Veränderungen bei Patienten mit unterschiedlichen Suchterkrankungen nur teilweise vergleichbar; es handelt sich vielmehr um unterschiedliche neurokognitive Beeinträchtigungen. In vielen Bereichen fehlen aussagekräftige Untersuchungen u.a. zur Bestimmung des Einflusses der Dauer der Erkrankung, der Dauer der Abstinenz bzw. der Menge des Konsums.

Schlüsselwörter: Abhängigkeitserkrankung; EEG; evozierte Potentiale

Summary

Addiction disorders are regarded as complex disorders which are influenced by genetic and environmental factors as well as interactions between these parameters. Neurophysiological processes (event-related potentials, event-related oscillations) may contribute to the understanding of the genesis of the disease, for example, through the identification of state and trait factors.

*Korrespondierender Autor: PD Dr. Susanne Karch, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nußbaumstr. 7, 80336 München.

E-mail: susanne.karch@med.uni-muenchen.de (S. Karch).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulab.2017.06.003>

It has been demonstrated that frontal processes are especially affected, while non-affected relatives show dysfunctions in comparable brain regions. Some of these abnormalities normalise during therapy.

Neurobiological changes in patients of various addiction disorders are only partially comparable; various different neurocognitive deficits can be assumed. In many areas, studies are required analysing, for example, the influence of the duration of the disease, the duration of abstinence, and the amount of consumption.

Keywords: Addictive disorder; EEG; evoked potentials

Abhängigkeitserkrankungen werden als komplexe Erkrankungen angesehen, zu denen genetische Faktoren und Umwelteinflüsse sowie Interaktionen zwischen diesen Parametern beitragen [30]. Diese Prozesse könnten dazu beitragen, die Entstehung von Suchterkrankungen besser zu verstehen. Wichtige Aspekte dabei sind die Identifikation von Eigenschaften, welche erblich sind, mit der Erkrankung korrelieren und auch bei Personen mit einem hohen Risiko, an der entsprechenden Erkrankung zu erkranken, auftreten. Elektrophysiologische Parameter (ereigniskorrelierte Potentiale, ereigniskorrelierte Oszillationen) werden teilweise als entsprechende Eigenschaften für Abhängigkeitserkrankungen angesehen aufgrund der Nähe zur genetischen Funktionen und der Tatsache, dass sie Korrelate der Informationsverarbeitung und Kognition darstellen.

Eine Vielzahl an neurophysiologischen, neurobildgebenden und neuropsychologischen Studien mit Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit bzw. Personen mit einer erhöhten Veranlagung für Alkoholabhängigkeit hat fehlerhafte Funktionen insbesondere in frontalen Bereichen des Gehirns gezeigt [41]. Es gibt Hinweise für Auffälligkeiten sowohl bei chronischen Patienten als auch Hochrisikoangehörigen von Patienten [26,27,37,47,52].

Die Analyse von neurophysiologischen Parametern von kognitiven Prozessen scheint dabei besonders sinnvoll: Alkoholabhängigkeit ist mit einer Reihe von unterschiedlichen kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert [51] zum Beispiel mit Problemen der Verhaltenskontrolle [19]. Viele Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigen beispielsweise nach der Entgiftung anhaltende Beeinträchtigungen insbesondere in Bezug auf exekutive Funktionen (z.B. Planung von Handlungen), welche vor allem mit frontalen Regionen in Zusammenhang gebracht werden [46,48,65]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Patienten der präfrontale Cortex besonders betroffen sein könnte [7,41]. Ein wichtiger Aspekt exekutiver Funktionen ist die Fähigkeit eine Reaktion, welche im aktuellen Kontext unangemessen ist, zu hemmen.

Im Folgenden werden Befunde aus dem Bereich der ereigniskorrelierten Potentiale sowie zu Interaktionen zwischen Hirnregionen berichtet.

1. Ereigniskorrelierte Potentiale (ERPs)

Bei den ereigniskorrelierten Potentialen handelt es sich um stabile, lokalisierte Veränderungen im EEG, welche zeitlich stabil nach bestimmten kognitiven, emotionalen und/oder sensorischen Aufgaben auftreten. Die Höhe der Amplitude, die Lokalisation sowie die Latenz des ereigniskorrelierten Potentials können durch

verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Es gibt unterschiedliche Potentiale, welche entsprechend dem zeitlichen Auftreten nach der Aufgabe und der Polarität (positiv/negativ) unterschieden werden.

1.1. sensorisches Gating (P50)

Das Konzept des sensorischen Gating basiert auf der Annahme, dass bei der Verarbeitung eines bestimmten Reizes die Verarbeitung anderer Reize, welche für die Aufgabe irrelevant sind, unterdrückt wird. Diese Hemmung wird in Zusammenhang gebracht mit Acetylcholinrezeptoren sowie GABA Rezeptoren im Thalamus [39]. Bei Defiziten des sensorischen Gating kommt es zur Überflutung des Gehirns mit sinnlosen Informationen. Entsprechende Beeinträchtigungen finden sich bei einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen.

Sensorisches Gating ist von Bedeutung bei der Präsentation von redundanten, sinnlosen oder irrelevanten Reizen. Elektrophysiologisch führt dies zu einer Reduktion der Amplitude des ereigniskorrelierten Potentials P50, welche ca. 50 ms nach der Präsentation von auditiven Informationen auftritt. Die Erfassung der P50 in elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgt bei der Präsentation von zwei identischen Reizen mit sehr geringem zeitlichem Abstand [1].

Eine verminderte P50 Reduktion zeigte sich nach akutem und Langzeitkonsum von Alkohol [15], Cannabis [53], Heroin und Kokain [5] und scheint erblich zu sein [2,15]. Daneben zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten mit verschiedenen Suchterkrankungen: Patienten mit Kokainabhängigkeit zeigten eine deutlich geringere Unterdrückung der P50 im Vergleich zu Patienten mit Alkoholabhängigkeit [12]. Die verminderte P50 Reduktion zeigte sich auch nach 4 Wochen Abstinenz bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit [38]. Andere Untersuchungen zeigen jedoch eine Verbesserung der Veränderungen nach 3 Wochen Abstinenz bei Kokainabhängigkeit [6].

1.2. Mismatch Negativity (MMN)

Mismatch negativity beinhaltet vermutlich einen Mechanismus zur Erkennung von Veränderungen bei Reizen auch in Abwesenheit von Aufmerksamkeitsprozessen. Man geht davon aus, dass diese Funktion mit frontalen Hirnregionen assoziiert ist.

Elektrophysiologisch zeigt sich bei Präsentation von abweichenden auditiven Reizen in einer Serie von identischen Reizen ein negatives ereigniskorreliertes Potential nach ca. 150 ms mit einer maximalen Amplitude in frontalen Regionen [42].

Die verminderte Amplitude bzw. verlängerte Latenz der MMN bei Patienten mit Suchterkrankungen wird im Sinne einer verminderten Unterscheidungsfähigkeit interpretiert [43]. Diese zeigt sich bei akuter Alkoholintoxikation [22,23], bei Langzeit-Abhängigkeit [17,56] sowie bei Opioid-Abhängigkeit [32] und Langzeitkonsum von Cannabis [61]. Ob bzw. in wieweit es sich dabei um eine genetisch beeinflusste Komponente handelt, ist aktuell nicht sicher; die Befunde hierzu sind aktuell noch inkonsistent [59,70]. Nach Abstinenz von 6 Monaten

unterscheiden sich Amplitude und Latenz der MMN nicht zwischen Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Kontrollprobanden [13,29].

1.3. Aufmerksamkeitsprozesse und Verhaltenshemmung (P300/P3 sowie N2)

Die Prüfung von Aufmerksamkeit bzw. der Hemmung von Reaktionstendenzen steht oft in Zusammenhang mit einem positiven Potential, das ca. 300 bis 450 ms nach der Präsentation des Zielreizes auftreten kann (P300).

Die Lokalisation der P300 hängt ab von der Art der Aufgabe, welche bearbeitet werden soll: Bei der Prüfung von Aufmerksamkeitsleistungen findet sich häufig eine P300 mit parietalem Maximum.

Die Erfassung der Fähigkeit zur Hemmung von Reaktionstendenzen erfolgt zum Beispiel mit Go/NoGo Aufgaben: diese erfordert die Reaktion auf häufige Go-Reize, keine Reaktion auf selten präsentierte NoGo-Reize. Die Aufgabe steht in Zusammenhang mit einer frontalen P300 (positives Potential nach 250-300 ms) sowie einer frontal betonten N2 (negatives Potential nach ca. 200 ms) bei der NoGo Aufgabe. Die Hemmung von unangemessenen Verhaltensweisen und Fehlerverarbeitung ist wichtig für die Überwachung von Fehlern mit dem Ziel, zukünftige Fehler zu vermeiden [36,57].

Es gibt eine Vielzahl an Untersuchungen zu Veränderungen der P300 bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen. Es zeigte sich eine verminderte Amplitude und eine verlängerte Latenz insbesondere über parietalen Regionen [4,54]. Die Amplitudenminderung scheint bei Männern stärker ausgeprägt zu sein als bei Frauen [66]. Daneben zeigte sich eine verminderte frontale Verteilung bei Reaktionsaktivierung als auch -hemmung bei Patienten [18,25].

Verminderte P300 Amplituden zeigten sich auch bei Personen mit Kokainabusus [63,64] und bei Heroinabhängigkeit [50,69]. Angehörige von Patienten mit Heroinabhängigkeit zeigten geringer ausgeprägte Veränderungen als die Patienten. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine genetische Beeinflussung [62].

Die P300 Veränderungen lassen sich anscheinend durch eine Medikation beeinflussen: die Gabe von Buprenorphin führte zu einer Reduktion der P3 Auffälligkeiten nach der Entgiftung von Patienten mit Heroin- oder Kokain-Missbrauch während die Gabe von Placebo keine entsprechenden Effekte zeigte [33].

Ein Überblick über viele Studien (Metaanalyse) ergab, dass die P3 Reduktion stark mit Abhängigkeitserkrankungen assoziiert ist [11]. Der Effekt wird stark beeinflusst vom aktuellen Konsumstatus: abstinente Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen zeigten eine verminderte P300 Amplitude im Vergleich zu Konsumenten; dies spricht gegen eine spontane Regeneration der neurobiologischen Auffälligkeiten durch Entgiftung. Für eine genetische Determination spricht die Tatsache, dass die Auffälligkeiten bereits vor dem Krankheitsbeginn auftreten [4].

Diese Annahme wird von der Metaanalyse gestützt: nicht-betroffene Individuen mit einer familiären Belastung für Suchterkrankungen zeigten eine signifikant kleinere P300 Amplitude als Personen ohne familiäre Belastungen für

Substanzabhängigkeit ($d=0.28$). Da die P300 Auffälligkeiten mit Substanzabhängigkeit assoziiert sind, zustands-unabhängig sind und bei nicht-betroffenen Angehörigen von Patienten beschrieben wurden, ist die P300 Amplitudenreduktion ein sinnvoller Krankheitsindikator (bei Männern).

Bei Patienten mit Tabakabhängigkeit ist die P300 hingegen unbeeinträchtigt; die N2, welche insbesondere mit frontalen Funktionen assoziiert ist, ist hingegen vermindert [35] (Abb. 1)

Ein systematischer Überblick von Luijten et al. (2014) von Studien zu Hemmungsprozessen bei Personen mit Abhängigkeitserkrankungen ergab zudem eine bei Patienten eine verminderte N2 sowie Veränderungen bei Fehlern [36]. Es zeigten sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Störungsbildern: Patienten mit Alkoholabhängigkeit zeigten stärkere neuronale Reaktionen bei Fehlern als Patienten mit anderen Abhängigkeitserkrankungen. In Bezug auf Verhaltenssüchte gab es einige Hinweise für einen vergleichbaren Effekt, allerdings ist die Studienlage in diesem Bereich noch sehr dünn [36]. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren, dass das Review aktuelle Theorien zu Abhängigkeitserkrankungen stützt mit Auffälligkeiten bei präfrontalen Funktionen [36].

Insgesamt scheint die verminderte P300/NoGo P3 sowie N2 Amplitude mit Dysfunktionen komplexer Aufmerksamkeitsfunktionen, Gedächtnisprozesse und exekutiver Funktionen in Zusammenhang zu stehen.

1.4. Präsentation suchtspezifischer Informationen (P300/P3)

Auch die Präsentation von suchtspezifischen visuellen Reizen mit einem positiven Potential (P300) verknüpft sein. Es zeigten sich dabei erhöhte P3 Amplituden bei der Präsentation von suchtspezifischen Reizen bei verschiedenen Abhängigkeitserkrankungen [9,14,44,45]. Suchtspezifische Reize scheinen eine besondere Bedeutsamkeit zu haben.

1.5. Semantische Fähigkeiten (N400)

Die N400 wird als Indikator für semantisches Verständnis gesehen. Patienten mit chronischer Alkoholabhängigkeit bzw. bei ihren Angehörigen [24,60] und Langzeit Cannabiskonsumern [31] zeigte sich ein Defizit bei der Verarbeitung von semantischen Informationen mit einer verminderten N400 Amplitude und einer verlängerten Latenz. Bei Patienten mit Opioidabhängigkeit zeigte sich eine veränderte Latenz bei unveränderter Amplitude.

Insgesamt wird angenommen, dass diese Ergebnisse auf mehrere wichtige Faktoren der Abhängigkeitserkrankung hinweisen: 1) einem automatischen Prozess, welcher charakterisiert wird durch eine erhöhte Bedeutsamkeit alkohol-assoziierten Hinweisreize und 2) defizitäre exekutive Funktionen, welche benötigt werden würden, um die Verhaltenstendenzen zu unterbrechen/inhibieren. Daneben wird eine veränderte Verarbeitung von 3) semantischen Informationen angenommen.

Manche Autoren gehen davon aus, dass die reduzierte Balance dieser Systeme eine zentrale Rolle spielt bei der Entwicklung und

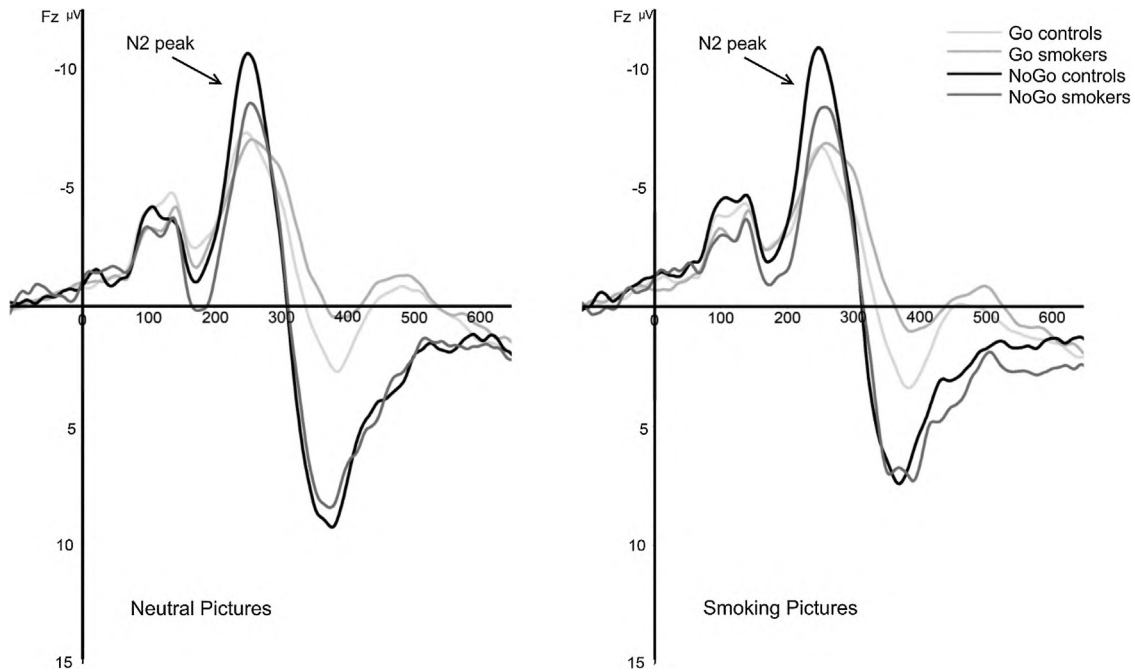


Abbildung 1. Verminderte N2 Amplitude bei Patienten mit Tabakabhängigkeit [35]
© mit freundlicher Genehmigung von PLOSone.

Aufrechterhaltung einer Abhängigkeitserkrankung [16] bzw. eines Rückfalls [58].

2. Ereigniskorrelierte Oszillationen

Eine weiterer Ansatz zur Messung von dynamischen Hirnprozessen sind ereigniskorrelierte Oszillationen. Diese ermöglichen die Untersuchung von neuronalen Netzwerken, welche sensorischen und kognitiven Ereignissen zugrunde liegen [49]. Unterschieden werden dabei Veränderungen in den Frequenzbereichen Delta (0-3,5 Hz), Theta (4-7,5 Hz), Alpha (8-12,5 Hz), Beta (13-28,5 Hz) und Gamma (> 29 Hz).

Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Hochrisiko-Verwandte zeigen oft einer erhöhte Aktivität im Beta-Frequenzbereich [55,67].

3. Einfluss von weiteren psychiatrischen Erkrankungen

Häufig konsumieren die Patienten daneben weitere Substanzen zum Beispiel Tabak oder Benzodiazepine, welche ebenfalls mit neurobiologischen Veränderungen einhergehen. Polysubstanzgebrauch ist inzwischen eher die Regel als die Ausnahme und kann zu individuellen und sozialen Problemen führen.

Unabhängig davon treten bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen häufig weitere psychiatrische Erkrankungen auf, unter anderem affektive Erkrankungen (zum Beispiel Depressionen) und Persönlichkeitsstörungen. Epidemiologische Studien zeigten zum Beispiel, dass Angst häufig mit Alkoholabhängigkeit gemeinsam auftritt [21,34]: eine komorbide Angsterkrankung wird bei 9-30% aller Patienten berichtet [40,68]. Ängste können auch zu neurobiologischen Auffälligkeiten führen [3,8].

Enoch und Kollegen (2001) gaben an, dass Patienten mit Alkoholabhängigkeit verminderte P300 Amplituden zeigen, Patienten der Diagnose einer Angsterkrankung erhöhte Amplituden [10]. Bei Patienten mit komorbider Alkoholabhängigkeit und Angsterkrankung waren die P300 Amplituden auch reduziert. Patienten mit Alkoholabhängigkeit und hoher Ängstlichkeit (trait-Angst) zeigten eine etwas höhere NoGo-P3 Amplitude im Vergleich zu Patienten mit niedriger Ängstlichkeit [28]. Dies spricht dafür, dass die NoGo-P300 Amplitude von alkoholabhängigen Patienten wenigstens teilweise durch habituelle Angst beeinflusst wird. Insgesamt sind die Ergebnisse in diesem Bereich allerdings noch inkonsistent. Hill und Kollegen (1993) konnten zeigen, dass weibliche Patienten mit Alkoholabhängigkeit eine verminderte P3 Amplitude zeigen, wenn irgendwann im Leben eine Depression auftritt [20].

4. Diskussion

Insgesamt stützen die Ergebnisse die Annahme, dass die neurobiologischen Veränderungen bei Patienten mit unterschiedlichen Suchterkrankungen nur

teilweise vergleichbar sind, und es sich vielmehr um unterschiedliche neurokognitive Beeinträchtigungen handelt.

Dabei scheint es sich beispielsweise bei Auffälligkeiten der MMN bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit um einen Zustands-Faktor (state Faktor) zu handeln, welcher nach einer Abstinenz von 6 Monaten sich wieder normalisiert hat, während hingegen die P300 und N400 eher Eigenschaften (trait Faktoren) darstellen. Vor diesem Hintergrund scheint die MMN ein interessanter Parameter zu sein um die tatsächliche Abstinenz von Patienten mit Alkoholabhängigkeit zu bewerten. Bei der P50 wird von einer teilweisen Verbesserung im Therapieverlauf ausgegangen.

Die P50 könnte ein Zustands-Marker bei Patienten mit Kokainabhängigkeit sein; nach der Abstinenz kommt es zu einer Normalisierung des Potentials. Auch hier könnte es sich um einen interessanten Parameter handeln, welcher den tatsächlichen Konsum bzw. die Abstinenz anzeigt. Daneben zeigt sich ein signifikanter Unterschied der P50 Amplitude zwischen Patienten mit Kokainabhängigkeit und Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Dies spricht für eine differentielle/spezifische Beeinträchtigung.

Bei Patienten mit Kokainabhängigkeit zeigten sich im Gegensatz zu anderen Abhängigkeitserkrankungen keine Veränderungen der semantischen Verarbeitung (N400). Allerdings ist die Datenlage in diesem Bereich noch relativ unvollständig.

Insgesamt wurden die meisten Untersuchungen zur P300 bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit durchgeführt. Für alle anderen Bereiche fehlen weitere Untersuchungen, um einen umfangreichen Überblick zu ermöglichen über den Effekt des akuten vs. Langzeitkonsums, die Möglichkeit der Normalisierung durch Abstinenz, das genetische Risiko bzw. eine positive vs. negative Familienanamnese für Suchterkrankungen. Weitere wichtige Einflussfaktoren z.B. Dauer der Erkrankung, Dauer der Abstinenz, Menge des Konsums etc.

Interessenskonflikte

Keine.

Literatur

- [1] L.E. Adler, E. Pachtman, R.D. Franks, M. Pecevich, M.C. Waldo, R. Freedman, Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 17 (1982) 639–654.
- [2] A.P. Anokhin, A.B. Vedeniapin, A.C. Heath, O. Korzyukov, N.N. Boutros, Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study, *Schizophr Res* 89 (2007) 312–319.
- [3] G.J. Asmundson, M.B. Stein, D.K. Larsen, J.R. Walker, Neurocognitive function in panic disorder and social phobia patients, *Anxiety* 1 (1994) 201–207.

- [4] H. Begleiter, B. Porjesz, B. Bihari, B. Kissin, Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism, *Science* 225 (1984) 1493–1496.
- [5] N. Boutros, D. Campbell, I. Petrakis, J. Krystal, M. Caporale, T. Kosten, Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses, *Psychiatry Res* 96 (2000) 117–126.
- [6] N.N. Boutros, D. Gooding, K. Sundaresan, S. Burroughs, C.E. Johanson, Cocaine-dependence and cocaine-induced paranoia and mid-latency auditory evoked responses and sensory gating, *Psychiatry Res* 145 (2006) 147–154.
- [7] M.H. Dao-Castellana, Y. Samson, F. Legault, J.L. Martinot, H.J. Aubin, C. Crouzel, L. Feldman, D. Barrucand, G. Rancurel, A. Feline, A. Syrota, Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings, *Psychol Med* 28 (1998) 1039–1048.
- [8] T. Deckersbach, D.D. Dougherty, S.L. Rauch, Functional imaging of mood and anxiety disorders, *J Neuroimaging* 16 (2006) 1–10.
- [9] J.P. Dunning, M.A. Parvaz, G. Hajcak, T. Maloney, N. Alia-Klein, P.A. Woicik, F. Telang, G.J. Wang, N.D. Volkow, R.Z. Goldstein, Motivated attention to cocaine and emotional cues in abstinent and current cocaine users—an ERP study, *Eur J Neurosci* 33 (2011) 1716–1723.
- [10] M.A. Enoch, K.V. White, C.R. Harris, J.W. Rohrbaugh, D. Goldman, Alcohol use disorders and anxiety disorders: relation to the P300 event-related potential, *Alcohol Clin Exp Res* 25 (2001) 1293–1300.
- [11] A.S. Euser, L.R. Arends, B.E. Evans, K. Greaves-Lord, A.C. Huizink, I.H. Franken, The P300 event-related brain potential as a neurobiological endophenotype for substance use disorders: a meta-analytic investigation, *Neurosci Biobehav Rev* 36 (2012) 572–603.
- [12] G. Fein, C. Biggins, S. MacKay, Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics, *Biol Psychiatry* 39 (1996) 955–965.
- [13] G. Fein, B. Whitlow, P. Finn, Mismatch negativity: no difference between controls and abstinent alcoholics, *Alcohol Clin Exp Res* 28 (2004) 137–142.
- [14] I.H. Franken, C.J. Stam, V.M. Hendriks, W. van den Brink, Neurophysiological evidence for abnormal cognitive processing of drug cues in heroin dependence, *Psychopharmacology (Berl)* 170 (2003) 205–212.
- [15] R. Freedman, M. Waldo, C.I. Waldo 3rd, J.R. Wilson, Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials, *Alcohol* 4 (1987) 249–253.
- [16] R.Z. Goldstein, N.D. Volkow, Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex, *Am J Psychiatry* 159 (2002) 1642–1652.
- [17] C. Grau, M.D. Polo, E. Yago, A. Gual, C. Escera, Auditory sensory memory as indicated by mismatch negativity in chronic alcoholism, *Clin Neurophysiol* 112 (2001) 728–731.
- [18] M. Hada, B. Porjesz, D.B. Chorlian, H. Begleiter, J. Polich, Auditory P3a deficits in male subjects at high risk for alcoholism, *Biol Psychiatry* 49 (2001) 726–738.
- [19] A. Heinz, A. Batra, *Neurobiologie der Alkohol- und Nikotinabhängigkeit*, Kohlhammer, 2003.
- [20] S.Y. Hill, S.R. Steinhauer, Event-related potentials in women at risk for alcoholism, *Alcohol* 10 (1993) 349–354.
- [21] T. Hintz, Psychische Komorbidität bei alkoholbezogenen Störungen, *Psychoneuro* 30 (2004) 42–48.
- [22] I.P. Jaaskelainen, A. Lehtokoski, K. Alho, T. Kujala, E. Pekkonen, J.D. Sinclair, R. Naatanen, P. Sillanaukee, Low dose of ethanol suppresses mismatch negativity of auditory event-related potentials, *Alcohol Clin Exp Res* 19 (1995) 607–610.
- [23] I.P. Jaaskelainen, E. Pekkonen, J. Hirvonen, P. Sillanaukee, R. Naatanen, Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol, *Biol Psychol* 43 (1996) 13–25.
- [24] J. Ji, B. Porjesz, H. Begleiter, Event-related potential index of semantic mnemonic dysfunction in abstinent alcoholics, *Biol Psychiatry* 45 (1999) 494–507.
- [25] C. Kamarajan, B. Porjesz, K.A. Jones, K. Choi, D.B. Chorlian, A. Padmanabhapillai, M. Rangaswamy, A.T. Stimus, H. Begleiter, Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task, *Biol Psychol* 69 (2005) 353–373.
- [26] C. Kamarajan, B. Porjesz, K.A. Jones, D.B. Chorlian, A. Padmanabhapillai, M. Rangaswamy, A.T. Stimus, H. Begleiter, Spatial-anatomical mapping of NoGo-P3 in the offspring of alcoholics:

- evidence of cognitive and neural disinhibition as a risk for alcoholism, *Clin Neurophysiol* 116 (2005) 1049–1061.
- [27] C. Kamarajan, M. Rangaswamy, Y. Tang, D.B. Chorlian, A.K. Pandey, B.N. Roopesh, N. Manz, R. Saunders, A.T. Stimus, B. Porjesz, Dysfunctional reward processing in male alcoholics: an ERP study during a gambling task, *J Psychiatr Res* 44 (2010) 576–590.
- [28] S. Karch, C. Graz, L. Jager, E. Karamatskos, A.S. Flatz, J. Lutz, B. Holtschmidt-Taschner, J. Genius, G.L. Reiser, H.J. Moller, U. Hegerl, M. Soyka, C. Mulert, Influence of anxiety on electrophysiological correlates of response inhibition capacities in alcoholism, *Clin EEG Neurosci* 38 (2007) 89–95.
- [29] N. Kathmann, M. Wagner, N. Rendtorff, R.R. Engel, Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics, *Biol Psychiatry* 37 (1995) 754–757.
- [30] K.S. Kendler, C.A. Prescott, J. Myers, M.C. Neale, The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women, *Arch Gen Psychiatry* 60 (2003) 929–937.
- [31] M. Kiang, B.K. Christensen, D.L. Streiner, C. Roy, I. Patriciu, R.B. Zipursky, Association of abnormal semantic processing with delusion-like ideation in frequent cannabis users: an electrophysiological study, *Psychopharmacology (Berl)* 225 (2013) 95–104.
- [32] R. Kivisaari, R. Lehtinen, T. Autti, V. Puuskari, O. Jokela, J. Ahveninen, P. Rapeli, S. Kahkonen, Impaired pre-attentive auditory processing in opioid dependence with and without benzodiazepine co-dependence revealed by combined magnetoencephalography and electroencephalography, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31 (2007) 1378–1386.
- [33] E.M. Kouri, S.E. Lukas, J.H. Mendelson, P300 assessment of opiate and cocaine users: effects of detoxification and buprenorphine treatment, *Biol Psychiatry* 40 (1996) 617–628.
- [34] M.G. Kushner, K.J. Sher, B.D. Beitman, The relation between alcohol problems and the anxiety disorders, *Am J Psychiatry* 147 (1990) 685–695.
- [35] M. Luijten, M. Littell, I.H. Franken, Deficits in inhibitory control in smokers during a Go/NoGo task: an investigation using event-related brain potentials, *PLoS One* 6 (2011) e18898.
- [36] M. Luijten, M.W. Machielsen, D.J. Veltman, R. Hester, L. de Haan, I.H. Franken, Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions, *J Psychiatry Neurosci* 39 (2014) 149–169.
- [37] N. Makris, M. Oscar-Berman, S.K. Jaffin, S.M. Hodge, D.N. Kennedy, V.S. Caviness, K. Marinkovic, H.C. Breiter, G.P. Gasic, G.J. Harris, Decreased volume of the brain reward system in alcoholism, *Biol Psychiatry* 64 (2008) 192–202.
- [38] J. Marco, L. Fuentemilla, C. Grau, Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics, *Neurosci Lett* 375 (2005) 174–177.
- [39] D.A. McCormick, T. Bal, Sensory gating mechanisms of the thalamus, *Curr Opin Neurobiol* 4 (1994) 550–556.
- [40] C. Meyer, H.J. Rumpf, U. Hapke, H. Dilling, U. John, [Lifetime prevalence of mental disorders in general adult population. Results of TACOS study], *Nervenarzt* 71 (2000) 535–542.
- [41] H.F. Moselhy, G. Georgiou, A. Kahn, Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature, *Alcohol Alcohol* 36 (2001) 357–368.
- [42] R. Näätänen, in: R. Näätänen (Ed.), *Attention and Brain Function*, Lawrence Erlbaum, 1992, pp. 136–200.
- [43] R. Naatanen, T. Kujala, C. Escera, T. Baldeweg, K. Kreegipuu, S. Carlson, C. Ponton, The mismatch negativity (MMN)—a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions, *Clin Neurophysiol* 123 (2012) 424–458.
- [44] K. Namkoong, E. Lee, C.H. Lee, B.O. Lee, S.K. An, Increased P3 amplitudes induced by alcohol-related pictures in patients with alcohol dependence, *Alcohol Clin Exp Res* 28 (2004) 1317–1323.
- [45] L.D. Nickerson, C. Ravichandran, L.H. Lundahl, J. Rodolico, S. Dunlap, G.H. Trksak, S.E. Lukas, Cue reactivity in cannabis-dependent adolescents, *Psychol Addict Behav* 25 (2011) 168–173.
- [46] X. Noel, J. Paternot, M. Van der Linden, R. Sferazza, M. Verhas, C. Hanak, C. Kornreich, P. Martin, J. De Mol, I. Pelc, P. Verbanck, Correlation between inhibition, working memory

- and delimited frontal area blood flow measure by ^{99m}Tc -Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients, *Alcohol Alcohol* 36 (2001) 556–563.
- [47] M. Oscar-Berman, K. Marinkovic, Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain, *Neuropsychol Rev* 17 (2007) 239–257.
- [48] M. Oscar-Berman, B. Shagrin, D.L. Evert, C. Epstein, Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol, *Alcohol Health Res World* 21 (1997) 65–75.
- [49] A.K. Pandey, C. Kamarajan, M. Rangaswamy, B. Porjesz, Event-Related Oscillations in Alcoholism Research: A Review, *J Addict Res Ther Suppl* 7 (2012).
- [50] C.C. Papageorgiou, I.A. Liappas, E.M. Ventouras, C.C. Nikolaou, E.N. Kitsonas, N.K. Uzunoglu, A.D. Rabavilas, Long-term abstinence syndrome in heroin addicts: indices of P300 alterations associated with a short memory task, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 (2004) 1109–1115.
- [51] O.A. Parsons, Neuropsychological measures and event-related potentials in alcoholics: interrelationships, long-term reliabilities, and prediction of resumption of drinking, *J Clin Psychol* 50 (1994) 37–46.
- [52] O.A. Parsons, Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 22 (1998) 954–961.
- [53] G. Patrick, F.A. Struve, Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data, *Clin Electroencephalogr* 31 (2000) 88–93.
- [54] B. Porjesz, M. Rangaswamy, C. Kamarajan, K.A. Jones, A. Padmanabhapillai, H. Begleiter, The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism, *Clin Neurophysiol* 116 (2005) 993–1018.
- [55] M. Rangaswamy, B. Porjesz, D.B. Chorlian, K. Wang, K.A. Jones, L.O. Bauer, J. Rohrbaugh, S.J. O'Connor, S. Kuperman, T. Reich, H. Begleiter, Beta power in the EEG of alcoholics, *Biol Psychiatry* 52 (2002) 831–842.
- [56] G. Realmuto, H. Begleiter, J. Odencrantz, B. Porjesz, Event-related potential evidence of dysfunction in automatic processing in abstinent alcoholics, *Biol Psychiatry* 33 (1993) 594–601.
- [57] K.R. Ridderinkhof, M. Ullsperger, E.A. Crone, S. Nieuwenhuis, The role of the medial frontal cortex in cognitive control, *Science* 306 (2004) 443–447.
- [58] T.W. Robbins, B.J. Everitt, Drug addiction: bad habits add up, *Nature* 398 (1999) 567–570.
- [59] S. Rodriguez Holguin, M. Corral, F. Cadaveira, Mismatch negativity in young children of alcoholics from high-density families, *Alcohol Clin Exp Res* 22 (1998) 1363–1368.
- [60] B.N. Roopesh, M. Rangaswamy, C. Kamarajan, D.B. Chorlian, A. Stimus, L.O. Bauer, J. Rohrbaugh, S.J. O'Connor, S. Kuperman, M. Schuckit, B. Porjesz, Priming deficiency in male subjects at risk for alcoholism: the N4 during a lexical decision task, *Alcohol Clin Exp Res* 33 (2009) 2027–2036.
- [61] P. Roser, B. Della, C. Norra, I. Uhl, M. Brune, G. Juckel, Auditory mismatch negativity deficits in long-term heavy cannabis users, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260 (2010) 491–498.
- [62] S.M. Singh, D. Basu, A. Kohli, S. Prabhakar, Auditory P300 event-related potentials and neurocognitive functions in opioid dependent men and their brothers, *Am J Addict* 18 (2009) 198–205.
- [63] E. Sokhadze, S. Singh, C. Stewart, M. Hollifield, A. El-Baz, A. Tasman, Attentional Bias to Drug- and Stress-Related Pictorial Cues in Cocaine Addiction Comorbid with PTSD, *J Neurother* 12 (2008) 205–225.
- [64] E. Sokhadze, C. Stewart, M. Hollifield, A. Tasman, Event-Related Potential Study of Executive Dysfunctions in a Speeded Reaction Task in Cocaine Addiction, *J Neurother* 12 (2008) 185–204.
- [65] E.V. Sullivan, M.J. Rosenbloom, K.O. Lim, A. Pfefferbaum, Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure, *Neuropsychology* 14 (2000) 178–188.
- [66] S. Suresh, B. Porjesz, D.B. Chorlian, K. Choi, K.A. Jones, K. Wang, A. Stimus, H. Begleiter, Auditory P3 in female alcoholics, *Alcohol Clin Exp Res* 27 (2003) 1064–1074.
- [67] G. Winterer, B. Kloppel, A. Heinz, M. Ziller, P. Dufeu, L.G. Schmidt, W.M. Herrmann, Quantitative EEG (QEEG) predicts relapse in patients with chronic alcoholism and points to a frontally pronounced cerebral disturbance, *Psychiatry Res* 78 (1998) 101–113.

- [68] H.U. Wittchen, C.A. Essau, D. von Zerssen, J.C. Krieg, M. Zaudig, Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241 (1992) 247–258.
- [69] B. Yang, S. Yang, L. Zhao, L. Yin, X. Liu, S. An, Event-related potentials in a Go/Nogo task of abnormal response inhibition in heroin addicts, *Sci China C Life Sci* 52 (2009) 780–788.
- [70] X.L. Zhang, H.L. Cohen, B. Porjesz, H. Begleiter, Mismatch negativity in subjects at high risk for alcoholism, *Alcohol Clin Exp Res* 25 (2001) 330–337.