

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

**Zur Reliabilität der Habituation  
von akustisch evozierter CNV über drei Messzeitpunkte**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
„Doktor der Medizin“  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

Franz Kraushaar, geb. am 20.07.1994 in Kyritz

Rostock, 2023

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger, MBA

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und  
Medizinische Soziologie Rostock
2. Gutachter: PD Dr. Tim Jürgens, KMG Klinikum Güstrow
3. Gutachter: PD Dr. Gudrun Gossrau, Universitäts SchmerzCentrum  
- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2024

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den folgenden Personen bedanken, ohne deren Unterstützung und Mithilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Kropp für die Betreuung dieser Arbeit. Von der Einführung in die Thematik bis zu den abschließenden Korrekturen war es stets ein konstruktiver und motivierender Austausch, der mich auf dem Weg hin zu dieser Arbeit begleitet hat.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie für die engagierte Mitarbeit insbesondere während der Datenerhebung. Frau Dr. Bianca Meyer und Herr Dr. Armin Keller haben dabei eine hervorragende Einführung in die Theorie und Messtechnik gegeben und diese Arbeit entscheidend auf den Weg gebracht. Weiterhin möchte ich mich ausdrücklich bei der Sekretärin Frau Jung bedanken, die stets um die effektive Koordinierung der Abläufe bemüht war.

Außerdem habe ich allen Probanden zu danken, die durch ihre Teilnahme an der Datenerhebung diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt möchte ich besonders Dr. Philipp Höger meinen Dank aussprechen, der während der gemeinsamen Arbeit an unseren Dissertationen auch zu einem Freund geworden ist.

Insbesondere will ich mich auch bei meinen Eltern und meinen beiden Schwestern Judith und Mareike bedanken, die ich nicht nur während dieser Arbeit stets an meiner Seite weiß.

Zuletzt bin ich meiner Freundin Elisabeth unendlich dankbar für die stetige Unterstützung und den Rückhalt sowie unserer Tochter Hanna für die durchgehende Aufmunterung und Motivation.

## **Gender-Hinweis**

Zur besseren Lesbarkeit und Übersicht werden in dieser Arbeit personenbezogene Begriffe nur in der im Deutschen üblichen männlichen Form aufgeführt, also zum Beispiel "Probanden" statt "Probandinnen und Probanden". Dies ist jedoch stets als generisches Maskulinum zu verstehen und daher keinesfalls Ausdruck einer Geschlechterdiskriminierung.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund</b>	<b>3</b>
2.1 Hirnelektrische Aktivität	3
2.1.1 Elektrophysiologie des EEG	3
2.1.2 Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale	3
2.2 CNV	4
2.2.1 Charakteristika der CNV	5
2.2.1.1 Auslösung und Entwicklung	5
2.2.1.2 Morphologie	6
2.2.1.3 Lokalisation	6
2.2.1.4 Stimulus-Kriterien	7
2.2.2 Interpretation der CNV	8
2.2.2.1 iCNV	9
2.2.2.2 tCNV	9
2.2.3 Klinische Bedeutsamkeit	10
2.3 Habituation der CNV	11
2.3.1 Ursprung kortikaler Habituation	12
2.3.2 Bedeutung kortikaler Habituation	13
2.3.3 Habituation bei Migräne	14
2.3.4 Ceiling-Theorie	15
2.4 Reliabilität der CNV	15
2.4.1 Reliabilität der Habituation	18
<b>3 Fragestellungen und Hypothesen</b>	<b>20</b>
3.1 Fragestellungen	20
3.2 Hypothesen	20
<b>4 Methoden</b>	<b>22</b>
4.1 Studiendesign	22
4.1.1 Teilnehmer	22
4.1.2 Ablauf eines MZP	23
4.1.3 CNV-Paradigma	23
4.2 EEG-Aufzeichnung	24

4.3	Bereinigung und Bearbeitung der Rohdaten	25
4.4	Berechnung der CNV-Komponenten	25
4.5	Statistische Datenanalyse	26
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
5.1	CNV-Komponenten	27
5.1.1	CNV-Komponenten im Verlauf der drei MZPs	27
5.1.2	Korrelation der CNV-Komponenten	28
5.2	Habituation	29
5.2.1	Die Blöcke 1-8 im Verlauf	29
5.2.2	Habituationskoeffizienten im Verlauf der drei MZPs	30
5.2.3	Korrelation der Habituationskoeffizienten	32
<b>6</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>34</b>
6.1	Diskussion der Ergebnisse	34
6.1.1	CNV-Komponenten im Verlauf der drei MZPs	34
6.1.2	Korrelation der CNV-Komponenten	35
6.1.3	Habituation im Verlauf der drei MZPs	36
6.1.4	Korrelation der Habituation	37
6.1.5	Zusammenfassung der Diskussion	38
6.2	Limitationen	39
6.3	Ausblick	40
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>VIII</b>
<b>8</b>	<b>Thesen</b>	<b>XV</b>
<b>Anhang</b>		<b>XVI</b>
A	Öffentliche Aushänge	XVII
B	Probandeninformation und Einverständniserklärung	XVIII
C	Fragebogen zur Befindlichkeit	XIX
<b>Selbstständigkeitserklärung</b>		<b>XXIII</b>
<b>Lebenslauf</b>		<b>XXIV</b>

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b>	27
Mittelwerte und Standardabweichungen für die iCNV, tCNV, oCNV und PINV für die drei MZPs.	
<b>Tabelle 2.</b>	28
Pearson-Korrelationskoeffizienten für die iCNV, tCNV, oCNV und PINV zwischen den MZPs.	
<b>Tabelle 3.</b>	31
Habituationkoeffizienten für die MZPs 1 bis 3.	
<b>Tabelle 4.</b>	32
Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Habituationkoeffizienten zwischen den MZPs.	

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildungen 1 und 2.</b>	29
Zusammenhang der Werte für die iCNV zwischen MZP 1 und 2 bzw. MZP 2 und 3.	
<b>Abbildung 3.</b>	30
Mittelwerte der Blöcke 1-8 im Verlauf für die drei MZPs.	
<b>Abbildung 4.</b>	31
Mittelwerte der Habitationskoeffizienten für die MZPs 1 bis 3.	
<b>Abbildungen 5-7.</b>	33
Zusammenhang der Werte für die Habitationskoeffizienten zwischen den MZPs.	

## Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evoziertes Potential
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
CNV	Contingent Negative Variation
ca.	circa
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	ereigniskorreliertes Potential
EOG	Elektrookulogramm
Hz	Hertz
iCNV	initial CNV
ICC	intraclass correlation coefficient
ISI	Interstimulusintervall
LP	langsames Potential
M	arithmetisches Mittel
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MZP	Messzeitpunkt
$\mu\text{V}$	Mikrovolt
n	Stichprobengröße
oCNV	overall CNV
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PINV	Postimperative Negative Variation
S1	Warnreiz
S2	imperativer Reiz
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
tCNV	terminal CNV
VEP	visuell evoziertes Potential

## Zusammenfassung

Die Messung der ereigniskorrelierten Hirnpotentiale stellt in der neuro- und psychophysiologischen Wissenschaft eine einmalige Methode dar, verschiedene Verarbeitungsprozesse im Gehirn zeitlich präzise untersuchen zu können. Zu diesen Potentialen gehört auch die in der vorliegenden Studie verwendete "contingent negative variation" (CNV). Dabei handelt es sich um eine unter bestimmten Bedingungen ausgelöste elektrokortikale Negativierung im EEG, die mit Aufmerksamkeit und Reaktionsvorbereitung in Verbindung gebracht wird (Birbaumer, 1999). Schon seit der erstmaligen Beschreibung der CNV ist bekannt, dass mit zunehmender zeitlicher Durchführung des erforderlichen Messablaufs die Amplituden dieses Potentials kleiner werden (Walter et al., 1964). Dies wurde in der Folge als Habituation bezeichnet und spiegelt größtenteils unbewusste Lernprozesse im Gehirn wider (McAdam, 1966). Weitere Untersuchungen ergaben einen möglichen klinischen Nutzen dieser CNV-Eigenschaft, da zum Beispiel bei Migräne-Patienten ein defizientes Habituationsverhalten festgestellt wurde (Kropp & Gerber, 1998).

Um aber die Möglichkeit eines klinischen Einsatzes der CNV und ihrer Habituation zu prüfen, ist eine genaue Kenntnis über die Zuverlässigkeit dieser Messmethodik erforderlich. Daher ist es Ziel dieser Arbeit, die CNV hinsichtlich des Gütekriteriums der Reliabilität ihrer Habituation zu analysieren.

Zu diesem Zweck wurden  $n = 19$  Probanden zu drei Messzeitpunkten (MZPs) im Abstand von jeweils einer Woche untersucht. Dabei wurde eine EEG-Aufzeichnung durchgeführt, während die Teilnehmer ein akustisches Go-NoGo-Paradigma zur Auslösung der CNV zu erfüllen hatten. Aus den so gewonnenen Daten konnten mittels standardisierter Auswertungstechnik die CNV-Komponenten oCNV, iCNV, tCNV, PINV und die Habituation jedes Probanden für jeden der drei MZPs bestimmt werden. So war es anschließend möglich, die gemittelten Werte der verschiedenen Komponenten und der Habituation zu den jeweiligen MZPs im Verlauf der Messreihe zu beurteilen. Des Weiteren wurden die Werte der genannten Parameter auf ihre Korrelation zwischen den einzelnen MZPs hin untersucht und so schließlich die Reliabilität der Habituation im Vergleich eingeordnet.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten für die CNV-Komponenten eine Abnahme der gemittelten Amplituden zu den MZPs 2 und 3, verglichen mit dem ersten MZP. Bezüglich der Korrelation waren die größten Koeffizienten durchgängig für die iCNV

zu finden und fielen dabei stets hoch aus, was einem starken linearen Zusammenhang der Messwerte entspricht. Für die oCNV und die tCNV waren zwischen aufeinanderfolgenden MZPs zumindest moderate bis hohe Korrelationskoeffizienten zu finden. Weiterhin zeigten die Messwerte von MZP 2 und 3 eine höhere Korrelation für die iCNV, tCNV und PINV als die Werte dieser Komponenten von MZP 1 und 2.

Die Analyse der Habituation ergab für die MZPs 2 und 3 positive Koeffizienten, also eine stattgefundene Habituation im Sinne von abnehmenden Amplituden im Verlauf dieser MZPs. Hingegen fiel zum ersten MZP dieser Koeffizient noch negativ aus. Hinsichtlich des statistischen Zusammenhangs der Habituationskoeffizienten war zwischen MZP 2 und 3 eine hohe Korrelation zu finden.

Die Studie macht deutlich, dass die CNV-Komponenten und das Habitationsverhalten bei Betrachtung mehrerer MZPs in ihrer Ausprägung und Stabilität einer dynamischen Entwicklung unterliegen. Dabei werden sie bei erstmaligen Messungen wohl vor allem beeinflusst durch Faktoren wie Aufregung und „Akklimatisierung“ der Probanden in der ungewohnten Untersuchungssituation, während bei späteren Messungen langfristige kortikale Habitationsprozesse einsetzen. Diese Befunde sind insbesondere bei CNV-Studien im Prä-Post-Design zu beachten und die Interpretation der Ergebnisse dahingehend zu berücksichtigen. Bei CNV-Studien mit Bestimmung der Habituation ist zusätzlich zu bemerken, dass diese Habituation möglicherweise erst im fortgeschrittenen Verlauf der Messreihe einsetzt und die notwendige hohe Reliabilität bei der Messung ebenfalls erst ab diesem späteren Zeitpunkt gegeben ist. Weitere Arbeiten zur Etablierung eines einheitlichen und effektiven Studiendesigns zur Habitationsanalyse wären wünschenswert. Insgesamt scheint die Bestimmung der Habituation im Vergleich zu den anderen CNV-Komponenten mit gleichwertiger Reliabilität möglich zu sein.

# 1 Einleitung

Bereits im Jahr 1929 wurde die Elektroenzephalographie (EEG) durch den deutschen Neurologen Hans Berger erstbeschrieben (Berger, 1929). Seitdem kann dieses Messverfahren neben dem medizinischen Einsatz in der neurologischen Diagnostik auch in der neuro- und psychophysiologischen Forschung als grundlegendes Instrument verwendet werden.

Insbesondere durch die Weiterentwicklung der Auswertungstechnik war es in der Folge sogar möglich, im EEG spezifische Potenziale als kortikale Antwort auf einzelne externe Reize sichtbar zu machen. Diese werden als ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKPs) bezeichnet und bieten die Möglichkeit, auf psychophysiologische Prozesse im Gehirn rückzuschließen (Birbaumer & Schmidt, 2010).

Einige dieser EKPs zeigen dabei nur vergleichsweise langsame elektrische Veränderungen im EEG und werden daher „langsame Potentiale“ (LPs) genannt. Mit ihnen ist auch eine Betrachtung ganzer kortikaler Verarbeitungs- und Planungsprozesse möglich, da sie das Zusammenspiel ausgeprägter neuronaler Netzwerke widerspiegeln (Rockstroh, 1982).

Zu diesen LPs gehört auch die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehende „contingent negative variation“ (CNV). Diese wird ausgelöst, indem einer Versuchsperson zwei Reize in kurzem Abstand (ca. 3 s) dargeboten werden. Dabei kündigt ein erster Reiz einen kurze Zeit später folgenden zweiten Reiz an, der eine Reaktion des Probanden erfordert. Zwischen diesen beiden Reizen ist im EEG eine elektrische Negativierung sichtbar zu machen, die sogenannte CNV, die als Zeichen von Aufmerksamkeit und Reaktionsvorbereitung zu verstehen ist (Walter et al., 1964).

Eine grundlegende Eigenschaft der CNV ist, dass mit zunehmender Durchführung des genannten Versuchsablaufs an einem Probanden die Amplituden der CNV abnehmen. Diese Abnahme wird als Habituation bezeichnet und kann mit Lernprozessen und neuroprotektiven Mechanismen, also zellschützenden metabolischen Vorgängen in Verbindung gebracht werden (Kandel et al., 1992; Wang et al., 2017). Des Weiteren besitzt die Habituation aber auch eine klinische Bedeutsamkeit. So konnte vielfach nachgewiesen werden, dass zum Beispiel Migränepatienten ein Habituationsdefizit aufweisen, bei ihnen also diese protektive Eigenschaft geringer ausgeprägt ist als bei Gesunden. Dadurch ist die CNV für

Migräne sowie andere neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen bezüglich Diagnostik und Therapie von Interesse (Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin et al., 2006; Kropp et al., 2015).

Um die Ergebnisse von dahingehend durchgeführten Studien genau einschätzen zu können und in der Folge richtig zu interpretieren ist es notwendig, die Eigenschaften der CNV hinsichtlich ihrer generellen Zuverlässigkeit bei wiederholten Messungen zu überprüfen. Nur so kann das im klinischen Bereich geforderte, exakte theoretische Verständnis über die CNV als Messmethodik erreicht werden.

Das ist auch das Ziel der vorliegenden Arbeit: Es sollen neue Erkenntnisse über die Reliabilität, also die Zuverlässigkeit der Habituation als Merkmal bei CNV-Messungen, gewonnen werden. Dabei werden ebenfalls die verschiedenen CNV-Komponenten hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs und ihrer verlässlichen Darbietung untersucht. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, zukünftig die Habituation der CNV aus den wissenschaftlichen Untersuchungen hin zu einem klinischen Einsatz in der Medizin zu überführen.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Hirnelektrische Aktivität**

Eine objektive Darstellung von Hirnfunktionen ist in der klinischen Forschung und Diagnostik von großer Bedeutung. Während bildgebende Verfahren hier zwar eine hohe örtliche Auflösung bieten, reicht deren Zeitauflösung zur Untersuchung neurophysiologischer Vorgänge oft nicht aus. Abhilfe schafft hier das Elektroenzephalogramm. Dieses erlaubt, seit der Erstbeschreibung durch den deutschen Neurologen Hans Berger 1929, eine auch zeitliche Einordnung kognitiver Verarbeitungsprozesse (Jung & Berger, 1979).

#### **2.1.1 Elektrophysiologie des EEG**

Das EEG stellt die summierte elektrische Aktivität von zahlreichen neuronalen Prozessen dar. Dass dabei eine auswertbare, rhythmische EEG-Welle entsteht, beruht auf der geordnet gleichmäßigen Oszillation vieler unterschiedlicher neuronaler Schaltkreise (Birbaumer & Schmidt, 2010).

Grundlage dieser hirnelektrischen Aktivitätsmessung ist die elektrophysiologische Dipolstruktur des Cortex, die durch senkrecht zur Hirnoberfläche ausgerichtete Pyramidenzellen bestimmt wird. Erfolgt hier apikal eine exzitatorische Erregung, wird diese als Strom entlang der Dendriten in Richtung Soma der Zelle weitergeleitet. Durch den isolierenden extrazellulären Widerstand um diese Zellen entstehen nachfolgend Feldpotentiale, deren Summenpotential mittels Elektroden gemessen werden kann (Klinke et al., 2010).

Diese Summe stellt sich als wellenförmiges EEG dar, da die unspezifischen Thalamus-Kerne zahlreiche neuronale Schaltkreise synchronisieren und so die eingangs beschriebene Rhythmizität des EEG bestimmen (Schlag et al., 1961; Steriade, 1997).

#### **2.1.2 Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale**

Die „Ereigniskorrelierten Hirnpotentiale“ (EKP) stellen eine Möglichkeit dar, mittels EEG Rückschlüsse auf spezifische neuropsychologische Prozesse zu ziehen. Dabei

werden Potenziale untersucht, die in direktem Zusammenhang mit einem auslösenden Ereignis im EEG nach einer bestimmten Zeit auftreten (Rohrbaugh et al., 1986).

Da die EKP-Amplituden wesentlich kleiner sind als die des Spontan-EEG, müssen sie mit Hilfe einer mathematischen Mittelungstechnik ausgewertet werden. Dabei werden einzelne EEG-Aufnahmen zeitsynchron analysiert, wodurch sich die zeitlich stabil auftretenden EKPs aufsummieren, während sich die zufälligen Spontan-EEG-Amplituden neutralisieren (Vincent, 1992).

Von besonderem Interesse für die Neurophysiologie sind dabei Potentiale, die frühestens 200-300 ms nach einem bestimmten Ereignis auftreten und eine vergleichsweise niedrige Frequenz aufweisen. Sie werden als „langsame Hirnpotentiale“ (low potentials, LPs) bezeichnet und stehen in Verbindung mit reizspezifischen Verarbeitungsprozessen sowie reaktionsvorbereitenden Vorgängen (Birbaumer & Schmidt, 2010).

LPs, die sich durch eine Negativierung auszeichnen, sorgen so für eine elektro-physiologische Mobilisierung bestimmter kortikaler Areale und ermöglichen damit eine simultane Entladung dieser neuronalen Netzwerke, die eine reiz-spezifische Reaktion ermöglicht (Rockstroh, 1982). Eines dieser negativen LPs ist die CNV, welche hier im Folgenden beschrieben wird.

## **2.2 CNV**

Die CNV gehört zu den langsamen Hirnpotentialen und ist durch eine elektrische Negativierung im EEG gekennzeichnet. Ihre Erstbeschreibung erfolgte durch Walter, Cooper, Aldridge, McCallum & Winter (1964). Seitdem findet die CNV Anwendung in verschiedenen Forschungsbereichen sowie zunehmend auch in klinischen Disziplinen.

Der grundlegende Versuchsaufbau zum Auslösen der CNV ist dabei immer ähnlich: Zunächst erfolgt ein Warnreiz (auch konditionierter Stimulus oder S1). Ihm folgt in einem zeitlichen Abstand, dem Interstimulusintervall (ISI), ein zweiter Reiz, der sogenannte imperative Stimulus (S2), auf den wiederum der untersuchte Proband in einer bestimmten Form, z.B. durch schnellen Tastendruck reagieren muss (Walter et al., 1964). Ein solcher Durchgang wird dann als 'Trial' bezeichnet. Aufgrund der im

Vergleich zum Spontan-EEG niedrigeren Amplitude der CNV werden daraufhin mehrere solcher Trials mit der schon beschriebenen Mittelungstechnik ausgewertet. Die CNV ist im EEG definiert als die zu beobachtende negative Gleichspannungs-Verschiebung, die zwischen den beiden Stimuli auftritt. Diese Verschiebung beträgt durchschnittlich bis zu 20  $\mu\text{V}$  und beginnt etwa 300 ms nach dem Warnreiz. Interpretiert wird dieses EEG-Phänomen im Allgemeinen als Zeichen kortikaler Aufmerksamkeit, Erwartung und Energie-Bereitstellung (Birbaumer, 1999; Kropp et al., 2001).

## **2.2.1 Charakteristika der CNV**

Seit ihrer Entdeckung wurden einige kennzeichnende Eigenschaften der CNV gefunden und ihre Merkmale analysiert. Daher sind die Auslösung und Entwicklung, die Morphologie sowie auch die Lokalisation bereits vielfach untersucht und beschrieben worden.

### **2.2.1.1 Auslösung und Entwicklung**

Die Voraussetzungen für das Auslösen einer CNV im EEG sind bereits von Walter et al. (1964) experimentell untersucht worden. In ihrer ersten Versuchsreihe analysierten sie das EEG-Verhalten, sollte entweder nur S1, nur S2, die Kombination von beiden oder aber ein kompletter Trial aus S1, S2 sowie der Reaktion des Probanden dargeboten sein. Nur im letzten Fall ist dabei eine vollständige CNV zu beobachten (Walter et al., 1964).

In einer anderen Versuchsreihe wurde später beschrieben, dass sich bei fortlaufender Darbietung von kompletten Trials die CNV bezüglich ihrer Amplitude zunächst ansteigend entwickelt, bis sie nach etwa 30 Trials ihre maximale Ausprägung erreicht. Nach diesem Maximum erfolgt eine kontinuierliche Abnahme, bis die CNV nach ca. 60 Trials kaum noch erkennbar ist (Cohen, 1969).

Weitere Versuche zeigen, dass zur Messung der CNV das beschriebene Paradigma konstant beibehalten werden muss. Sollte einer der Reize während der Versuchsreihe ausgesetzt werden, erfolgt ebenso eine Abnahme der CNV-Amplitude, die allerdings nach Wiederaufnahme des vorherigen Ablaufes wiederhergestellt werden kann. Ebenso für eine Abschwächung sorgen Versuche, bei denen nur eine bestimmte Anzahl an vollständigen Trials dargeboten wird, während bei den anderen Durchläufen der Warnreiz unbeantwortet bleibt (Walter et al., 1964).

Diese Erkenntnisse zeigen, dass ein konstanter Ablauf der Versuchsanordnung zum vollständigen Auslösen einer CNV obligat ist. Da die Habituation der CNV von besonderer Bedeutung ist und diese Eigenschaft auch einen zentralen Teil der vorliegenden Arbeit darstellt, wird dieser Aspekt im Folgenden gesondert erläutert.

### **2.2.1.2 Morphologie**

Wenn der Ablauf wie beschrieben durchgeführt wird, tritt die CNV in der Regel morphologisch immer ähnlich in Erscheinung. Der Anstieg der Amplitude beginnt etwa 300 ms nach dem Warnreiz (Cohen, 1969). Die Steilheit des Anstiegs sowie der folgende Verlauf der CNV sind teilweise unterschiedlich und hängen größtenteils vom gewählten ISI ab (Tecce, 1972).

Die maximalen Werte für die Amplitude der CNV liegen in den Studien zwischen 10 und 50  $\mu\text{V}$  und im Durchschnitt bei bis zu 20  $\mu\text{V}$  (McAdam et al., 1969). Eine Abnahme der CNV folgt der Darbietung des imperativen Stimulus nach ca. 120 ms.

Neurophysiologisch von großer Bedeutung ist die Unterscheidung verschiedener zeitlicher Komponenten der CNV. Diese ist ein gemittelt Potential vor allem einer frühen und einer späten Komponente, die aus verschiedenen Hirnregionen entspringen und Ursache der jeweiligen Amplituden-Maxima in der gemittelten CNV sind (Birbaumer et al., 1990). Die Bedeutung und Interpretation sowohl der frühen Komponente (iCNV) als auch der späten Komponente (tCNV) werden nachfolgend beschrieben.

### **2.2.1.3 Lokalisation**

Um den kortikalen Ursprung der CNV näher zu bestimmen, wurde zusätzlich zur EEG auch die mit besserer Ortsauflösung gekennzeichnete Magnetenzephalographie (MEG) genutzt. Während, wie bereits erläutert, bei der EEG die Summenpotentiale erregter Neuronen gemessen werden, detektiert die MEG die dabei entstehenden Magnetfelder. Zwar unterscheiden sich diese beiden Methoden bezüglich der Genese der von ihnen gemessenen hirnelektrischen Aktivität, jedoch sind die Überschneidungen groß genug, um Aussagen über Lokalisationen treffen zu können (Basile et al., 1994).

Auch hier ist es sinnvoll, die verschiedenen Komponenten der CNV separat zu betrachten. Die frühe Komponente hat ihren Ursprung im „präfrontalen Cortex“, dem Funktionen in der Handlungsplanung und Problemlösung zugeschrieben werden

(Klinke et al., 2010). Bei genaueren Untersuchungen konnten noch innerhalb dieser Region für verschiedene Stimuli spezielle Verarbeitungsorte lokalisiert werden (Tarkka & Basile, 1998).

Die späte Komponente (tCNV) hingegen entspringt der Region im Gehirn, die die spezifische Reaktion des Probanden vorbereitet. Die häufig verwendete motorische Reaktion einer Hand zum Beispiel hat dementsprechend die größte Amplitude der späten Komponente über dem primär-motorischen Cortex der kontralateralen Seite zur Folge (Birbaumer & Schmidt, 2010).

#### **2.2.1.4 Stimulus-Kriterien**

Wie eingangs beschrieben hat sich gezeigt, dass das Auslösen und die Morphologie der CNV von den Eigenschaften des gewählten Paradigmas abhängen.

Bezüglich des Warnreizes wird beobachtet, dass sowohl seine physikalischen als auch inhaltlichen Eigenschaften die CNV beeinflussen. Eine größere CNV-Amplitude wird bei akustisch im Vergleich zu visuell dargebotenen Reizen ermittelt, sowie höhere negative Amplituden bei lauten und länger andauernden Tönen gefunden. Ebenso von großer Bedeutung ist die Aussagekraft von S1. Am größten ist die ausgelöste CNV, wenn S1 volle Information über S2 und die damit verbundene Reaktion des Probanden enthält (Gaillard, 1978).

Hinsichtlich des imperativen Reizes ergibt sich keine derartige Beeinflussung durch physikalische Eigenschaften. Hier wird nur die eingangs beschriebene Abhängigkeit der CNV von der Auftretenswahrscheinlichkeit und des Auslassens von S2 beobachtet (Walter et al., 1964).

Von großem Stellenwert für die spätere Interpretation der CNV ist ihr Bezug zur Reaktion des Probanden nach der Darbietung von S2. Es zeigt sich, dass die CNV-Amplitude wesentlich höher ausfällt, sollte der Proband instruiert sein, aktiv und schnell eine Reaktion, zum Beispiel einen Knopfdruck oder Ähnliches, auf den imperativen Reiz hin zu erbringen (Irwin et al., 1966). Ebenfalls erhöht ein operanter Zusammenhang der Reaktion des Probanden zu S2 die Amplitude, wenn also beispielsweise der Knopfdruck die Darbietung des imperativen Reizes beendet (Peters et al., 1970).

Auch die Wahl des richtigen Interstimulus-Intervalls ist für die Detektion der CNV und ihrer Komponenten entscheidend. Sollte das ISI zu kurz gewählt sein, kann die volle Entwicklung der CNV unterdrückt werden, was für Intervalle bis 500 ms beobachtet

wird (Tecce, 1972). Mit längeren ISIs nimmt die CNV jedoch tendenziell ab, bei Werten über 10 s können sogar mehrere CNVs dargestellt werden (Loveless, 1973). Zur korrekten Differenzierung der iCNV und der tCNV sind somit ISIs von über 2 s notwendig (Kropp et al., 2000).

### **2.2.2 Interpretation der CNV**

Seit ihrer Beschreibung im Jahr 1964 wurde versucht, die CNV bezüglich ihres Aussagegehalts zu untersuchen, um daraus einen möglichen klinischen oder wissenschaftlichen Nutzen zu gewinnen. Die Verbindung zwischen Neurophysiologie und Psychophysiologie war dabei meist Mittelpunkt der Interpretationsansätze.

Solche Zusammenhänge sind jedoch nur schwer direkt nachweisbar, da psychische Prozesse hinsichtlich ihrer neurophysiologischen Vorgänge noch zu unergründet sind, als dass sie mit Verfahren wie der CNV vollständig beschrieben werden könnten (Rösler, 1991). Geschildert werden soll zunächst die Analyse der CNV als Gesamt-Phänomen, dann die ihrer einzelnen Komponenten.

Die Interpretation der gesamten CNV gründet sich dabei auf die verschiedenen Beobachtungen bezüglich ihrer Morphologie und Entwicklung. Walter et al. (1964) assoziierten die CNV zunächst als Zeichen einer Erwartungshaltung. Hinweise dafür ergaben sich für sie aus der Beobachtung, dass mit sinkender Auftretenswahrscheinlichkeit des imperativen Stimulus und somit auch niedrigerer Erwartung des Probanden ihm gegenüber, auch die CNV kleiner wurde.

Weitere Hypothesen folgten, die die CNV als Parameter für Antrieb und Motivation betrachteten. Versuche zeigen, dass die CNV-Amplitude direkt abhängig von der individuellen Reaktionsbereitschaft und Intensität der Reaktion des Probanden gegenüber S2 ist (Tecce, 1972).

Ebenso wurde später ein Zusammenhang zwischen der CNV und der individuellen Aufmerksamkeit sowie dem Erregungsniveau des Untersuchten gefunden. Dabei wird nach Ablenkung des Probanden durch den Untersucher oder durch einen visuellen Distraktor (z.B. Video) während der Darbietung des Paradigmas eine Abnahme der CNV-Amplituden ersichtlich. Ebenfalls kann eine solche Abnahme bei Darbietung komplexer Bilder als Warnreiz beobachtet werden, was die Autoren als Ablenkung durch den Warnreiz selbst interpretieren. Höhere Amplituden hingegen treten auf, wenn die Probanden angeben, sich besonders auf die Ausführung der Trials zu konzentrieren (McCallum & Walter, 1968).

Einen großen Erkenntnisgewinn bezüglich der Interpretation liefert die Betrachtung der einzelnen Komponenten. Durch den Zusammenhang zwischen Lokalisation der jeweiligen Komponente und der vorrangigen Funktion der betreffenden Hirnregion sind weitere Aussagen zur Interpretation möglich.

### **2.2.2.1 iCNV**

Bezüglich der Interpretation der initial CNV (iCNV), also der frühen Komponente, gibt es zwei grundlegende Beobachtungen, die Rückschlüsse auf ihren Informationsgehalt erlauben.

Die erste wichtige Eigenschaft ist die schon angesprochene Lokalisation. So kann gezeigt werden, dass die über frontalen Hirnregionen gemessene iCNV sowohl früher einsetzt, als auch eine größere Amplitude aufweist als bei anderen Messpunkten (Birbaumer, 2010; Rohrbaugh et al., 1984). Insbesondere die große Aktivität über dem präfrontalen Kortex gibt Anlass zur Annahme, dass die iCNV mit Prozessen der Informationsverarbeitung sowie der reizspezifischen Handlungsplanung assoziiert ist (Basile et al., 1997; Pochon, 2001).

Eine zweite Beobachtung ist die Präsenz der iCNV, auch wenn auf S1 kein imperativer Stimulus folgt. Somit scheint die iCNV vor allem in Bezug zum Warnreiz zu stehen, was ihren Charakter als Zeichen einer Orientierungsreaktion unterstreicht (Loveless & Sanford, 1975). Auch die Beschreibung der CNV als Kennzeichen einer Erwartungshaltung sollte somit vorwiegend für die initiale CNV-Komponente gelten (Birbaumer, 1990).

### **2.2.2.2 tCNV**

Für die tCNV, also die späte Komponente betreffend, ergeben sich im Vergleich zur iCNV andere Einflussfaktoren.

Während die iCNV vorrangig mit S1 verknüpft wird, finden sich bei der tCNV vor allem Verbindungen zu S2. So kann gezeigt werden, dass die tCNV-Amplitude reduziert ist, sollte der imperative Stimulus über mehrere Trials hinweg ausbleiben (Peters et al., 1976). Ein weiterer Zusammenhang ergibt sich zwischen der tCNV und der Reaktion des Probanden auf S2. Soll eine möglichst schnelle Reaktion erfolgen, sind signifikant höhere Amplituden zu beobachten (Loveless, 1973). Es kann sogar eine Korrelation zwischen der gemessenen Reaktionszeit und der Höhe der tCNV nachgewiesen werden (Rebert & Tecce, 1973).

Zusammengefasst kann somit die tCNV als Zeichen der direkten Reaktionsvorbereitung interpretiert werden. Bestätigt wird dies auch hier wieder durch die ermittelte Lokalisation. Dabei ist die größte Amplitude und der schnellste Eintritt der tCNV jeweils über der Hirnregion zu messen, in der der imperative Reiz verarbeitet wird und die spezifische Reaktion des Probanden ihren Ursprung hat (Lutzenberger et al., 1985).

### **2.2.3 Klinische Bedeutsamkeit**

Während die CNV-Messung und ihre Amplituden-Darstellung zunächst vorrangig von wissenschaftlichem Interesse war, wurde später ihre Bedeutung auch für verschiedene klinische Disziplinen immer größer. Einige Bereiche mit jeweils beispielhaften Erkrankungen sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

Bereits früh fiel auf, dass die CNV-Reaktion bei Patienten mit traumatischen Hirnschädigungen verändert ist. In einer Studie von 1973 wurden dafür 84 neurochirurgische Patienten mittels CNV-Messung untersucht. An den Orten der Hirnschädigungen war dabei eine deutliche Abnahme der CNV-Amplitude zu vernehmen (McCallum & Cummins, 1973). Diese Ergebnisse wurden vielfach bestätigt und die Möglichkeit beschrieben, mit Hilfe der CNV Aussagen über die Behandlungsprognose der Patienten zu treffen sowie spezifische Rehabilitationsmaßnahmen zu planen (Müller et al., 2015).

Ein Fachbereich, der insgesamt noch viel Forschungsbedarf hinsichtlich Pathogenese und Therapie aufweist, sind die neurodegenerativen Erkrankungen. Ein Beispiel ist die durch das dementielle Syndrom gekennzeichnete Alzheimer-Krankheit. Bei CNV-Untersuchungen an Betroffenen können die kognitiven Einschränkungen bezüglich Lernverhalten und Aufmerksamkeit bestätigt werden. Des Weiteren ist auch hier eine erniedrigte CNV-Amplitude zu finden (Tecce et al., 1983). Da ähnliche Ergebnisse bereits in frühen Stadien dieser Erkrankung auftreten, wird die CNV als mögliches Instrument zur frühzeitigen Demenz-Detektion genannt (Zappoli et al., 1991). Ähnliche Beobachtungen und Schlussfolgerungen werden bei der ebenso neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung gemacht (Oishi et al., 1995). Ein klinisches Fach, in dem objektive Untersuchungsmethoden oft fehlen und somit von großem Interesse sind, ist die Psychiatrie. Bei der Schizophrenie kann ebenfalls eine als pathologisch beschriebene erniedrigte CNV-Amplitude gemessen werden. Da

dies jedoch nur über präfrontalen Hirnarealen detektiert wird, bestätigt es die Annahme von pathologischen Prozessen in diesem Bereich (Kirenskaya et al., 2011). Wie im nachfolgenden Punkt noch ergänzend beschrieben wird, sind auch bei von depressiven Erkrankungen betroffenen Patienten spezifische Veränderungen in den CNV-Aufnahmen zu finden. Dabei ist es gelungen, einen Zusammenhang zwischen der Intensitäts-Abhängigkeit der EKPs und der jeweiligen serotoninerger Neurotransmission herzustellen (Hegerl et al., 2001). Somit besteht auch die Möglichkeit, Erkrankte objektiv zu identifizieren und spezifische Therapien zu planen (Hegerl & Juckel, 2000).

Ebenso wurden bei den vergleichsweise häufigen neurologischen Erkrankungen der Multiplen Sklerose und der Migräne CNV-Messungen durchgeführt, um ein größeres Verständnis für die Entstehung und neue Therapieansätze abzuleiten.

Bezüglich der Multiplen Sklerose finden sich sowohl verminderte CNV-Amplituden als auch kleinere Flächen unter der Kurve (AUC) der CNV im EEG. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Befunden herkömmlicher Testverfahren, was die CNV als möglichen Marker für das Fortschreiten der Krankheit qualifiziert (Uysal et al., 2014). Bereits bei Kropp et al. (1993) oder bei Schoenen et al. (1995) wurde beobachtet, dass spezifische Veränderungen bei CNV-Aufnahmen von Migräne-Patienten zu finden sind. Kennzeichnend sind die insgesamt höheren Amplituden sowie das verminderte Habitationsverhalten im Vergleich zu Gesunden (Kropp et al., 2015; Meyer et al., 2016; Siniatchkin et al., 2000). Die möglichen neurophysiologischen Zusammenhänge werden später in einem eigenen Punkt eingehender erläutert.

Der Einsatz der CNV bei Migräne ist ein Beispiel dafür, wie mit Hilfe zahlreicher Studien und der Grundlagenforschung ein wissenschaftlich fundierter Gebrauch der CNV in klinischen Bereichen möglich und sinnvoll ist.

### **2.3 Habituation der CNV**

Schon bei ihrer Erstbeschreibung durch Walter et al. (1964) wurde die CNV hinsichtlich ihrer Habituation untersucht. In ihrer Arbeit stellten die Autoren fest, dass mit zunehmender Anzahl an Trials die Amplituden der ausgelösten CNVs immer kleiner wurden, bis sie nach 60 Trials kaum noch vorhanden waren. Bestätigt wurde dies unter anderem durch Timsit-Berthier (1984), der besonders für die iCNV eine

Amplituden-Reduktion mit steigender Anzahl an Wiederholungen nachwies und dies mit automatisierten Lernprozessen in Verbindung brachte.

Das Beobachten einer Habituation ist dabei abhängig vom Versuchsaufbau. Insbesondere der Wahl des Warnstimulus kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu, da dieser zum Auslösen von Habituationsverhalten zwingend Informationen über den imperativen Stimulus enthalten muss. Untersucht wurde dies ausführlich von Rose et al. (2001). Sie wählten ein Paradigma, bei dem S1 zwar die vollständige Information über S2 enthielt, diese aber während des Versuches erst selbstständig von den Probanden erkannt werden musste. Eine Habituation ist erst dann erkennbar, wenn die Probanden das System verstanden haben. Studien zur Untersuchung dieser CNV-Eigenschaft müssen dies bei der Wahl ihres Warnreizes also zwingend berücksichtigen (Pauletti et al., 2014; Van Boxtel et al., 1993).

Des Weiteren ist eine genaue Festlegung des imperativen Stimulus sowie der mit ihm verbundenen Reaktion des Probanden unerlässlich. Sollte der Proband diesbezüglich vorab keine ausreichenden Informationen erhalten, ist ein Habituationsverhalten ebenso nicht auslösbar, wie Studien belegen, bei denen der Zeitpunkt von S2 von den Probanden geschätzt werden sollte (McAdam, 1966; Macar & Vidal, 2004).

Diese Erkenntnisse zu den erforderlichen Reiz-Modalitäten der CNV für Habituationsprozesse wurden unter anderem von Rose et al. (2001) in Einklang zu Theorien gebracht, die die Stimulus-Spezifität automatisierter Lernprozesse beschreiben (Logan, 1988).

### **2.3.1 Ursprung kortikaler Habituation**

Habituationsprozesse sind nicht nur bei der CNV zu beobachten, sondern sie sind insgesamt ein kortikales Phänomen (Lukas & Siegel, 1977; Zanini et al., 2016; Zuckerman et al., 1974). Aufgrund der zentralen Bedeutung für bestimmte Lernprozesse sowie der neuroprotektiven Eigenschaften waren jene Inhalt zahlreicher Theorien und Studien (Schoenen, 1996).

Wie nachfolgend noch beschrieben wird, ist das kortikale Aktivitätsniveau die entscheidende Grundlage für das Habituationsverhalten. Es wird daher angenommen, dass sich der Ursprung der Habituation bei den sich im Hirnstamm befindlichen Raphe-Kernen befindet (Aghajanian & Vandermaelen, 1986). Diese Kerngruppe ist lokalisiert in der medianen Zone des Hirnstammes und wird zur *Formatio reticularis* gezählt (Schünke et al., 2012). Eine zentrale Funktion ist ihre

Serotonin-vermittelte Modulation der Reagibilität kortikaler Strukturen (Aghajanian & Vandermaelen, 1982). Diese wird ermöglicht durch eine weitreichende Innervation der Lamina IV der Großhirnrinde, in der vor allem thalamokortikale Afferenzen enden (Foote & Morrison, 1987). Durch diese Stellung im somatosensorischen System ist es ihnen möglich, das Niveau der Aktivität und Erregung im Organismus mit zu koordinieren (Jacobs & Azmitia, 1992).

Einen praktischen Nachweis für den Zusammenhang von kortikaler Informationsverarbeitung und Serotonin lieferten Hegerl & Juckel (1993). Sie zeigten, dass EKPs eine höhere Intensitätsabhängigkeit aufweisen, wenn eine niedrige zentrale serotonerge Neurotransmission vorliegt, wodurch also die kortikale Aktivität in größerem Maße gesteigert werden kann. In einer weiteren Arbeit konnten sie zeigen, dass mittels EKPs Rückschlüsse auf die serotonerge Aktivität depressiver Patienten gezogen werden können (Hegerl & Juckel, 2000). Auch ein klinisch besseres Ansprechen auf Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) als Antidepressiva bei Patienten mit hoher Intensitätsabhängigkeit und somit niedriger serotonerger Neurotransmission unterstützt diese Ergebnisse (Hegerl et al., 2001).

### **2.3.2 Bedeutung kortikaler Habituation**

Neuronale Habituationsprozesse wurden erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts von den beiden Physiologen Ivan Pavlov und Charles S. Sherrington beschrieben. Ihnen fiel bei ihren Untersuchungen die Abnahme von bestimmten Reflexantworten bei wiederholter Reizdarbietung als Anzeichen einer Gewöhnung auf (Sherrington, 1906; Pavlov, 1927). Folgend kam dieser Habituation eine große Bedeutung als einfachste Form des impliziten Lernens zu (Kandel et al., 1992).

Von ebenso hoher Relevanz ist die Funktion von Habituationsprozessen als neuroprotektiver Mechanismus im menschlichen Gehirn. Welche kortikalen metabolischen Vorgänge nach wiederholter Darbietung eines bestimmten Reizes auftreten, wurde vielfach mittels MRT- und PET-Verfahren untersucht. Meist wurde dabei eine visuelle Stimulation mittels Stroboskop-Reizen dargeboten, um dann mit Hilfe bildgebender Verfahren die metabolischen Reaktionen im primär visuellen Cortex zu beobachten (Phelps et al., 1981). Typisches Ergebnis ist ein Anstieg der intrakortikalen Lactat-Konzentration als Anzeichen erhöhter neuronaler Aktivität in diesen Bereichen (Prichard et al., 1991). Die Interaktion von Habituation und Lactat wurde mittels VEPs nachgewiesen, die eine erhöhte Habituation bei niedrigen Lactat-

Spiegeln ergibt (Sappey-Marinier et al., 1992). Diese Ergebnisse postulieren erstmals, dass kortikale Habituation als Schutzmechanismus vor neuronaler Überstimulation fungiert.

Aktuelle Studien unterstützen diese Theorie, indem sie sowohl eine Korrelation zwischen kortikalen Lactat-Spiegeln und der Einschränkung kognitiver Fähigkeiten nachweisen (Wang et al., 2017) als auch den induzierten Zelltod im primär auditorischen Cortex nach akustischer Überstimulation beschreiben (Frohlich et al., 2017). Als zellphysiologische Ursache dieses Zelltodes wird die nach Reizüberflutung auftretende Exzitotoxizität bei Nervenzellen aufgeführt (Coordes et al., 2012). Durch kortikale Habituation sollen also derartige potenziell neurotoxische Verschiebungen im zellulären Metabolismus des Gehirns vermieden werden.

### **2.3.3 Habituation bei Migräne**

Eine besondere klinische Bedeutung kommt der Untersuchung der fehlenden Habituation der CNV bei Migräne-Patienten zu.

Der genaue Pathomechanismus dieser Erkrankung ist bis heute nicht vollständig geklärt. Eine multifaktorielle Genese neurologischer, physiologischer und psychologischer Prozesse wird aber in der Entstehung vermutet (Burstein et al., 2015). Um diese kortikalen Dysfunktionen zu verstehen, wurden als diagnostisches Mittel auch ERPs vielfach verwendet.

Erstmals wurde hierzu bei Böcker et al. (1990) beschrieben, dass ein sonst typisches Abnehmen der gemittelten CNV-Amplituden über die einzelnen Blöcke hinweg bei Migräne-Patienten nicht zu finden ist. Fortan wurde diese mangelnde Habituation vielfach beschrieben und als sicheres migräne-spezifisches CNV-Zeichen angesehen (Evers et al., 1997; Judit et al., 2000; Kropp et al., 2015; Siniatchkin et al., 2000).

Eine weitere die CNV betreffende Beobachtung ist, dass bei Patienten mit Migräne größere gemittelte Amplituden über die Messung hinweg aufgenommen werden (Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin et al., 2006). Bei differenzierten Untersuchungen der CNV-Aufnahmen fällt jedoch auf, dass diese Amplituden-Erhöhung nur die insgesamt gemittelten Durchgänge betrifft, während die Amplituden der jeweils ersten Blöcke teilweise sogar erniedrigt sind.

Als Erklärung für diese CNV-Eigenschaft in Kombination mit der Pathophysiologie der Migräne wird die im folgenden Punkt erläuterte „Ceiling-Theorie“ herangezogen.

### **2.3.4 Ceiling-Theorie**

Die sogenannte Ceiling-Theorie bietet eine zusammenfassende Erklärung für die im vorherigen Punkt beschriebenen Beobachtungen bezüglich der Habituation. Danach besteht bei jeder EKP-Aufnahme ein bestimmtes kortikales Erregungsniveau, auch Präaktivierungslevel genannt, aus dem heraus die Amplituden der CNV entstehen. Sollte dieses Präaktivierungslevel erniedrigt sein, wie bei kortikal hyperreagiblen Migräne-Patienten vermutet, weisen folglich die ersten CNV-Amplituden vergleichsweise kleine Werte auf (Schoenen, 1996). Ähnliches wurde auch bei besonders emotional reagierenden Probanden nachgewiesen (Knott & Irwin, 1973). Zusätzlich zum grundlegenden Präaktivierungslevel besteht für einen bestimmten Reiz ein spezifisches physiologisches Maximum der kortikalen Reaktion ('Ceiling'), dem sich die gemessenen Werte zunächst annähern, bis nach dem Erreichen dieses Maximums die Werte durch Einsetzen der Habituation wieder absinken. Da bei Migräne die Ausgangswerte erniedrigt sind (low pre-activation), dauert es länger bis die Habituation einsetzt, wodurch die insgesamt gemittelten Amplituden also größer erscheinen.

Diese Beobachtung wurde erstmals durch den Neurologen Joseph Wilder beschrieben, der in seinem "Gesetz der initialen Werte" erklärt, dass und wie die Reaktion eines Organismus von seinem reiz-spezifischen Standpunkt abhängt (Wilder, 1967).

## **2.4 Reliabilität der CNV**

Die Reliabilität der CNV stellt bezüglich der Einschätzung von Studienergebnissen, die dieses EKP verwenden, insbesondere solcher im Prä-Post-Design, eine essenzielle Größe dar. Seit ihrer Erstbeschreibung durch Walter et al. (1964) gebrauchten zahlreiche Publikationen CNV-Aufnahmen, viele davon auch im Prä-Post-Design, bei denen also die CNV als stabiles elektrophysiologisches Merkmal vorausgesetzt wurde. Gestützt wird diese Annahme dabei allerdings bis heute nur durch wenige Studien, deren Thema speziell die Untersuchung der Reliabilität der CNV war.

Erste Ergebnisse hierzu kamen von Roth et al. (1975). Sie untersuchten 20 männliche Probanden zwei Mal im Abstand von sieben Tagen. Sie verwendeten dabei ein Go-Trial-Paradigma, bei dem pro Tag drei Durchgänge mit je 70 Trials durchgeführt

wurden. Warnreiz war ein vor den Probanden aufleuchtender Stern, dem mit einem Interstimulusintervall von 1 s ein 70 dB lauter Ton als imperativer Reiz folgte. Ausgewertet wurden die CNV-Amplituden 600 ms, 800 ms und 1000 ms nach S1. Ergebnis war insgesamt ein Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = .68$ . Die Autoren folgerten, dass die CNV bei der Erfassung von Zustandsvariablen eine höhere Reliabilität aufweist als diesbezügliche psychologische Tests (Roth et al., 1975). Zu erwähnen ist jedoch, dass diese Messung innerhalb einer Studie zur Beeinflussung der EKPs durch Alkohol und Marihuana stattfand, deren Einfluss auf die Reliabilität nicht abgegrenzt wurde.

Im selben Jahr veröffentlichten Griesel & Bartel (1975) eine Studie, in der 24 Probanden, ebenfalls im Abstand von sieben Tagen, untersucht wurden. Einer aufleuchtenden Lampe als S1 folgte ein akustischer Stimulus als S2. Zwar wurden die einzelnen Komponenten der CNV nicht differenziert, jedoch ergab sich für die oCNV ein Korrelationskoeffizient von  $r = .80$  zwischen den beiden MZPs. Folglich schrieben sie der CNV eine hohe zeitliche Stabilität zu. Aufgrund großer interindividueller Unterschiede bei ihren Messungen legten sie abschließend nahe, dass bei der Durchführung von CNV-Messungen, zur Sicherstellung dieser hohen Reliabilität, eine große Sorgfalt bei der Auswertung geboten sei (Griesel & Bartel, 1975).

In einer weiteren Untersuchung von Abraham et al. (1980) wurden 19 gesunde Medizinstudenten in einem Abstand von zwei bis drei Monaten getestet. Genutzt wurde ein Go-Trial-Paradigma, bei dem einem 1000 Hz Ton als S1 mit einem ISI von 1 s schnell aufeinander folgende Lichtblitze als S2 folgten. Es ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient für die CNV-Amplitude von  $r = .57$  und für die PINV von  $r = .79$ . Auch sie erkannten die CNV als zeitlich stabil an und räumten sogar die Möglichkeit ein, Standardwerte zu etablieren, um die CNV als diagnostisches Werkzeug bei psychiatrischen Erkrankungen nutzen zu können (Abraham et al., 1980).

Ebenso 1980 publizierten Timsit-Berthier, Geronio & Rousseau (1980) eine Arbeit, in der neun Probanden an drei MZPs in einem Abstand von jeweils einer Woche untersucht wurden. Auch sie nutzten wieder ein Go-Trial-Paradigma mit Blöcken von je 100 Stimuluspaaren. Als Warnreiz verwendeten sie einen 50 ms langen Ton, dem in einem ISI von 1.5 s ein zweiter Ton als S2 folgte, der von den Probanden durch Knopfdruck zu beenden war. Als Korrelationskoeffizienten erhielten sie für die CNV-Amplitude einen Wert von  $r = .56$ . Des Weiteren beobachteten sie starke Schwankungen der Amplituden zwischen den Durchgängen, die sie durch

„Akklimatisierung“ erklärten, und einen Abfall innerhalb der einzelnen Blöcke, den sie als „Habituation“ beschrieben (Timsit-Berthier et al., 1980).

Kropp et al. (2000) verwendeten in ihrer Studie zur Reliabilität dann erstmals ein Go-NoGo-Paradigma und untersuchten 27 gesunde Freiwillige im Abstand von zehn Tagen. Die Blöcke bestanden aus 32 Trials, bei denen S1 ein Ton von 200 Hz für die acht NoGo-Trials bzw. 250 - 2000 Hz für die 32 Go-Trials war. Nach einem ISI von 3 s folgte mit einer Frequenz von 2500 Hz der S2, der maximal 1.5 s lang ertönte, von den Probanden aber bereits vorher durch Knopfdruck beendet werden sollte. Ausgewertet wurden ebenfalls erstmalig sowohl die Gesamt-CNV als auch die einzelnen Komponenten. Die iCNV wurde bestimmt als gemittelte Amplitude eines 200 ms langen Intervalls, das sich um die maximale CNV-Amplitude im Bereich 550 – 750 ms nach S1 befand. Die tCNV wurde definiert als maximale Amplitude in den 200 ms vor S2. Der größte Pearson-Korrelationskoeffizient ergab sich dabei für die iCNV mit einem Wert von  $r = .855$ , während er für die oCNV  $r = .675$  und für die tCNV  $r = .631$  betrug. Auch hier wurde abschließend die klinische Relevanz der CNV, insbesondere für Migräne-Patienten, diskutiert und die Möglichkeit zum Einsatz bei der Kontrolle kortikaler Selbstregulation genannt (Kropp et al., 2000).

Eine weitere Arbeit zu diesem Thema stammt von Taylor et al. (2016). Sie untersuchten die Test-Retest-Reliabilität visuell evozierter CNV bei 32 Erwachsenen im Vergleich zu 58 Kindern. Sie gebrauchten dazu ebenfalls einen Go-NoGo-Aufbau und untersuchten in einem Abstand von ein bis zwei Wochen. Als Warnreiz verwendeten sie für die Go-Durchgänge einen aufleuchtenden grünen Kreis, für die NoGo-Versuche einen roten. Es folgte in einem Abstand von 1750 ms ein auf dem Bildschirm aufleuchtendes rotes Auto als imperativer Reiz, das die Probanden per Knopfdruck wegeklicken sollten. Auch sie erhielten die höchsten Reliabilitäten für die iCNV, allerdings lagen ihre Werte dabei deutlich unter denen bisheriger Studien. Der Pearson-Korrelationskoeffizient für die iCNV war für Kinder  $r = .53$ , für Erwachsene  $r = .58$ . Noch deutlicher war der Unterschied bezüglich der oCNV, deren Korrelationskoeffizient für Kinder  $r = .34$ , für Erwachsene sogar nur  $r = .05$  betrug. Diese Werte standen im Kontrast zu den hohen Reliabilitäten früherer Messungen und veranlassten die Autoren eine vorsichtiger Interpretation visuell evozierter CNV anzuregen. Des Weiteren wurde die unterschiedliche kortikale Verarbeitung visuell und akustisch evozierter Potentiale diskutiert, die zu niedrigeren Werten bei der vorliegenden Studie geführt haben könnte (Taylor et al., 2016).

### 2.4.1 Reliabilität der Habituation

Bezüglich der klinischen Relevanz hat sich in vielen Studien gezeigt, dass insbesondere bei Migräne-Patienten nicht nur die Amplitude der CNV oder eine ihrer Komponenten relevant ist, sondern vor allem dem Habitationsverhalten eine entscheidende Rolle zukommt (Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin et al., 2000; Siniatchkin et al., 2006). Da in diesem Bereich die Studien zur Verlaufskontrolle oder zur Überprüfung von Interventionsmaßnahmen besonders oft ein Prä-Post-Design aufweisen, hat die Kenntnis der Reliabilität der Habituation eine große Bedeutung. Umso erstaunlicher ist daher, dass bislang nur in zwei Studien die Habituation diesbezüglich untersucht wurde.

Die erste Arbeit hierzu stammt von Rauschel et al. (2016). Sie untersuchten mittels visuell evozierter CNV 41 Migräne-Patienten und 40 Kontrollprobanden. Diese wurden eingeteilt in jeweils zwei Gruppen, bei denen der Abstand der beiden MZPs entweder 15 Minuten oder zwei bis drei Wochen betrug. Die CNV wurde mit einem schachbrettartigen Muster ausgelöst, das sich auf einem Bildschirm vor dem Probanden befand und eine Umkehrfrequenz von 3 Hz aufwies. Es wurden pro MZP sechs Blöcke mit je 75 Trials aufgenommen. Die Habituation wurde mittels linearer Regression der CNV-Amplituden der einzelnen Blöcke bestimmt und als zweiter Habitations-Parameter das Verhältnis der Amplitude von Block 6 zu Block 1 als "block ratio" ermittelt. Bei einem Messabstand von 15 Minuten ergab sich ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient von  $ICC = .21$  für die 15 Kontrollprobanden sowie von  $ICC = .30$  für die 15 Migräne-Patienten. Fand der Retest nach zwei bis drei Wochen statt, betrugen die Korrelationen  $ICC = .07$  für die 24 Kontrollprobanden sowie  $ICC = .59$  für die Migräne-Patienten. Zwar konnte auch in dieser Arbeit das mangelhafte Habitationsverhalten von Migräne-Patienten bestätigt werden, jedoch ergaben sich für die im Zentrum der Studie stehende Reliabilität nur äußerst geringe Koeffizienten. Folglich konnte hier also keine hohe zeitliche Stabilität der Habituation festgestellt werden, die einen reliablen Vergleich von Werten verschiedener MZPs einer Person erlauben würde (Rauschel et al., 2016).

Zu einem gänzlich anderen Ergebnis kamen Ambrosini et al. (2017). Innerhalb ihrer Studie untersuchten auch sie die Test-Retest-Reliabilität der Habituation visuell evozierter CNV bei neun Migräne-Patienten und zwölf Kontrollprobanden. Der Versuchsaufbau zur Erfassung der VEPs entsprach nahezu dem der Arbeit von

Rauschel et al. (2016), lediglich der Abstand der beiden MZPs lag hier bei durchschnittlich 60 Tagen. Im Gegensatz zu den dortigen, sehr niedrigen Korrelationskoeffizienten erhielten sie jedoch einen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von  $ICC = .819$ . Die große Differenz der Koeffizienten erklärten sie sowohl durch die sehr unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen den MZPs als auch durch die stringenteren Auswahlkriterien der Migräne-Patienten in ihrer Studie (Ambrosini et al., 2017).

Die Sichtung und Auswertung bisheriger Studien zu dieser Thematik ergibt in der Zusammenschau ein sehr uneinheitliches Bild. Bezüglich der Reliabilität der CNV und ihrer einzelnen Komponenten lässt sich feststellen, dass die Korrelationskoeffizienten von niedrigen (Taylor et al., 2016) über moderate (Abraham et al., 1980; Timsit-Berthier, Geroni & Rousseau, 1980) bis hin zu hohen Korrelationen (Griesel & Bartel, 1975; Kropp et al., 2000) reichen. Zudem wird eine zusammenfassende Einschätzung durch große Unterschiede hinsichtlich Design und Auswertung der einzelnen Arbeiten erschwert.

Obwohl die beiden vorliegenden Arbeiten zur Reliabilität der Habituation in ihrem Versuchsaufbau sehr ähnlich sind, besteht eine große Differenz zwischen ihren Ergebnissen (Ambrosini et al., 2017; Rauschel et al., 2016). Weitere Studien sind allein deswegen zur genaueren Einschätzung indiziert. Hinzu kommt, dass bislang nur VEPs zur Analyse der Habituation genutzt wurden, welche sich in ihrer zeitlichen Stabilität und ihren Komponenten bekanntermaßen von AEPs unterscheiden (Aunon & Cantor, 1977; Luck & Kappenman, 2013). Des Weiteren gibt es bislang keine Studien, die das Habitationsverhalten und deren Reliabilität über mehr als zwei MZPs hinweg betrachten.

## **3 Fragestellungen und Hypothesen**

### **3.1 Fragestellungen**

Aus dem zuvor dargelegten theoretischen Hintergrund ergeben sich die nachfolgenden Fragestellungen. Ziel ist es, mit Hilfe dieser Arbeit die Reliabilität der Habituation bei CNV-Messungen genauer beschreiben zu können. Dafür wurde eine Gruppe von gesunden Probanden zu drei Messzeitpunkten mittels EEG und einem CNV-Paradigma untersucht und die Daten hinsichtlich der Habituation analysiert. Um die Ergebnisse zur Habituation einordnen zu können, wurden zusätzlich die weiteren CNV-Komponenten bezüglich Reliabilität und Verlauf zu den drei MZPs beschrieben. Im Mittelpunkt der Studie stehen die folgenden Fragen:

- Verändern sich die einzelnen CNV-Komponenten in ihrer Ausprägung im Verlauf der Studie zu den drei MZPs?
- Wie hoch korrelieren die Werte der CNV-Komponenten zwischen den MZPs und welches ist der stabilste Parameter?
- Unterscheidet sich das Habitationsverhalten der Probanden abhängig vom MZP?
- Stehen die Habitationskoeffizienten der Probanden zwischen den MZPs in einem korrelativen Zusammenhang?
- Wo ist im Vergleich zu den anderen CNV-Komponenten gegebenenfalls die Höhe der Korrelation der Habitationskoeffizienten einzuordnen?

### **3.2 Hypothesen**

#### *1. CNV-Komponenten im Verlauf der drei MZPs*

Es wird erwartet, dass die gemittelten Amplituden sämtlicher CNV-Komponenten über die drei MZPs hinweg weniger negativ ausfallen, ihr Betrag also abnimmt. Weiterhin wird die Abnahme vom ersten zum zweiten MZP größer ausfallen als vom zweiten zum dritten.

## *2. Korrelation der CNV-Komponenten*

Es wird erwartet, dass die Werte für die verschiedenen CNV-Komponenten zwischen den MZPs moderat bis hoch miteinander korrelieren. Des Weiteren wird die höchste Korrelation für die Werte der iCNV vermutet.

## *3. Habitationsverhalten zu den drei MZPs*

Es wird erwartet, dass sich bei den Probanden zu allen MZPs eine Habituation, also eine Abnahme des Betrages der Amplituden während der Messung einstellt. Diese Abnahme wird bei den späteren MZPs geringer ausfallen als bei dem ersten MZP.

## *4. Korrelation der Habitationskoeffizienten*

Aufgrund der zuvor genannten, sehr unterschiedlichen Ergebnisse von Studien, die diesbezüglich zum Vergleich geeignet sind, können Korrelationen von niedrig bis hoch erwartet werden.

## *5. Einordnung der Reliabilität der Habitationskoeffizienten*

Es wird erwartet, dass die Korrelation der Habitationskoeffizienten im Vergleich zu den anderen CNV-Parametern geringer ausfällt.

## 4 Methoden

### 4.1 Studiendesign

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die CNV bezüglich der Reliabilität des Habitationsverhaltens in einer Prä-Post-Studie zu untersuchen. Um die zeitliche Stabilität dieses elektrophysiologischen Merkmals zu prüfen, wurde bei einer Gruppe von 19 gesunden Probanden an drei verschiedenen MZPs im Abstand von je einer Woche die CNV mittels EEG-Aufnahmen gemessen. Anschließend wurden die Habitationskoeffizienten der drei Messungen auf ihre Korrelation hin untersucht, um die stabile Reproduzierbarkeit dieses CNV-Merkmals zu bestimmen.

Obwohl gerade im Hinblick auf die elektroenzephalographische Untersuchung von Migräne-Patienten die Zuverlässigkeit der Messung der Habituation eine Voraussetzung für die Nutzung dieses Merkmals für klinische und wissenschaftliche Zwecke wäre, gibt es dazu bislang kaum Studienergebnisse. Lediglich bei Rauschel et al. (2016) und Ambrosini et al. (2017) wurde das Habitationsverhalten dahingehend untersucht. Die beiden mit VEPs arbeitenden Studien kamen allerdings mit Korrelationskoeffizienten von  $ICC = .21$  bzw.  $ICC = .07$  (Rauschel et al., 2016) und  $ICC = .819$  (Ambrosini et al., 2017) zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Die hier vorliegende Arbeit soll zum einen eine weitere Orientierung zur Habitations-Reliabilität liefern sowie bislang noch nicht untersuchte Werte für die Verwendung von AEPs statt VEPs erbringen. Des Weiteren soll der Verlauf der Habituation durch Verwendung eines dritten MZP genauer bestimmt werden.

Ein entsprechender Antrag wurde vor Beginn der Studie von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet.

#### 4.1.1 Teilnehmer

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt  $n = 19$  gesunde Probanden im Alter von 15 bis 80 Jahren teil ( $M = 34.8$ ,  $SD = 19$ , Spannweite = 65 Jahre), davon 13 weiblich und 6 männlich.

Die Rekrutierung erfolgte vorwiegend über Flyer und Aushänge in Arztpraxen und Einkaufspassagen, aber auch aus dem persönlichen Umfeld der Studienleiter sowie

durch mündliche Weiterempfehlungen. Als zusätzlicher Anreiz zur Teilnahme wurde jeweils ein Büchergutschein im Wert von 15 € nach der Untersuchung abgegeben. Die erste Kontaktaufnahme erfolgte dann entweder per E-Mail oder Telefongespräch, wo zunächst der ungefähre Studienablauf mit voraussichtlichem Zeitaufwand erklärt sowie nach psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen und einer dahingehenden Medikation gefragt wurde. Bei weiter bestehendem Interesse und Verneinung der genannten Erkrankungen wurde ein Termin für den ersten MZP vereinbart.

#### **4.1.2 Ablauf eines MZP**

Zunächst wurde am ersten MZP die Einverständniserklärung des Probanden eingeholt, beziehungsweise bei minderjährigen Teilnehmern zusätzlich die der Eltern. Es folgte die Einführung in den hier noch genauer beschriebenen Untersuchungsablauf mit anschließender Durchführung der CNV-Messung.

Nachfolgend wurde den Probanden der Fragebogen zur aktuellen Befindlichkeit ausgehändigt sowie der BDI-II-Depressionsfragebogen ausgefüllt. Am Ende der ersten Messung wurde zusätzlich ein ungefähr 30-minütiger Intelligenztest durchgeführt, der in der vorliegenden Arbeit aber keine Berücksichtigung findet und anderweitig ausgewertet wurde.

In dieser Form fanden auch die beiden folgenden MZPs im Abstand von je einer Woche und zur möglichst gleichen Tageszeit statt. Am Ende des dritten MZP wurde dann letztlich der Büchergutschein ausgehändigt.

#### **4.1.3 CNV-Paradigma**

Der prinzipielle Versuchsaufbau einer CNV-Messung mit Erklärung der verschiedenen Stimuli und deren Zusammenhang als Trial wurde bereits im Kapitel 2.2 erläutert. Dort findet sich ebenso eine Beschreibung der CNV als Teil des EEG sowie deren Auswertung und Interpretation. Im Folgenden soll daher das speziell in dieser Studie verwendete Paradigma dargelegt werden.

Zur Anwendung kam dabei ein akustisches Go-NoGo-Paradigma, bestehend aus 32 Go- und 8 NoGo-Durchgängen. Der Ablauf der Go- und NoGo-Trials wurde durch das Programm „E-Prime v2.0“ gesteuert.

Die Go-Durchgänge liefen dabei immer folgendermaßen ab: Zunächst erfolgte die Präsentation des konditionierten Stimulus (S1), ein Ton mit 1000 Hz und einer Dauer von 100 ms. Ihm folgte mit einem Interstimulusintervall von 3 s der imperative Stimulus (S2) mit 2500 Hz und von max. 2500 ms Dauer, der von den Probanden schnellstmöglich per Knopfdruck zu beenden war.

Diese Serie von Go-Trials wurde während einer Messung immer wieder und in zufälliger Abfolge von den 8 NoGo-Trials unterbrochen. Dabei wurde ein dritter Ton (200 Hz, 100 ms) präsentiert, der von den Probanden keinerlei Reaktion verlangte. Zwischen den einzelnen Trials lag jeweils zwischen sechs bis zehn Sekunden Zeit. Dieses hier beschriebene Paradigma war dabei zu allen drei MZPs identisch.

## **4.2 EEG-Aufzeichnung**

Die hirnelektrische Aktivität wurde während einer Messung mit dem Brain Vision Recorder (Version 1.20) der Firma Brain Products aufgezeichnet.

Die Ableitung erfolgte mit Hilfe von Silber-/Silberchlorid-Ringelektroden dreikanalig von der Position Cz gegen verbundene Mastoide, gemäß dem gängigen 10-20-System (Jasper, 1958). Mittels zweier verschiedener Elektrodenpasten sowie der Entfettung der jeweiligen Hautstellen vor dem Anbringen der Elektroden mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel wurde eine ausreichende Leitfähigkeit mit einem Übergangswiderstand von  $R < 10 \text{ k}\Omega$  sichergestellt.

Da Augenbewegungen und Lidschlag eine häufige Artefaktquelle bei CNV-Messungen darstellen, wurde zusätzlich ein Elektrookulogramm unterhalb des linken Auges abgeleitet, um später bei der Datenaufbereitung derartige Artefakte entfernen zu können. Des Weiteren waren die Probanden angehalten, während der Messung möglichst wenig zu blinzeln und durchweg eine Markierung an der Wand vor ihnen zu fixieren.

Um auf ähnliche Weise auch Artefakte zu verringern, die auf Muskelbewegungen zurückzuführen sind, wurden die Probanden instruiert, eine möglichst bequeme Position auf dem vorgesehenen Sitzplatz einzunehmen. Ebenso fand diesbezüglich die Messung in einem ruhigen Raum statt und unter möglichst geringem Einfluss äußerer Reize.

Um Spannungsschwankungen, die nicht auf einen kortikalen Ursprung zurückzuführen sind, herauszufiltern, wurden Hoch- und Tiefpassfilter von 0.03 Hz und 35 Hz verwendet. Die Abtastfrequenz während der Messung betrug 100 Hz pro Kanal.

### **4.3 Bereinigung und Bearbeitung der Rohdaten**

Zur Auswertung der aufgezeichneten EEG-Daten wurde zuvor das Programm Brain Vision Analyzer (Version 1.05) der Firma Brain Products zur Bearbeitung der Rohdaten genutzt. Diese Rohdaten wurden zunächst mit einem Hochpassfilter von 0.03 Hz und einem Tiefpassfilter von 35 Hz zur Beseitigung von Artefakten überarbeitet. Um Störsignale vom Stromnetz oder elektronischen Geräten zu entfernen, wurde außerdem ein 50 Hz Bandsperrfilter verwendet.

Augenartefakte wurden durch die Software automatisch entfernt. Dabei wurden diese durch einen Algorithmus zunächst markiert und in der Folge beseitigt. Zur Korrektur von physikalischen Artefakten wurde ein semiautomatisches Verfahren verwendet, in dem das EEG dahingehend visuell durchsucht und bereinigt wurde.

Anschließend wurde das bereits korrigierte EEG in Segmente unterteilt, die an der Darbietung der jeweiligen Stimuli der 32 Go-Durchgänge ausgerichtet waren. Jedes Segment begann dabei 1000 ms vor S1 und endet wiederum 2000 ms nach S2.

Für jedes dieser Segmente wurde folgend die Grundlinie korrigiert. Dabei wurde der gemittelte Amplitudenwert der letzten 1000 ms vor S1 als Bezugspunkt (0  $\mu$ V) der anderen Amplitudenwerte dieses Durchgangs genutzt.

Abschließend wurden sämtliche Segmente nochmals manuell auf bislang noch nicht entfernte Artefakte hin inspiziert und bereinigt sowie für die anschließende Berechnung der CNV-Komponenten gemittelt.

### **4.4 Berechnung der CNV-Komponenten**

Aus den in genannter Art und Weise gewonnenen Datensätzen wurden die einzelnen CNV-Komponenten wie folgt bestimmt. Als oCNV wird die gemittelte Gesamtamplitude zwischen S1 und S2 bezeichnet und dementsprechend berechnet. Zur Ermittlung der iCNV (frühe Komponente) wurde zunächst die maximale Amplitude im Intervall von 550 bis 750 ms nach S1 identifiziert. Anschließend wurde der Bereich zwischen 100 ms vor und 100 ms nach diesem Maximum gemittelt und so als individuell errechnete iCNV verwendet (Böcker et al., 1990). Die Bestimmung der

tCNV (späte Komponente) erfolgte durch Mittelung der Amplitude im Intervall der letzten 200 ms vor S2.

Zuletzt erfolgte die Berechnung der Habituation. Hierfür wurden die zuvor ermittelten Werte der iCNV verwendet. Zunächst wurden dabei die 32 iCNV-Werte einer Messung in acht Blöcke zu jeweils vier Durchgängen unterteilt und die vier Werte eines Blocks gemittelt, sodass folgend die acht Block-Werte als Messverlauf betrachtet werden konnten. Als Habituationskoeffizient wurde der Anstieg der Regressionsgeraden nach  $y=ax+b$  definiert, die mittels Regressionsanalyse für den Verlauf der acht Blöcke errechnet wurde. Folglich ist ein positiver Habituationskoeffizient „a“ als stattgefundene Habituation zu interpretieren, ein negativer als fehlende. Der Wert „b“ ist der jeweilige y-Null-Durchgang.

#### **4.5 Statistische Datenanalyse**

Im Folgenden soll auf die statistische Auswertung der gewonnenen Daten eingegangen werden. Es wurde hierfür das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 22) verwendet. Die statistische Signifikanz wurde mit  $p < .05$  festgelegt.

Um zu testen, ob die Mittelwerte der einzelnen CNV-Komponenten oder der Habituationskoeffizienten zu den drei MZPs voneinander verschieden sind, wurden *t*-Tests für abhängige Stichproben durchgeführt. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte zweiseitig. Die Voraussetzung der Intervallskalierung ist sowohl für die Komponenten als auch die Koeffizienten erfüllt. Die ebenso notwendige Normalverteilung wurde jeweils mittels Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen.

Um für die CNV-Komponenten und Habituationskoeffizienten den Zusammenhang der Werte zu analysieren, der zwischen den einzelnen MZPs besteht, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte zweiseitig. Sowohl der lineare Zusammenhang als auch die Intervallskalierung sind als Voraussetzungen für die genannten Variablen gegeben. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde auch hier der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 CNV-Komponenten

#### 5.1.1 CNV-Komponenten im Verlauf der drei MZPs

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung der einzelnen CNV-Komponenten zu den drei MZPs aufgezeigt. Zur Ermittlung von Unterschieden bezüglich der Mittelwerte der jeweiligen Komponenten wurden *t*-Tests für abhängige Stichproben angewendet. Die Prüfung der Signifikanz von Mittelwertsunterschieden erfolgte zweiseitig. Tabelle 1 gibt die dazugehörigen Daten wieder.

**Tabelle 1**

Mittelwerte und Standardabweichungen (in  $\mu\text{V}$ ) für die iCNV, tCNV, oCNV und PINV für die drei MZPs. Rechts die *t*-Werte zu den MZPs und die jeweilige Signifikanz (Wert in Klammern).

Variable	<i>t</i> 1	<i>t</i> 2	<i>t</i> 3	<i>t</i> 1/2	<i>t</i> 2/3	<i>t</i> 1/3
<b>iCNV</b>	-6.58 (6.0)	-5.58 (5.7)	-6.00 (6.2)	-0.932 (.364)	0.464 (.649)	-0.530 (.604)
<b>tCNV</b>	-6.94 (4.3)	-4.81 (4.8)	-5.62 (5.8)	-1.725 (.102)	0.708 (.488)	-1.021 (.321)
<b>oCNV</b>	-5.24 (3.0)	-3.18 (3.5)	-3.77 (3.0)	-2.800 (<.05)	0.734 (.472)	-1.701 (.106)
<b>PINV</b>	-2.72 (4.7)	-0.19 (4.9)	0.50 (4.2)	-1.878 (.077)	-0.383 (.706)	-2.734 (<.05)

Hinsichtlich der iCNV und der tCNV ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Mittelwerte über die drei MZPs.

Bei der oCNV hingegen ist von der ersten zur zweiten Messung eine statistisch signifikante Abnahme der gemittelten Amplituden zu vernehmen. Die Untersuchung der PINV ergab beim Vergleich der ersten und der dritten Messung einen signifikanten Abfall der Amplitude, mit einem bei MZP 3 sogar positiven gemittelten Wert ( $M= 0.50 \mu\text{V}$ ,  $SD= 4.2$ ).

Des Weiteren wird bei Betrachtung des Verlaufs von iCNV, tCNV und oCNV deutlich, dass bei diesen Komponenten von der ersten zur zweiten Messung die gemittelten

Amplituden geringer wurden und von der zweiten zur dritten Messung dann wieder anstiegen, ohne jedoch die Ausgangshöhe der ersten Messung zu erreichen.

### 5.1.2 Korrelation der CNV-Komponenten

Es folgt die Darstellung der Ergebnisse der Untersuchung des Korrelationsverhaltens der einzelnen CNV-Komponenten über die drei MZPs. Es wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Die Daten sind Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2**

Pearson-Korrelationskoeffizienten für die iCNV, tCNV, oCNV und PINV zwischen den MZPs. Dazu in Klammern die jeweilige Signifikanz.

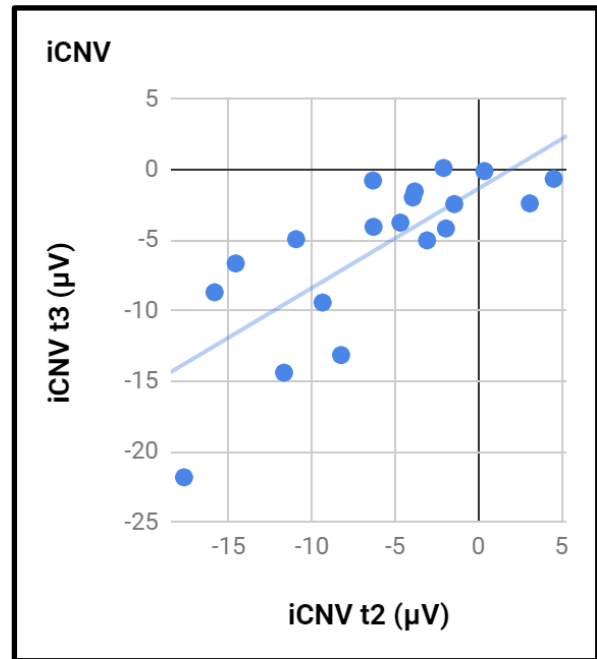
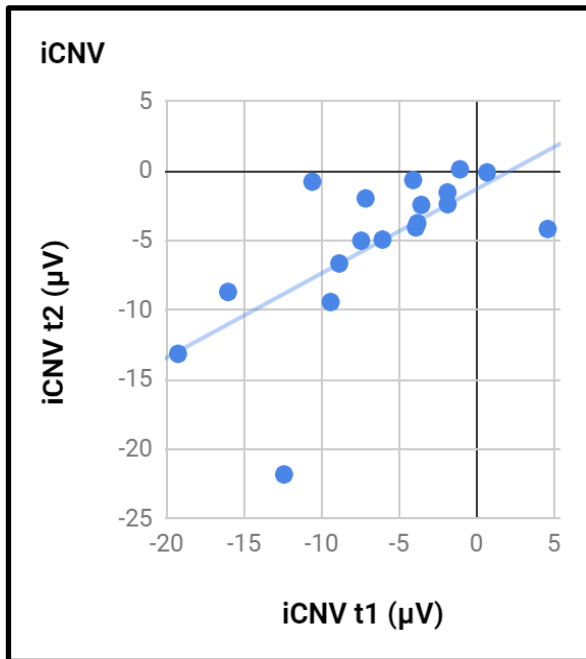
Variable	t1 und t2 (p)	t2 und t3 (p)	t1 und t3 (p)
iCNV	.683 (.001)	.757 (.001)	.694 (.001)
tCNV	.302 (.208)	.566 (.012)	.417 (.076)
oCNV	.524 (.021)	.436 (.062)	.192 (.432)
PINV	.142 (.562)	.171 (.484)	.334 (.162)

Die größten Korrelationskoeffizienten wurden durchgängig bei der iCNV gefunden, die niedrigsten bei der PINV. Die Werte der iCNV zwischen den 3 MZPs zeigten dabei alle eine hohe Korrelation ( $r_{1/2} = .683$ ;  $r_{2/3} = .757$ ;  $r_{1/3} = .694$ ). Bei der tCNV waren Korrelationen zwischen moderat bis hoch zu finden ( $r_{1/2} = .302$ ;  $r_{2/3} = .566$ ;  $r_{1/3} = .417$ ). Die oCNV-Werte korrelierten bei Messung 1 und 2 hoch ( $r_{1/2} = .524$ ) und zwischen Messung 2 und 3 noch moderat ( $r_{2/3} = .436$ ). Bei der PINV erreichten die Korrelationskoeffizienten nur geringe bis moderate Werte.

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen beispielhaft die hohen Korrelationen der iCNV-Werte zwischen MZP 1 und 2 sowie MZP 2 und 3.

## Abbildungen 1 und 2

Zusammenhang der Werte für die iCNV zwischen MZP 1 und 2 bzw. MZP 2 und 3. Mit dargestellt ist die jeweilige Regressionsgerade.



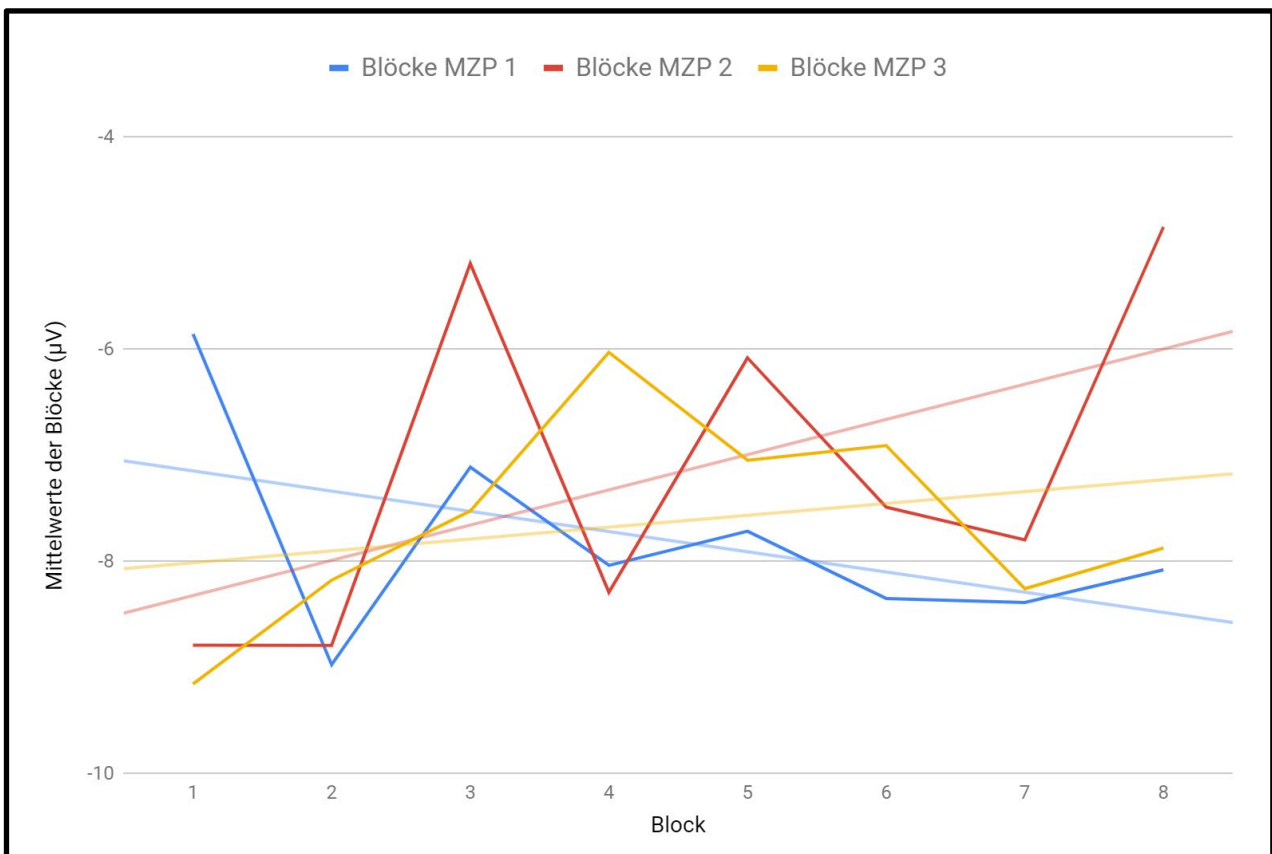
## 5.2 Habituation

### 5.2.1 Die Blöcke 1-8 im Verlauf

Hier soll vor Darstellung der Ergebnisse zur Habituation zunächst eine Übersicht der gemittelten Werte der acht Blöcke der iCNV im Verlauf erfolgen. Durch zusätzliche Abbildung der Regressionsgeraden entsteht so ein erster Eindruck des Habituationsverhaltens der Probandengruppe zum jeweiligen MZP.

### Abbildung 3

Mittelwerte der Blöcke 1-8 im Verlauf für die drei MZPs. Zusätzlich ist die jeweilige Regressionsgerade mit abgebildet.



Anmerkung: Verlauf MZP 1 blau, MZP 2 rot, MZP 3 gelb dargestellt. Zugehörige Regressionsgeraden sind in gleicher Farbe gezeigt.

### 5.2.2 Habitationskoeffizienten im Verlauf der drei MZPs

Mit Hilfe der zuvor aufgeführten Mittelwerte der Blöcke und ihres Verlaufs zum jeweiligen MZP konnten die in Abbildung 3 gezeigten Regressionsgeraden bestimmt werden. Der Tabelle 3 sind die Anstiege der jeweiligen Regressionsgerade zu entnehmen, die als Habitationskoeffizienten definiert wurden. Positive Koeffizienten sind folglich als Habituation zu interpretieren.

**Tabelle 3**

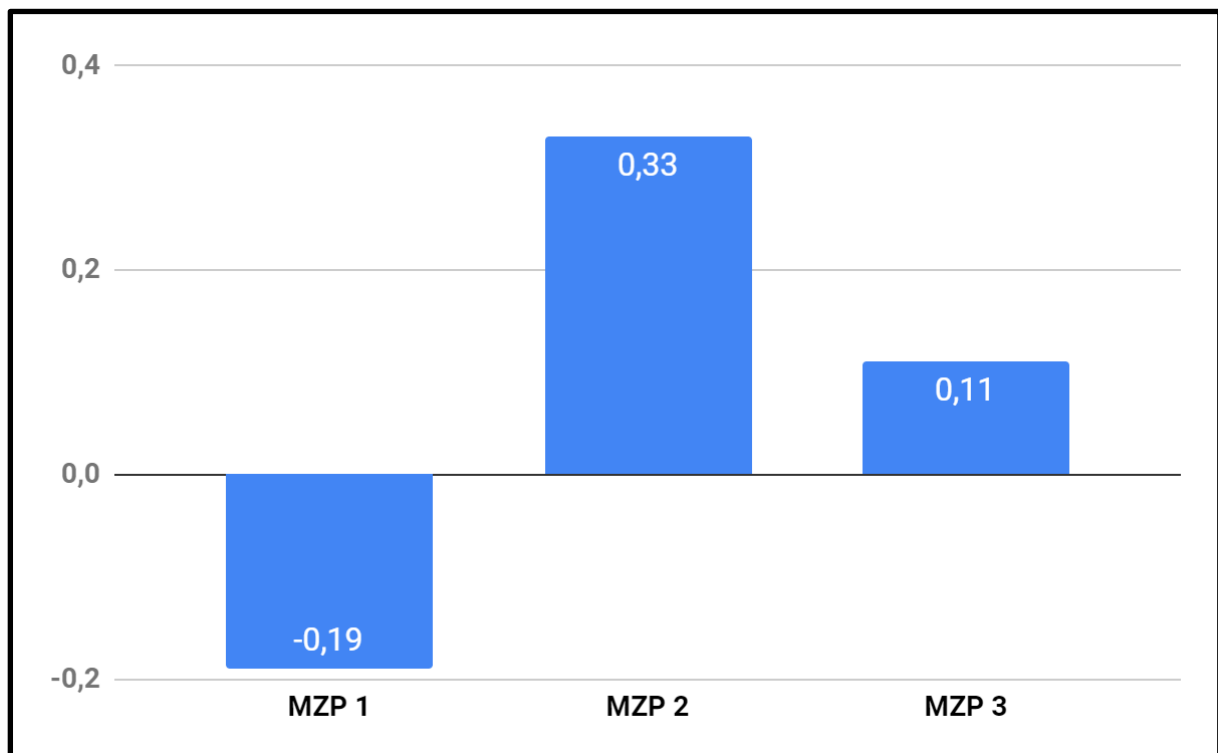
Mittelwerte und Standardabweichungen für die Habituations-Koeffizienten für die MZP 1 bis 3. Rechts die *t*-Werte zu den MZPs und die jeweilige Signifikanz.

Variable	<i>t</i> 1	<i>t</i> 2	<i>t</i> 3	<i>t</i> 1/2	<i>t</i> 2/3	<i>t</i> 1/3
Habituation	-0.19 (1.4)	0.33 (0.9)	0.11 (0.7)	-1.570 (.134)	1.298 (.211)	-0.921 (.369)

Bezüglich der ersten Messung zeigten die gemittelten Amplituden der Blöcke 1-8 eine ansteigende Tendenz und somit einen negativen Habituationskoeffizienten ( $m_1 = -0.19$ ,  $SD = 1.4$ ). Bei Messung 2 hingegen waren die Amplituden im Verlauf abnehmend, was auf eine stattgefundene Habituation hindeutet. Der gemittelte Koeffizient betrug  $m_2 = 0.33$  ( $SD = 0.9$ ). Dieser Trend der Amplituden der Blöcke 1-8 war auch bei Messung 3 zu finden, fiel jedoch mit einem Koeffizienten von  $m_3 = 0.11$  ( $SD = 0.7$ ) geringer aus als bei Messung 2. Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Habituationskoeffizienten von Messung 1 bis 3. Insgesamt ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den Habituationskoeffizienten für die MZPs 1-3.

**Abbildung 4**

Mittelwerte der Habituationskoeffizienten für die MZPs 1 bis 3.



### 5.2.3 Korrelation der Habitationskoeffizienten

In diesem Punkt erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die Untersuchung der Korrelation der Habitationskoeffizienten zu den drei MZPs. Auch diesbezüglich wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient bestimmt. Die verwendeten Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4**

Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Habitationskoeffizienten zwischen den MZP. Dazu in Klammern die jeweilige Signifikanz.

Variable	<i>t1</i> und <i>t2</i> ( <i>p</i> )	<i>t2</i> und <i>t3</i> ( <i>p</i> )	<i>t1</i> und <i>t3</i> ( <i>p</i> )
Habitation	.271 ( .262)	.614 ( .005)	.214 ( .379)

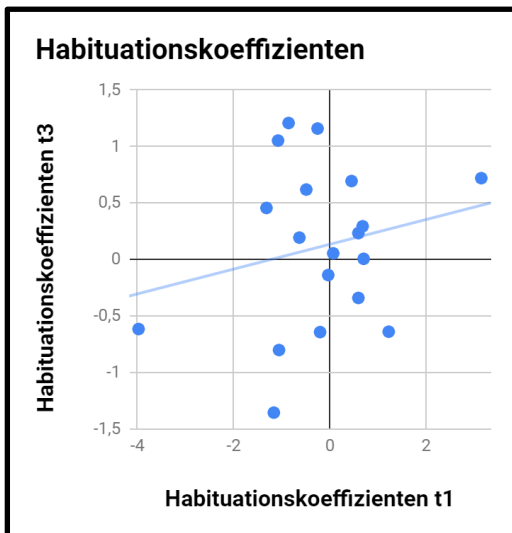
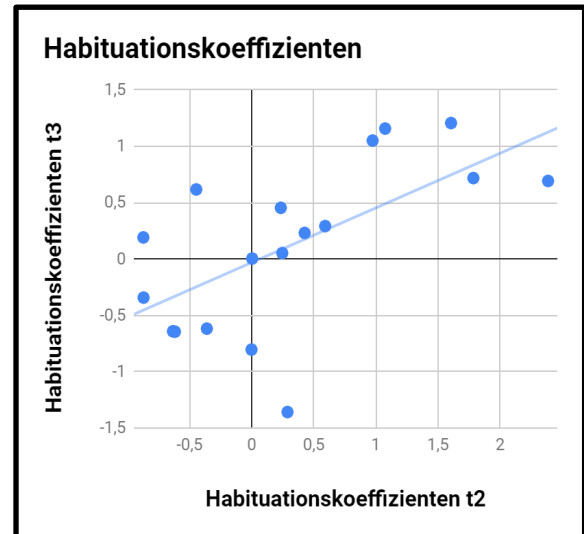
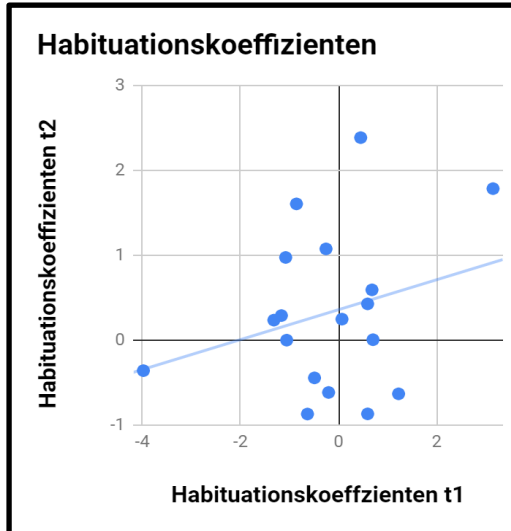
Die höchste Korrelation konnte für die Habitationskoeffizienten der Messung 2 und 3 ermittelt werden. Hier betrug der Korrelationskoeffizient  $r_{2/3} = .614$ .

Für die Korrelationen zwischen den Messungen 1 und 2 beziehungsweise den Messungen 1 und 3 fielen die Koeffizienten geringer aus ( $r_{1/2} = .271$ ;  $r_{1/3} = .214$ )

Die Abbildungen 5-7 veranschaulichen die Korrelationen der Habitationskoeffizienten der drei MZPs miteinander.

### Abbildungen 5-7

Zusammenhang der Habituationskoeffizienten der iCNV-Werte zwischen den MZPs. Mit dargestellt ist die jeweilige Regressionsgerade.



## **6 Diskussion und Ausblick**

### **6.1 Diskussion der Ergebnisse**

#### **6.1.1 CNV-Komponenten im Verlauf der drei MZPs**

In den bislang durchgeführten Studien wurde nur selten auf die Entwicklung der Amplituden der verschiedenen CNV-Komponenten über mehrere MZPs hinweg eingegangen, obwohl derartige Veränderungen insbesondere bei Arbeiten im Prä-Post-Design Berücksichtigung finden sollten.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Komponenten auf deskriptiver Ebene fällt in der vorliegenden Arbeit auf, dass die Amplituden von MZP 1 zu MZP 2 hin abnehmen, auch wenn dies statistisch nur für die oCNV signifikant wurde.

Diese Entwicklung geht einher mit den Ergebnissen von Maeda et al. (1995), die in ihrer Arbeit die abnehmenden gemittelten Amplituden für die P300 im EEG in aufeinander folgenden MZPs im Abstand von sieben bis zehn Tagen beschrieben. Bei Sichtung von Messwerten anderer Studien zur CNV kann dieses Verhalten aber auch dort bestätigt werden (Abraham et al., 1980; Kropp et al., 2000; Rauschel et al., 2016; Timsit-Berthier et al., 1980). Diese Befunde können insgesamt als Hinweis auf eine stattgefundene, langfristige kortikale Habituation hindeuten, die sich hier in der CNV und ihrer Komponenten äußert.

Mit Hinblick auf die Interpretation der CNV bedeutet dies, dass beim zweiten MZP zum Befolgen des Paradigmas während der Messung weniger kortikale Aufmerksamkeit und Reaktionsvorbereitung notwendig waren als bei MZP 1 (Loveless et al., 1973; McCallum & Walter, 1968).

Auch der wiedereinsetzende Anstieg der Amplituden vom zweiten zum dritten MZP, der aber geringfügiger ausfällt als der vorherige Abfall, wurde bei Maeda et al. (1995) beschrieben. Dort wurde die Habituation mit einer beginnenden Automatisierung des Reiz-Reaktions-Prozesses begründet. Der folgende Wiederanstieg der Amplituden wurde als langfristige Dishabituation interpretiert, also als einsetzender Rückgang der vorher erlernten kortikalen Automatisierungsprozesse. Dass ein solcher Prozess aber bereits bei Durchführung eines dritten MZP im Abstand von nur einer Woche einsetzen kann, stellt eine neue Erkenntnis dar, da Maeda et al. (1995) diesen Vorgang erst nach einem Monat beobachten konnten. Der Grund für diese frühere Dishabituation in der

vorliegenden Arbeit könnte das angewendete Paradigma sein. Dieses war bei Maeda et al. (1995) durch leicht variierende Versuchsreihen insgesamt etwas „fordernder“, sodass die Probanden bei der Durchführung der Trials mehr Aufmerksamkeit aufwenden mussten. Dementsprechend dauerte es folglich länger, dass diese aufwendiger erlernten Automatisierungsprozesse wieder verloren gingen.

### **6.1.2 Korrelation der CNV-Komponenten**

Die Sichtung bislang veröffentlichter Studien zur Korrelation der CNV und ihrer Komponenten kam zum Teil zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Sie reichen von niedrigen (Taylor et al., 2016) über moderate (Abraham et al., 1980; Timsit-Berthier et al., 1980) bis hin zu hohen Korrelationen (Griesel & Bartel, 1975; Kropp et al., 2000). Als stabilste Komponente erwies sich dabei die iCNV (Taylor et al., 2016; Kropp et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit konnten zwischen MZP 1 und 2 hohe Korrelationen für die iCNV ( $r = .683$ ) und die oCNV ( $r = .524$ ) gefunden werden. Damit liegen die Werte im durchschnittlichen Bereich der vorher genannten Studien.

Ein wichtiger neuer Ansatz der vorliegenden Arbeit ist die Aufzeichnung eines dritten MZP. Erstaunlicherweise ist dort zwischen MZP 2 und 3 eine noch höhere Korrelation für die iCNV ( $r = .757$ ) zu finden. Auch die Werte der tCNV korrelieren dort höher miteinander als zwischen MZP 1 und 2 ( $r_{2/3} = .566$  gegenüber  $r_{1/2} = .302$ ).

Eine in Betracht kommende Erklärung dieser Entwicklung ist die beim ersten MZP mögliche stärkere Beeinflussung der kortikalen Aufmerksamkeit durch die Aufregung der Probanden in der noch ungewohnten Untersuchungssituation. Auch, dass der Messablauf und die Aufgabenstellung zu dieser Zeit womöglich noch nicht vollständig verstanden waren, könnte zu initial noch stärker dadurch beeinflussten Messergebnissen geführt haben. Folgend wäre die Korrelation der Werte mit dem zweiten MZP beeinträchtigt.

Diese Erkenntnis ist insbesondere für nachfolgende CNV-Studien im Prä-Post-Design wichtig, da Veränderungen der gemessenen CNV-Werte zumindest zum Teil auf die genannten Einflüsse während der ersten Messung zurückzuführen sind und eine hohe Reliabilität erst zu späteren MZPs erreicht wird.

Minimiert werden könnten diese Beobachtungen teilweise durch eine ausführlichere Instruktion und vor allem eine längere Probe-Phase vor der ersten Messung. Zwar wurde auch in der vorliegenden Studie mit Hilfe einer möglichst exakten und

standardisierten Einweisung sowie eines Probe-Trials mit Darbietung der verschiedenen Töne als Stimuli versucht, die Aufgabenstellung bei den Probanden zu verinnerlichen, jedoch kann auch auf diese Weise die Aufregung in der ungewohnten Messsituation nicht vollends reduziert werden. Gegen diese Theorie spricht der Verlauf der oCNV, allerdings ist dieses Merkmal der CNV auch als weniger stabil anzusehen (Kropp et al., 2000; Taylor et al., 2016).

### **6.1.3 Habituation im Verlauf der drei MZPs**

Das defiziente Habitationsverhalten der CNV wurde in zahlreichen Studien als scheinbar stabilstes elektrophysiologisches Merkmal einer gestörten kortikalen Reizverarbeitung zwischen gesunden Probanden und Migränepatienten verwendet (Kropp et al., 1998; Kropp et al., 2015; Siniatchkin et al., 2010). Da jedoch in der Vergangenheit auch Studien aufgeführt wurden, die sowohl zu gegenteiligen Ergebnissen kamen (Omland et al., 2013) als auch die Stabilität des Habitationsverhaltens an sich in Frage stellten (Meyer et al., 2016), scheint eine genauere Analyse sinnvoll und wichtig.

Bei Betrachtung der Habitationskoeffizienten der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass zum ersten MZP noch keine Habituation der gemittelten iCNV-Werte über die einzelnen Blöcke hinweg festzustellen ist ( $m = -0.19$ ). Erst zum zweiten MZP stellte sich eine Abnahme der gemittelten Amplituden und somit eine Habituation ein ( $m = 0.33$ ).

Dies unterstützt die im vorherigen Punkt genannte Annahme, dass die CNV-Aufzeichnung zum ersten MZP noch zu sehr durch die ungewohnte Untersuchungssituation und die damit verbundene Aufregung sowie ein möglicherweise noch nicht verinnerlichtes Paradigma beeinflusst wurde, als dass dort bereits ein Gewöhnungseffekt eintreten könnte.

Da hier eine neurologisch gesunde Probandengruppe analysiert wurde, stellt dieses Ergebnis die bisherige Annahme, Migränepatienten allein anhand der fehlenden Habituation elektrophysiologisch zu beschreiben, dahingehend in Frage, falls nur ein einzelner MZP analysiert werden sollte. Diese Schlussfolgerung wird gestützt durch die Betrachtung der Messergebnisse vergleichbarer Studien (Ambrosini et al., 2017; Rauschel et al., 2016), bei denen zum zweiten MZP ebenfalls größere Habitationskoeffizienten zu finden waren als zum ersten MZP.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die Durchführung eines dritten MZP, um den weiteren Verlauf der Habituation einschätzen zu können. Aus den deskriptiven Daten ist zu entnehmen, dass zwar zum dritten MZP ebenfalls eine Habituation über die einzelnen Blöcke stattgefunden hat, diese aber mit einem Koeffizienten von  $m = 0.11$  geringer ausfiel als zum zweiten MZP.

Dieses Ergebnis kann so interpretiert werden, dass der größere Teil des Gewöhnungseffektes bereits beim zweiten MZP einsetzte, was zum dritten MZP nur noch eine geringere Abnahme der Amplituden im Verlauf der Messung zugelassen hat. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen der einzig vorliegenden Arbeit, die ebenfalls mehr als zwei MZPs bei einer Untersuchung von EKPs verwendet hat und bei der es im Verlauf ebenso zu keiner weiteren Verminderung der gemittelten Amplituden kam (Maeda et al., 1995).

Die Analyse der Ergebnisse zu den Habituations-Kennwerten zwischen den MZPs führt zu der Schlussfolgerung, dass zu einer genauen Bestimmung des Habituationsverhaltens einer Probandengruppe oder gar eines einzelnen Probanden die Betrachtung mehrerer MZPs notwendig zu sein scheint oder aber die Einführung in das vorgegebene Paradigma mit entsprechender Erklärung und Probeläufen vor der ersten Messung ausführlicher gestaltet werden muss.

Das Auffinden des richtigen Zeitpunktes zwischen der Akklimatisierung mit den Gegebenheiten der Untersuchungssituation und dem Einsetzen der Habituation stellt dabei den entscheidenden Punkt dar und sollte ein Mittelpunkt nachfolgender Studien sein, die den Verlauf des Habituationsverhaltens weiter untersuchen.

#### **6.1.4 Korrelation der Habituation**

Die Sichtung der bisherigen Arbeiten zur Korrelation der Habituation der CNV ergibt eine nur geringe und dazu noch konträre Datenlage.

Rauschel et al. (2016) fanden nur einen geringen Korrelationskoeffizienten von  $ICC = .07$  für die Gruppe der Kontrollprobanden nach zwei bis drei Wochen. Bei Meyer et al. (2016) korrelierten die Werte der Habituation ebenfalls nahe Null. Im Gegensatz dazu fanden Ambrosini et al. (2017) einen hohen ICC von  $.819$ .

Bei Analyse der Daten der vorliegenden Arbeit fällt auch in diesem Punkt die sehr unterschiedlich ausfallende Korrelation der Werte zwischen MZP 1 und 2 gegenüber MZP 2 und 3 auf. Während die Werte der ersten beiden Messungen nur gering

miteinander korrelieren ( $r = .271$ ), fällt der Koeffizient für MZP 2 und 3 mit  $r = .614$  hoch aus.

Da zur Bestimmung der Habituation die zu Blöcken zusammengefasste iCNV genutzt wurde, die ja ähnliche korrelative Zusammenhänge aufweist, erscheint dieser Verlauf dahingehend logisch und ist somit wahrscheinlich ebenfalls auf die in den zuvor erläuterten Punkten genannten Einflüsse beim ersten MZP zurückzuführen.

Bemerkenswert ist jedoch die Höhe der Korrelation von  $r = .614$  zwischen MZP 2 und 3. Diese ist, wie eingangs erwähnt, als hoch einzustufen und fällt sogar höher aus als die der tCNV und oCNV zwischen den gleichen MZPs.

Im Vergleich mit den anderen CNV-Komponenten lässt sich also feststellen, dass die Habituation zwar anfangs einer stärkeren Einwirkung durch externe Einflüsse unterliegt als die Messung der anderen Komponenten, im weiteren Verlauf jedoch als robustes elektrophysiologisches Merkmal zu betrachten ist.

Dies wirft die Frage auf, inwiefern Studien, die in der Vergangenheit mit Hilfe von nur zwei MZPs den Verlauf der Habituation zur Untersuchung der Wirkung von Interventionen und Einflüssen aufzeichneten, die scheinbar initial geringe Stabilität der Habituation ausreichend berücksichtigt haben.

Es wären für die Zukunft Studien wünschenswert, die sowohl den weiteren Verlauf der Habituation und deren Reliabilität über drei MZPs hinaus betrachten, als sich auch mit der Optimierung des genutzten Paradigmas zur Untersuchung der Habituation auseinandersetzen. Nur so kann die Stabilität dieses elektrophysiologischen Merkmals ausreichend gewährleistet werden, um auch im klinischen Bereich einen Einsatz zu finden.

### **6.1.5 Zusammenfassung der Diskussion**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Habituation der CNV unter bestimmten Bedingungen bezüglich ihrer Reliabilität als durchaus robustes Merkmal angesehen werden kann. Der Vergleich mit den Korrelationskoeffizienten der anderen CNV-Parameter ordnet die Habituation als dahingehend zumindest gleichwertig stabiles Merkmal ein.

Die hier erhobenen Befunde machen aber ebenfalls deutlich, dass das Habitationsverhalten ein initial empfindlicher Messparameter ist. Da beim ersten MZP noch kein Gewöhnungseffekt auf elektrophysiologischer Ebene eintrat, wurde

dies interpretiert als anfänglich noch starke Beeinflussung durch die Aufregung in der ungewohnten Untersuchungssituation und die noch nicht verinnerlichte Aufgabenstellung. Diese Folgerungen sollten bei der Durchführung und Bewertung zukünftiger Arbeiten Berücksichtigung finden.

Hinsichtlich der anderen CNV-Parameter unterstreicht die Analyse des Verlaufs der gemittelten Werte und der Korrelationskoeffizienten die getroffenen Aussagen über die Habituation. Es wird nochmals deutlich, dass die Habituation als mit den anderen Parametern vergleichbar stabiles elektrophysiologisches Merkmal betrachtet werden kann. Des Weiteren zeigen die ermittelten Korrelationskoeffizienten der anderen CNV-Merkmale mit der vorliegenden Datenlagen vereinbare Resultate und sind so ein Indikator für die Qualität der hier erhobenen Daten.

Insgesamt scheint unter der Voraussetzung einer weiterführenden Untersuchung des Habitationsverhaltens mit dem Ziel der Optimierung eines geeigneten Messablaufs der klinische Einsatz langfristig möglich.

## **6.2 Limitationen**

Die vorgestellten Ergebnisse und deren Interpretation müssen auch in dieser Arbeit mit einigen Vorbehalten betrachtet werden.

Ein erster Kritikpunkt betrifft die untersuchte Stichprobe. Der Umfang mit 19 gesunden Probanden liegt damit zwar im Bereich vergleichbarer Arbeiten (Ambrosini et al., 2017; Rauschel et al., 2016), reichte aber in einigen Punkten zur Erreichung statistischer Signifikanz nicht aus. Ein Grund für die mangelnde Probanden-Akquirierung stellt wahrscheinlich das aufwendige Studiendesign mit drei MZPs dar. Insbesondere deren notwendige, genaue zeitliche Festlegung ist sicherlich für einige potenzielle Probanden nicht mit dem Alltag vereinbar gewesen.

Ebenfalls ist bezüglich der Stichprobe die Altersverteilung der Probanden anzumerken. Diese ist zwar mit einer Verteilung von 15 bis 80 Jahren ( $M= 34.84$ ,  $SD= 18.98$ ) umfänglich ausgeprägt, jedoch zeigte sich in einer neueren Studie, dass die Reliabilität der CNV bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen höher ausfällt, was insgesamt eine altersbedingte Beeinflussung der Ergebnisse nahelegt (Taylor et al., 2016).

Des Weiteren sind Einschränkungen hinsichtlich der CNV-Messung zu berücksichtigen. Die CNV als elektrophysiologisches Merkmal ist per se durch

individuelle Faktoren wie Aufmerksamkeit und Antrieb beeinflusst, die auch durch standardisierte Untersuchungsbedingungen nicht vollends kontrolliert werden können. Zwar wurden die Probanden an ihren unterschiedlichen MZPs stets zur gleichen Uhrzeit gemessen, jedoch bleibt auch die psychische Tagesform durch den nicht kontrollierbaren Alltag der Probanden beeinflusst.

Ebenso ist anzuführen, dass die EEG-Messungen durch zwei unterschiedliche Untersucher vorgenommen wurden, weshalb trotz eines standardisierten Schemas Versuchsleitereffekte berücksichtigt werden müssen.

Auch die Berechnung der Habituation sollte kritisch hinterfragt werden. Hier wurden zur Beurteilung des Verlaufs aus den 32 Go-Durchgängen acht Blöcke gebildet. Da aber durch die Beseitigung von Artefakten Durchgänge verloren gingen, bestehen die Blöcke teilweise auch aus weniger als vier Durchgängen, was die Berechnung der Habitationskoeffizienten dementsprechend beeinflusst.

### **6.3 Ausblick**

Die vorliegende Studie und ihre Einordnung in die wissenschaftliche Datenlage zeigen mögliche sich anschließende Schwerpunkte in der Forschung zur CNV auf. Ein langfristiges Ziel sollte die Etablierung allgemeingültiger Vergleichswerte der CNV und ihrer Parameter sein, wie dies bereits bei Abraham et al. (1980) vorgeschlagen wurde, dem aber seither nicht konsequent genug nachgegangen worden ist. Grund dafür sind die in verschiedenen Forschungsgruppen teils sehr unterschiedlichen Paradigmen, Probandengruppen, technischen Grundlagen und Datenanalysen, die eine Vergleichbarkeit zwischen den Studienergebnissen deutlich erschweren.

Diese Arbeit trägt dahingehend einen Teil zur genaueren Einschätzung der Habituation und ihrer Reliabilität bei. Zur Einführung von Werten, die künftig dem Anspruch der allgemeinen Gültigkeit gerecht werden, sind allerdings Studien mit größeren Probandengruppen notwendig, um entsprechende statistische Belastbarkeit zu erreichen. Des Weiteren ist ebenso Forschung zu Faktoren nötig, welche die Ergebnisse von CNV-Messungen beeinflussen können. Beispielhaft zu nennen sind das auf die Reliabilität der CNV einwirkende Alter der Probanden (Taylor et al., 2016) und die möglicherweise unterschiedliche Ausprägung der Habituation in verschiedenen geographischen Regionen (Ambrosini et al., 2017).

Bezüglich der Habituation zeigt diese Arbeit, dass das Habituationsverhalten der CNV einer Entwicklung über die drei MZPs unterliegt. Diese Entwicklung gilt es weiter zu untersuchen und mit Verwendung von weiteren MZPs längerfristige Effekte darzustellen. Ebenso erweist sich die Habituation als initial instabiler Parameter. Daher wäre es hilfreich, den Messablauf zukünftig so zu koordinieren, dass der Zeitpunkt zwischen Akklimatisierung und Einsetzen der Habituation genauer abgepasst werden kann.

Eine langfristig obligatorische Maßnahme in der wissenschaftlichen Untersuchung der CNV ist die Vereinheitlichung der verwendeten Studiendesigns. Die momentane Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ist durch die Anwendung unterschiedlicher Messabläufe beeinträchtigt. So werden zur Auslösung der CNV neben den in dieser Studie verwendeten akustischen Paradigmen auch visuelle Methoden bei anderen Studien verwendet, obwohl bekannt ist, dass sich akustisch und visuell evozierte Potentiale in ihren Merkmalen und deren Ausprägung unterscheiden können (Aunon & Cantor, 1977).

Auch die unterschiedliche Wahl des festgelegten Zeitraumes zwischen den MZPs schränkt eine einheitliche Betrachtung der Ergebnisse dieser Studien ein. Ähnliches gilt für die Definition der Habituation. Neben der in dieser Arbeit genutzten Berechnung durch lineare Regression über acht Blöcke gibt es auch Verfahren, die nur die Veränderung zwischen erstem und letztem Block betrachten (Ambrosini et al., 2017; Rauschel et al., 2016). Auch hier wäre eine übereinstimmende Definition im Sinne der Vergleichbarkeit wünschenswert.

Unter Beachtung der hier genannten Erkenntnisse und Anregungen sollte in folgenden wissenschaftlichen Arbeiten eine verallgemeinerbare Grundlagenforschung vorangebracht werden. So könnte in Zukunft die CNV mit ihren Charakteristika genau definiert, berechnet und studienübergreifend verglichen werden, um den klinischen Einsatz perspektivisch möglich zu machen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abraham, P.; Docherty, T. B.; Spencer, S. C.; Verhey, R. H.; Lamers, T. B.; Emonds, P. M. et al. (1980): An international pilot study of CNV in mental illness. In: *Progress in brain research* 54, S. 535–542.
- Aghajanian, G. K.; Vandermaelen, C. P. (1986): Specific Systems of the Reticular Core: Serotonin. In: *Handbook of Physiology* (4), S. 237–256.
- Ambrosini, A.; Coppola, G.; Iezzi, E.; Pierelli, F.; Schoenen, J. (2017): Reliability and repeatability of testing visual evoked potential habituation in migraine. A blinded case-control study. In: *Cephalalgia: An international journal of headache* 37 (5), S. 418–422.
- Aunon, J. I.; Cantor, F. K. (1977): VEP and AEP variability. Interlaboratory vs. intralaboratory and intersession vs. intrasession variability. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 42 (5), S. 705–708.
- Basile, L. F.; Brunder, D. G.; Tarkka, I. M.; Papanicolaou, A. C. (1997): Magnetic fields from human prefrontal cortex differ during two recognition tasks. In: *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology* 27 (1), S. 29–41.
- Basile, L. F.; Rogers, R. L.; Bourbon, W. T.; Papanicolaou, A. C. (1994): Slow magnetic flux from human frontal cortex. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 90 (2), S. 157–165.
- Berger, H. (1929): Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. In: *Archiv für Psychiatrie* 87 (1), S. 527–570.
- Birbaumer, N.; Elbert, T.; Canavan, A. G.; Rockstroh, B. (1990): Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. In: *Physiological reviews* 70 (1), S. 1–41.
- Birbaumer, N. (1999): Slow Cortical Potentials. Plasticity, Operant Control, and Behavioral Effects. In: *Neuroscientist* 5 (2), S. 74–78.
- Birbaumer, N.; Schmidt, R. F. (2010): Methoden der Biologischen Psychologie. In: Niels Birbaumer und Robert F. Schmidt (Hg.): *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 459–493.
- Böcker, K. B.; Timsit-Berthier, M.; Schoenen, J.; Brunia, C. H. (1990): Contingent Negative Variation in migraine. In: *Headache* 30 (9), S. 604–609.
- Burstein, R.; Nosedá, R.; Borsook, D. (2015): Migraine. Multiple processes, complex pathophysiology. In: *The Journal of neuroscience: The official journal of the Society for Neuroscience* 35 (17), S. 6619–6629.
- Cohen, J. (1969): Very slow brain potentials relating to expectancy. The CNV. In: Emanuel Donchin und Donald B. Lindsley (Hg.): *Average evoked potentials: Methods, results, and evaluations*. Washington: US National Aeronautics and Space Administration, S. 143–19
- Coordes, A.; Gröschel, M.; Ernst, A.; Basta, D. (2012): Apoptotic cascades in the central auditory pathway after noise exposure. In: *Journal of neurotrauma* 29 (6), S. 1249–1254.

- Evers, S.; Bauer, B.; Suhr, B.; Husstedt, I. W.; Grotemeyer, K. H. (1997): Cognitive processing in primary headache. A study on event-related potentials. In: *Neurology* 48 (1), S. 108–113.
- Foote, S. L.; Morrison, J. H. (1987): Extrathalamic modulation of cortical function. In: *Annual review of neuroscience* 10, S. 67–95.
- Frohlich, F.; Basta, D.; Strübing, I.; Ernst, A.; Gröschel, M. (2017): Time course of cell death due to acoustic overstimulation in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex. In: *Noise & health* 19 (88), S. 133–139.
- Gaillard, A.W.K. (1978): Slow brain potentials preceding task performance. In: *Biological Psychology* 21 (4), S. 282–283.
- Griesel, R. D.; P. R. Bartel (1975): An assessment of the reliability of measures of the slow cerebral electrical potentials related to conditional expectancy (CNV). In: *Psychologia Africana* 16, S. 1-6
- Hegerl, U.; Gallinat, J.; Juckel, G. (2001): Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? In: *Journal of affective disorders* 62 (1-2), S. 93–100.
- Hegerl, U.; Juckel, G. (1993): Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission. A new hypothesis. In: *Biological psychiatry* 33 (3), S. 173–187.
- Hegerl, U.; Juckel, G. (2000): Identifying psychiatric patients with serotonergic dysfunctions by event-related potentials. In: *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 1 (2), S. 112–118.
- Irwin, D. A.; Knott, J. R.; McAdam, D. W.; Rebert, C. S. (1966): Motivational determinants of the "contingent negative variation". In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 21 (6), S. 538–543.
- Jacobs, B. L.; Azmitia, E. C. (1992): Structure and function of the brain serotonin system. In: *Physiological reviews* 72 (1), S. 165–229.
- Jasper, H. (1958): The ten-twenty electrode system of the International Federation. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10 (2), S. 370–375.
- Judit, A.; Sándor, P. S.; Schoenen, J. (2000): Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. In: *Cephalalgia: An international journal of headache* 20 (8), S. 714–719.
- Jung, R.; Berger, W. (1979): Fünfzig Jahre EEG. Hans Bergers Entdeckung des Elektrenkephalogramms und seine ersten Befunde 1924-1931. In: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 227 (4), S. 279–300.
- Kandel, E. R.; Schwartz, J. H.; Jessell, T. M. (Hg.) (1992): Principles of neural science. 1. ed., New York, NY: McGraw-Hill Health Professions Division.
- Kirenskaya, A. V.; Myamlin, V. V.; Novototsky-Vlasov, V. Y.; Pletnikov, M. V.; Kozlovskaya, I. B. (2011): The contingent negative variation laterality and dynamics in antisaccade task in normal and unmedicated schizophrenic subjects. In: *The Spanish journal of psychology* 14 (2), S. 869–883.

- Klinke, R.; Pape, H. C.; Kurtz, A.; Silbernagl, S.; Baumann, R.; Brenner, B. et al. (Hg.) (2010): *Physiologie*. 6., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Knott, J. R.; Irwin, D. A. (1973): Anxiety, stress, and the contingent negative variation. In: *Archives of General Psychiatry* 29 (4), S. 538–541.
- Kropp, P.; Gerber, W. D. (1993): Contingent negative variation - findings and perspectives in migraine. In: *Cephalalgia* 13 (1), S. 33-36.
- Kropp, P.; Gerber, W. D. (1998): Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. In: *Neuroscience letters* 257 (2), S. 73–76.
- Kropp, P.; Kiewitt, A.; Göbel, H.; Vetter, P.; Gerber, W. D. (2000): Reliability and stability of contingent negative variation. In: *Applied psychophysiology and biofeedback* 25 (1), S. 33–41.
- Kropp, P.; Linstedt, U.; Niederberger, U.; Gerber, W. D. (2001): Contingent negative variation and attentional performance in humans. In *Neurological Research* 23 (6), S. 647-650.
- Kropp, P.; Wallasch, T. M.; Müller, B.; Meyer, B.; Darabaneanu, S.; Bosse, C. et al. (2015): Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. In: *Journal of neural transmission* 122 (6), S. 877–885.
- Logan, G. D. (1988): Toward an Instance Theory of Automatization. In: *Psychological Review* (4), S. 492–527.
- Loveless, N. E. (1973): The contingent negative variation related to preparatory set in a reaction time situation with variable foreperiod. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 35 (4), S. 369–374.
- Loveless, N. E.; Sanford, A. J. (1975): The impact of warning signal intensity on reaction time and components of the contingent negative variation. In: *Biological psychology* 2 (3), S. 217–226.
- Luck, S. J.; Kappenman, E. S. (Hg.) (2013): *The Oxford handbook of event-related potential components*. Oxford: Oxford Univ. Press (Oxford library of psychology).
- Lukas, J. H.; Siegel, J. (1977): Cortical mechanisms that augment or reduce evoked potentials in cats. In: *Science (New York, N.Y.)* 198 (4312), S. 73–75.
- Lutzenberger, W.; Elbert, T.; Rockstroh, B.; Birbaumer, N. (1985): Asymmetry of brain potentials related to sensorimotor tasks. In: *International journal of psychophysiology: Official journal of the International Organization of Psychophysiology* 2 (4), S. 281–291.
- Macar, F.; Vidal, F. (2004): Event-related potentials as indices of time processing. In: *J. Psychophysiol.* (18), S. 89–104.
- Maeda, H.; Morita, K.; Nakamura, J.; Inoue, M.; Kinoshita, S.; Kodama, E. et al. (1995): Reliability of the task-related component (P3b) of P3 event-related potentials. In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 49 (5-6), S. 281-286.
- McAdam, D. (1966): Slow potential changes recorded from human brain during learning of a temporal interval. In: *Psychonomic science*, S. 435–436.

- McAdam, D. W.; Knott, J. R.; Rebert, C. S. (1969): Cortical slow potential changes in man related to interstimulus interval and to pre trial prediction of interstimulus interval. In: *Psychophysiology* 5 (4), S. 349–358.
- McCallum, W. C.; Cummins, B. (1973): The effects of brain lesions on the contingent negative variation in neurosurgical patients. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 35 (5), S. 449–456.
- McCallum, W. C.; Walter, W. G. (1968): The differential effects of distraction on the contingent negative variation in normal subjects and psychiatric patients. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 24 (6), S. 593.
- Meyer, B.; Keller, A.; Wöhlbier, H. G.; Overath, C. H.; Müller, B.; Kropp, P. (2016): Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). In: *The journal of headache and pain* 17, S. 37.
- Müller, A.; Candrian, G.; Dall'Acqua, P.; Kompatsiari, K.; Baschera, G. M.; Mica, L. et al. (2015): Altered cognitive processes in the acute phase of mTBI. An analysis of independent components of event-related potentials. In: *Neuroreport* 26 (16), S. 952–957.
- Oishi, M.; Mochizuki, Y.; Du, C.; Takasu, T. (1995): Contingent negative variation and movement-related cortical potentials in parkinsonism. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 95 (5), S. 346–349.
- Omland, P. M.; Nilsen, K. B.; Uglem, M.; Gravdahl, G.; Linde, M.; Hagen, K.; Sand, T. (2013): Visual evoked potentials in interictal migraine. No confirmation of abnormal habituation. In: *Headache* 53 (7), S. 1071–1086.
- Pauletti, C.; Mannarelli, D.; Grippo, A.; Currà, A.; Locuratolo, N.; Lucia, M. C. de; Fattapposta, F. (2014): Phasic alertness in a cued double-choice reaction time task. A Contingent Negative Variation (CNV) study. In: *Neuroscience letters* 581, S. 7–13.
- Pavlov, I. P. (1927): Conditioned Reflexes. An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. In: *Annals of neurosciences (2010)* 17 (3), S. 136-141
- Peters, J. F.; Knott, J. R.; Miller, L. H.; van Veen, W. J.; Cohen, S. I. (1970): Response variables and magnitude of the contingent negative variation. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 29 (6), S. 608–611.
- Peters, J. F.; Knott, J. R.; Hamilton, C. E. (1976): Further Thoughts on Measurement of the CNV. In: *The Responsive Brain: Elsevier*, S. 15–19.
- Phelps, M. E.; Kuhl, D. E.; Mazziota, J. C. (1981): Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation. Studies in humans. In: *Science (New York, N.Y.)* 211 (4489), S. 1445–1448.
- Pochon, J.-B. (2001): The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Preparation of Forthcoming Actions. An fMRI Study. In: *Cerebral Cortex* 11 (3), S. 260–266
- Prichard, J.; Rothman, D.; Novotny, E.; Petroff, O.; Kuwabara, T.; Avison, M. et al. (1991): Lactate rise detected by <sup>1</sup>H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88 (13), S. 5829–5831.

- Rauschel, V.; Ruscheweyh, R.; Krafczyk, S.; Straube, A. (2016): Test-retest reliability of visual-evoked potential habituation. In: *Cephalalgia: An international journal of headache* 36 (9), S. 831–839.
- Rebert, C. S.; Tecce, J. J. (1973): A summary of CNV and reaction time. In: *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, S. 173–178.
- Rockstroh, B. (1982): Slow brain potentials and behavior. Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Rohrbaugh, J. W.; McCallum, W. C.; Gaillard, A. W.; Simons, R. F.; Birbaumer, N.; Papakostopoulos, D. (1986): ERPs associated with preparatory and movement-related processes. A review. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 38, S. 189–229.
- Rohrbaugh, J. W.; Newlin, D. B.; Varner, J. L.; Ellingson, R. J. (1984): Bilateral Distribution of the O Wave. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 425 (1 Brain and Inf), S. 267–270.
- Rose, M.; Verleger, R.; Wascher, E. (2001): ERP correlates of associative learning. In: *Psychophysiology* 38 (3), S. 440–450.
- Rösler, F. (1991): Perception or action. Some comments on preparatory negative potentials. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 42, S. 116–129.
- Roth, W. T.; Kopell, B. S.; Tinklenberg, J. R.; Huntsberger, G. E.; Kraemer, H. C. (1975): Reliability of the contingent negative variation and the auditory evoked potential. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 38 (1), S. 45–50.
- Sappey-Marinier, D.; Calabrese, G.; Fein, G.; Hugg, J. W.; Biggins, C.; Weiner, M. W. (1992): Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism: Official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 12 (4), S. 584–592.
- Schlag, J. D.; Chaillet, F.; Herzet, J. P. (1961): Thalamic reticular system and cortical arousal. In: *Science (New York, N.Y.)* 134 (3491), S. 1691–1692.
- Schoenen, J. (1996): Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine. A link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? In: *Biomedicine & pharmacotherapy* 50 (2), S. 71–78.
- Schoenen, J.; Wang, W.; Albert, A.; Delwaide, P. J. (1995): Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. In: *European journal of neurology* 2 (2), S. 115–122.
- Schünke, M.; Schulte, E.; Schumacher, U.; Voll, M.; Wesker, K. (2012): Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme (Prometheus, LernAtlas der Anatomie
- Sherrington, C. S. (1906): The integrative action of the nervous system. Yale: New Haven Yale University Press.
- Siniatchkin, M.; Kropp, P.; Gerber, W. D.; Stephani, U. (2000): Migraine in childhood - are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? In: *Neuroscience letters* 279 (1), S. 1–4.

- Siniatchkin, M.; Averkina, N.; Andrasik, F.; Stephani, U.; Gerber, W. D. (2006): Neurophysiological reactivity before a migraine attack. In: *Neuroscience letters* 400 (1-2), S. 121–124.
- Siniatchkin, M.; Jonas, A.; Baki, H.; van Baalen, A.; Gerber, W. D.; Stephani, U. (2010): Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children. In: *The journal of headache and pain* 11 (2), S. 105–113.
- Steriade, M. (1997): Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y.)* 7 (6), S. 583–604.
- Tarkka, I. M.; Basile, L. F. H. (1998): Electric source localization adds evidence for task-specific CNVs. In: *Behavioural neurology* 11 (1), S. 21–28.
- Taylor, B. K.; Gavin, W. J.; Davies, P. L. (2016): The Test-Retest Reliability of the Visually Evoked Contingent Negative Variation (CNV) in Children and Adults. In: *Developmental neuropsychology* 41 (3), S. 162–175.
- Tecce, J. J. (1972): Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. In: *Psychological bulletin* 77 (2), S. 73–108.
- Tecce, J. J.; Cattanach, L.; Boehner-Davis, M. B.; Branconnier, R. J.; Cole, J. O. (1983): Neuropsychological study of decline of attention and drug therapy of patients with Alzheimer's disease. In: *Presse medicale* 12 (48), S. 3155–3162.
- Timsit-Berthier, M. (1984): Contingent negative variation and endogenous components of the evoked potential. In: *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 14 (2), S. 77–96.
- Timsit-Berthier, M.; Geronio, A.; Rousseau, J. C. (1980): CNV and functional state changes during long-lasting and repetitive recording sessions. In: *Progress in brain research* 54, S. 673–681.
- Uysal, U.; Idiman, F.; Idiman, E.; Ozakbas, S.; Karakas, S.; Bruce, J. (2014): Contingent negative variation is associated with cognitive dysfunction and secondary progressive disease course in multiple sclerosis. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 10 (4), S. 296–303.
- Van Boxtel, G. J. M.; van den Boogaart, B.; Brunia, C. H. M. (1993): The contingent Negative Variation in a choice reaction task. In: *Journal of Psychophysiology*, S. 11–23.
- Vincent, A. (1992): Methods for improving the signal-to-noise ratio of endogenous-evoked potentials. In: *Integrative physiological and behavioral science: The official journal of the Pavlovian Society* 27 (1), S. 54–65.
- Walter, W. G.; Cooper, R.; Aldrige, V. J.; McCallum, W. C.; Winter, A. L. (1964): Contingent negative variation. An electric sign of sensomotor association and expectancy in the human brain. In: *Nature* 203, S. 380–384.
- Wang, H.; Tan, X.; Xu, Jinzhong; L., Hui; Wang, M.; Chen, S. et al. (2017): Negative correlation between CSF lactate levels and MoCA scores in male Chinese subjects. In: *Psychiatry research* 255, S. 49–51.
- Wilder, J. F. (1967): Stimulus and response: the law of initial value. Oxford: Butterworth-Heinemann

- Zanini, S.; Martucci, L.; Del Piero, I.; Restuccia, D. (2016): Cortical hyper-excitability in healthy children. Evidence from habituation and recovery cycle phenomena of somatosensory evoked potentials. In: *Developmental medicine and child neurology* 58 (8), S. 855–860.
- Zappoli, R.; Versari, A.; Arnetoli, G.; Paganini, M.; Muscas, G. C.; Arneodo, M. G. et al. (1991): Topographic CNV activity mapping, presenile mild primary cognitive decline and Alzheimer-type dementia. In: *Neurophysiologie clinique* 21 (5-6), S. 473–483.
- Zuckerman, M.; Murtaugh, T.; Siegel, J. (1974): Sensation seeking and cortical augmenting-reducing. In: *Psychophysiology* 11 (5), S. 535–542.

## 8 Thesen

- 1) Die „contingent negative variation“ (CNV) ist eine unter bestimmten Bedingungen sichtbar zu machende Negativierung im EEG und gehört zu den ereigniskorrelierten Hirnpotentialen.
- 2) Die CNV wird mit Aufmerksamkeit und Reaktionsvorbereitung in Verbindung gebracht.
- 3) Die Abnahme der Amplituden der CNV bei fortschreitendem Messablauf wird als „Habituation“ bezeichnet und spiegelt unbewusste Lernprozesse im Gehirn wider.
- 4) Ziel der Arbeit ist die Analyse der Habituation der CNV bezüglich ihrer Reliabilität über drei Messzeitpunkte (MZPs).
- 5) Die Amplituden der untersuchten CNV-Parameter iCNV, tCNV, oCNV und PINV nehmen vom ersten zum zweiten MZP ab. Es ist hierbei von einer kortikalen Habituation auszugehen.
- 6) Die höchsten Korrelationen der Parameter sind bei der iCNV zu finden und sind durchweg hoch. Die Korrelationen der tCNV und oCNV sind moderat bis hoch.
- 7) Eine Habituation setzt erst beim zweiten MZP ein. Beim ersten MZP ist eine Beeinflussung durch Aufregung und einen noch nicht vollständig verinnerlichten Untersuchungsablauf anzunehmen.
- 8) Die Korrelation der Habituationskoeffizienten fällt vom ersten zum zweiten MZP gering aus und vom zweiten zum dritten MZP hoch.
- 9) Die Habituation ist unter bestimmten Voraussetzungen als vergleichbar stabiles elektrophysiologisches Merkmal anzusehen.
- 10) Weitere Studien zur Etablierung einheitlicher Untersuchungsstandards und letztlich allgemeingültiger CNV-Parameter sollten folgen.
- 11) Perspektivisch scheint der klinische Einsatz der Habitationsmessung der CNV langfristig möglich.

## Anhang

### A Öffentliche Aushänge

# Probanden gesucht!



#### Liebe Damen und Herren,

Mein Partner und ich suchen noch dringend Probanden für eine Studie, die Grundlage unserer Doktorarbeit sein soll.

Ziel dabei ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen **Denkfähigkeit und Aufmerksamkeit**, die mittels einer **EEG-Methodik** analysiert werden soll.

Der Zeitaufwand beträgt ca. **3 x 20min**, verteilt auf drei Wochen.

Dazu wäre es notwendig, dass Sie für die Messung zur **Klinik für Neurologie in Gehlsdorf** kommen können.

Als Aufwandsentschädigung erhalten Sie einen **15€ Thalia (Bücher und mehr) – Gutschein**.

Bei Interesse melden Sie sich bitte unter **studie-uni-rostock@web.de** !

Vielen Dank!

## B Probandeninformation und Einverständniserklärung



Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,  
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Zentrum für Nervenheilkunde  
Gehlsheimer Straße 20,  
18147 Rostock

Institut für Medizinische  
Psychologie und Medizinische  
Soziologie  
Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

**Sekretariat:**  
kerstin.jung@med.uni-rostock.de  
Telefon: +49 381 494-9530  
Telefax: +49 381 494-9532

**Sprechstunde:**  
Mittwoch 13.00 – 15.00 Uhr  
Termine unter: +49 381 494-9530

**Homepage:**  
[www.imp.med.uni-rostock.de](http://www.imp.med.uni-rostock.de)

### Probandeninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Mit diesem Informationsblatt möchten wir Sie über eine geplante Studie zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Denkfähigkeit und Aufmerksamkeit informieren.

Der Name der Studie lautet:

#### Studie über die Korrelation von Denkfähigkeit und Aufmerksamkeit

Ziel dieser Studie ist die Analyse des Zusammenhangs zwischen Aufmerksamkeit und Denkfähigkeit. Dazu werden fragebogenbasierte Tests zur Messung von Denkprozessen, sowie die Messung der Aufmerksamkeit mittels einer EEG-Methodik (Messung der contingent negative variation, CNV) durchgeführt.

Des Weiteren werden Fragebögen erhoben, die Rückschlüsse auf die Beeinflussung der Ergebnisse durch die persönliche Entwicklung, bestehende Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten, sowie über das gesundheitliche und emotionale Befinden zulassen.

Aus diesen Erkenntnissen kann ein großer Wissenszuwachs gewonnen werden. Zudem könnten dann Konzepte für eine Optimierung der schulischen Ausbildung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erstellt werden.

Wir bitten Sie, die Fragebögen in Ruhe auszufüllen und anschließend zusammen mit der unterschriebenen Einverständniserklärung bei den Sie betreuenden Wissenschaftlern abzugeben.

Ihre persönlichen Daten werden entsprechend des Datenschutzgesetzes für medizinische Forschung in anonymisierter Form weiter bearbeitet.

## **Einverständniserklärung zur Teilnahme**

Name des Probanden:

(in Druckbuchstaben): \_\_\_\_\_

Ich erkläre mich bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen.

Ich habe den Text der Probandeninformation und Einverständniserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und vollständig beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.

Ohne Angabe von Gründen kann die Einwilligung jederzeit widerrufen werden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

---

Proband: Datum, Unterschrift

## C Fragebogen zur Befindlichkeit



Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,  
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Zentrum für Nervenheilkunde  
Gehlsheimer Straße 20,  
18147 Rostock

Institut für Medizinische  
Psychologie und Medizinische  
Soziologie  
Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

**Sekretariat:**  
kerstin.jung@med.uni-rostock.de  
Telefon: +49 381 494-9530  
Telefax: +49 381 494-9532

**Sprechstunde:**  
Mittwoch 13.00 – 15.00 Uhr  
Termine unter: +49 381 494-9530

**Homepage:**  
[www.imp.med.uni-rostock.de](http://www.imp.med.uni-rostock.de)

Vielen Dank, dass Sie sich dafür entscheiden, an unserer Studie  
„Die Korrelation zwischen Denkfähigkeit und Aufmerksamkeit“  
teilzunehmen.

Aus diesen Erkenntnissen kann ein großer Wissenszuwachs gewonnen werden. Zudem  
könnten dann Konzepte für eine Optimierung der schulischen Ausbildung von Kindern,  
Jugendlichen und Erwachsenen erstellt werden.

- Name

---

- Alter

---

- Beruf

---

- Wie sind Ihre Arbeitszeiten? Arbeiten Sie in einem Schichtsystem?

---

---

- Wie viele Stunden schlafen Sie durchschnittlich pro Nacht?

- 
- Welchen Geschlechtes sind Sie?

- weiblich
- männlich

- Was ist Ihr höchster Abschluss?

- Hauptschule
- Realschule
- Abitur
- Bachelor
- Master
- Diplom
- Staatsexamen
- Doktor
- Keinen

- Leiden Sie an folgenden Erkrankungen?

- Migräne
- Kopfschmerz
- ADS/ADHS
- Epilepsie
- Schlafstörungen
- Depressionen

- Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

- Nein
- Ja

Wenn ja, welche?

---

---

- Trinken Sie Alkohol?

- Nein
- Ja

Wenn Ja, wie oft?

- Selten, 1 bis 2mal im Jahr
- Einmal im Monat
- Jedes Wochenende
- Nahezu täglich
- täglich

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,  
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Kennung: \_\_\_\_\_

Zentrum für Nervenheilkunde  
Gehlsheimer Straße 20,  
18147 Rostock

Institut für Medizinische  
Psychologie und Medizinische  
Soziologie  
Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

**Sekretariat:**  
kerstin.jung@med.uni-rostock.de  
Telefon: +49 381 494-9530  
Telefax: +49 381 494-9532

**Sprechstunde:**  
Mittwoch 13.00 – 15.00 Uhr  
Termine unter: +49 381 494-9530

**Homepage:**  
[www.imp.med.uni-rostock.de](http://www.imp.med.uni-rostock.de)

### Fragebogen nach der Untersuchung

Vielen Dank, dass Sie sich dafür entscheiden, an unserer Studie  
„Die Korrelation zwischen Denkfähigkeit und Aufmerksamkeit“  
teilzunehmen.

Aus diesen Erkenntnissen kann ein großer Wissenszuwachs gewonnen werden. Zudem  
könnten dann Konzepte für eine Optimierung der schulischen Ausbildung von Kindern,  
Jugendlichen und Erwachsenen erstellt werden.

- Haben Sie die Hinweise der Checklist berücksichtigen können?

- Nein
- Ja

Wenn nein, was nicht?

---

---

- Falls Sie Raucher sind, wann hatten Sie Ihre letzte Zigarette?

---

- Wie schätzen Sie Ihre geistige/physische Konstitution heute ein? (Beschwerden wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsprobleme?)

---



---



---

- Haben Sie ab und an oder hatten Sie in der Vergangenheit längere Phasen, in denen Sie betrübt sind/waren oder in denen Sie die Dinge als gleichgültig empfinden/empfanden, die Sie früher fröhlich machten?

- Nein
- Ja

- Falls Sie etwas hinzuzufügen haben, so bitten wir Sie dies hier zu tun:

---



---

- Was haben Sie beim Denkfähigkeitstest und bei der CNV-Messung empfunden?

	DENKFÄHIGKEITSTEST					CNV-MESSUNG				
	Trifft komplett zu	Trifft eher zu	Weiß nicht	Trifft eher nicht zu	Trifft gar nicht zu	Trifft komplett zu	Trifft eher zu	Weiß nicht	Trifft eher nicht zu	Trifft gar nicht zu
<b>NERVOSITÄT</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>GEREIZTHEIT</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>AGGRESSION</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANGST</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>LANGeweILE</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ÜBERFORDERUNG</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSPANNUNG</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>AUFREGUNG</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben um diesen Fragebogen zu beantworten.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Franz Kraushaar, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema "Zur Reliabilität der Habituation von akustisch evozierter CNV über 3 Messzeitpunkte" selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die den verwendeten Quellen und Hilfsmitteln wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Franz Kraushaar

Magdeburg, 12.10.2023

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name: Franz Kraushaar  
Geburtsdatum: 20.07.1994  
Geburtsort: Kyritz  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

## Ausbildung

seit 2021 Assistenzarzt in der Klinik für Unfall- und orthopädische Chirurgie im Ameos Klinikum Haldensleben.

2013 - 2019 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock. Abschluss: Staatsexamen (Note 2,7).

2018 - 2019 Ausbildung im Praktischen Jahr am Klinikum Bad Bramstedt (Orthopädie), Krankenhaus Hietzing - Wien (Innere Medizin), MediClin Krankenhaus Plau am See (Chirurgie).

seit 2015 Promotion am Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie an der Universität Rostock.

2007 - 2013 Besuch des Gymnasiums Friedrich Ludwig Jahn in Kyritz mit dem Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife (Note: 1,0).