



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Verlaufsstudie zur Reversibilität von Hirnveränderungen und
neuropsychologischen Korrelaten bei alkoholabhängigen Frauen
und Männern**

Autor: Helga E. Welzel Márquez
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktormutter: Prof. Dr. H. Flor

Hirnatrophische Veränderungen sind eine häufige Folge des chronischen Alkoholkonsums. Atrophien des frontalen Kortex und seiner Assoziationsbahnen können die zentralen exekutiven Funktionen und das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigen und so zur verminderten Handlungskontrolle und Impulsivität beitragen. Alkoholinduzierte Volumenminderungen bilden sich im Verlauf der Abstinenz partiell zurück. Es ist bisher nicht bekannt, inwieweit die Rückbildung auf neuroplastischen Vorgängen beruht, und ob sie mit einer verbesserten Impulskontrolle und Handlungsplanung assoziiert ist.

Vor der Darstellung der Studie wird ein Überblick über den Forschungsstand zum Thema Alkoholabhängigkeit, speziell den neuropathologischen Veränderungen, gegeben.

Im ersten Teil der Studie wurden alkoholabhängige Patienten mittels verschiedener Tests neuropsychologisch untersucht. Zur Volumenmessung des Frontalhirns wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Mit gesunden Probanden wurden die gleichen Untersuchungsmaßnahmen durchgeführt. Die Untersuchung wurde zu zwei weiteren Messzeitpunkten bei den Patienten wiederholt, nach 3 (T2) und 6 Monaten (T3). Bei den gesunden Probanden wurde die Untersuchung nur zu T2 wiederholt. Die Patienten wurden nach jeder Untersuchung der Gruppe der abstinenten oder der rückfälligen Patienten zugeteilt. Es wurden 48 Patienten und 36 gesunden Probanden in die Studie eingeschlossen. Zu T2 wurden 16 gesunden Probanden und 35 Patienten, 15 abstinente und 20 rückfällige, untersucht. Zu T3 wurden 20 Patienten, 10 abstinente und 10 rückfällige, untersucht.

Die Befunde der Neuropsychologie zum Eingangsniveau (T1) zeigten für die alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden Defizite in den exekutiven Funktionen. Im *Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST)* erkannten die Patienten weniger Kategorien und machten mehr „perseverative Fehler“. Es zeigte sich zu T2 bzw. zu T3 keine Verbesserung der Patienten im Hinblick auf die Anzahl der „erkannten Kategorien“. Zu T2 zeigte sich für die Menge der perseverativen Fehler keine Verbesserung der Leistung bei beiden Patientengruppen, jedoch zu T3 eine signifikante Minderung der Anzahl der „perseverativen Fehler“. In der Anzahl der Inkonsistenzfehler fand sich zu T2 sowohl bei den abstinenten als auch bei den rückfälligen Patienten eine signifikante Verschlechterung, die sich zu T3 signifikant besserte. Im *Trail-Making-Test-Part-B (TMT-B)* benötigten die Patienten zu T1 signifikant mehr Zeit, um die Aufgabe zu lösen. Zu T2 fand sich keine signifikante Verbesserung innerhalb der gesamten Patientengruppe. Zu T3 konnte eine signifikante Verbesserung in der Leistung der abstinenten Patienten beobachtet werden. Im *Wiener Determinationssystem* wurden zu T1 signifikante Unterschiede in den Reaktionszeiten und „richtige Bearbeitung“ zwischen beiden Gruppen gefunden. Die Probanden waren signifikant schneller als die Patienten und zeigten auch eine höhere Anzahl an richtigen Reaktionen. Es konnte zu T2 bzw. T3 eine Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Gruppe der abstinenten Patienten beobachtet werden. Hinsichtlich der „richtigen Bearbeitung“ wurde keine Verbesserung beim Patientenkollektiv beobachtet. Zu T1 wurden in den *Gedächtnistests* (TME, Benton-Test und WAIS-„Zahlen Nachsprechen“) keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen beobachtet. Im *WST (Wortschatztest)*, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt. Die Ergebnisse in der experimentellen „Aufgabe von Bechara“ zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden. Die Anzahl der risikoreichen Karten zeigte eine signifikant positive Korrelation mit der Dauer der Abhängigkeit. Abstinente Patienten wiesen eine signifikant höhere Risikobereitschaft im Vergleich zu den rückfälligen Patienten und der Kontrollgruppe auf. Die anderen

neuropsychologischen Befunde zeigten keine Korrelationen mit der Alkoholmenge oder der Dauer der Abhängigkeit.

Zu T1 fanden sich in der volumetrischen Auswertung im Gesamt- und Frontalhirn ein erhöhter Liquor-Anteil (CSF) und verringerte Anteile von weißer (WM) und grauer (GM) Substanz bei den Patienten.

Auch zu T2 wurden signifikante Unterschiede beobachtet. In der Gesamthirnuntersuchung zeigten die abstinenten Patienten signifikant höhere CSF- und niedrigere GM-Anteile im Vergleich zu den gesunden Probanden. Im Frontalhirn unterschieden sich abstinente Patienten im GM-Anteil signifikant von gesunden Probanden und von rückfälligen Patienten. Abstinente gebliebene Patienten zeigten kleinere GM-Anteile im Vergleich zu den anderen Gruppen. Zudem fand sich ein signifikant größerer CSF-Anteil des Frontalhirns bei abstinenten Patienten im Vergleich zu rückfälligen Patienten. Rückfällige Patienten wiesen einen höheren Anteil an grauer Substanz sowie der Summe von grauer und weißer Substanz und einen kleineren Anteil an CSF im Frontalhirn auf. Im Gesamthirn ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Zu T3 verschwanden die Unterschiede zwischen abstinenten und rückfälligen Patienten. Im Vergleich der Patienten zu T3 mit gesunden Probanden zu T1 ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede. Im CSF-Anteil des Gesamthirns unterschieden sich gesunde Probanden signifikant von rückfälligen und von abstinenten Patienten. Auch in der Summe der WM- und GM-Anteile ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen gesunden Probanden und beide Patientengruppen. Im CSF-Anteil des Frontalhirns fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Probanden und rückfälligen Patienten und zwischen Probanden und abstinenten Patienten. Im GM-Anteil des Frontalhirns unterschieden sich Probanden von den rückfälligen Patienten und von den abstinenten Patienten.

Obwohl die abstinenten Patienten sich nach 6 Monaten weiterhin von den gesunden Probanden unterschieden, fanden sich im Verlauf signifikante Volumenveränderungen. Die Verminderung des CSF-Volumenanteils war von T1 zu T2 und von T1 zu T3 signifikant. Entgegengesetzt zeigte sich im Gesamtverlauf eine signifikante Erhöhung der GM- und WM-Anteile. Die rückfälligen Patienten zeigten die gleichen Tendenzen im CSF und in den GM- und WM-Anteilen, die Zeiteffekte erreichten aber keine Signifikanz. Die graue Substanz des Frontalhirns zeigte im Verlauf eine signifikante Erhöhung bei den abstinenten Patienten. Von T1 zu T2 zeigte sich eine Verminderung des Volumens und von T2 zu T3 eine Erhöhung der GM-Anteile. Bei den rückfälligen Patienten fand sich kein signifikanter Zeiteffekt, aber die tendenziellen Veränderungen waren entgegengesetzt, d.h. von T1 zu T2 eine Erhöhung im frontalen grauen Substanzanteil und von T2 zu T3 eine Verminderung.

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchungen weisen darauf hin, dass chronischer Alkoholkonsum hirnatrophische Veränderungen verursacht. Atrophien im frontalen Kortex und auch im Gesamthirn wurden erkannt. Die zentralen exekutiven Funktionen und das Arbeitsgedächtnis waren bei den Patienten defizitär. Ein Teil der kognitiven Defizite bilden sich im Verlauf der Abstinenz zurück. Eine neuroplastische Rückbildung wurde bei den Patienten mit der Abnahme bzw. Reduktion der Alkoholeinnahme beobachtet. Bei beiden Patientengruppen ging die Reduktion des Alkoholkonsums einher mit einer signifikanten Verbesserung in der Testleistung. Das spricht dafür, dass nicht nur über eine absolute Abstinenz eine Besserung der alkoholbedingten kognitiven Defizite vorstellbar ist, sondern bereits der Alkoholmengenreduktion eine entscheidende Rolle zufällt.

Im Unterschied zu den neuropsychologischen Ergebnissen, die zwar teilweise eine Korrelation zur Trinkmenge zeigten, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen Rückfall bzw. Reduktion der Trinkmenge und Abstinenz aufwiesen, fanden sich über die Volumetrie-Daten Unterschiede zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten zu T1 und im Verlauf. Dies scheint auf ein unterschiedlich sensitives Ansprechen der Methoden hinzuweisen.

Überraschend zeigte sich, dass die rückfälligen Patienten von T1 zu T2 eine Rückbildung der Hirnatrophie aufwiesen, wohingegen die abstinenten Patienten von T1 zu T2 eine Abnahme des Hirnvolumens zeigten. Längerfristig, bis zu T3, wiesen die rückfälligen Patienten jedoch eine Abnahme und die abstinenten Patienten eine Zunahme des Hirnvolumens auf, so dass zu T3 keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu beobachten waren. Die signifikante Reduktion des Alkoholkonsums der rückfälligen Patienten kann möglicherweise die kurzfristige Rückbildung der Atrophie des Gehirnvolumens erklären und somit auch die fehlenden Unterschiede zu den abstinenten Patienten erklären.