

Aus der Abteilung für Klinische Psychologie
des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Abteilungsleiter: Prof. Dr. Peter Kirsch

Strukturelle und funktionelle Regeneration bei abstinenten
alkoholabhängigen Patienten – eine Korrelationsanalyse
neuropsychologischer Testbefunde mit zerebralen Strukturen im MRT

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Katharina Stefanie Charlotte Boor

aus
Mainz
2019

Dekan: Prof. Dr. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. Peter Kirsch

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Neurotoxizität.....	4
1.2 Eingeschränkte Leistung in neuropsychologischen Tests	7
1.2.1 Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Einschränkungen und der Dauer des chronischen Alkoholkonsums.....	8
1.2.2 Entwicklung neuropsychologischer Einschränkungen in den unterschiedlichen Stadien der Abstinenz / Abstinenztypen	9
1.3 Zerebrale Atrophie.....	11
1.3.1 Partielle Rückbildung der zerebralen Atrophie.....	13
1.4 Zuordnung der kognitiven Einschränkungen zu bestimmten zerebralen Lokalisationen	15
1.5 Fragestellung.....	20
2 MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1 Studienteilnehmer.....	21
2.1.1 Probandenkollektiv	23
2.2 Studiendesign / Procedere	24
2.2.1 Neuropsychologische Tests.....	24
2.2.2 MRT.....	28
2.3 Statistische Auswertung	29
3 ERGEBNISSE	31
3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests	31
3.1.1 Trail-Making-Test.....	31
3.1.2 Zahlen-Symbol-Test	33
3.1.3 Wisconsin Card Sorting Test	35
3.1.4 Stroop-Farbttest.....	38

3.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests.....	41
3.2	Ergebnisse der strukturellen MRT-Daten	42
3.3	Korrelationsanalyse	45
3.3.1	Korrelation der Differenzwerte (t2-t1) der neuropsychologischen Testungen mit den MRT-Differenzbildern.....	45
3.3.2	Korrelation der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung mit den MRT-Bildern der t1 Messung.....	45
4	DISKUSSION	47
4.1	Performance in neuropsychologischen Tests.....	47
4.2	Strukturelle Veränderungen.....	51
4.3	Korrelation	54
4.4	Abschließende Betrachtungen	56
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	60
7	ANHANG	72
8	LEBENS LAUF	74
9	DANKSAGUNG	75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ESA	Epidemiologische Suchtsurvey
DSM - IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Version herausgegeben von der American Psychiatric Association
ICD - 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Herausgeber WHO
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
DTI	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
dACC	dorsaler anteriorer Gyrus cinguli
pMFC	posteriorer medialer frontaler Kortex
SKID - I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM – IV
TMT	Trail-making-test
ZST	Zahlen-Symbol-Test
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
FWE	Familywise error rate
FDR	False discovery rate
KE	erfüllte Kategorien
PVF	Perseverationsfehler
MNI	Montreal Neurological Institutes

1 EINLEITUNG

Die Alkoholabhängigkeit hat in Deutschland hohe gesellschaftliche Relevanz.

Laut Drogen- und Suchtbericht 2015 der Bundesdrogenbeauftragten Marlene Mortler beträgt der Alkoholkonsum pro Kopf in Deutschland jährlich 9,6 Liter reinen Alkohol. 9,5 Millionen Menschen konsumieren laut des Berichts Alkohol in gesundheitlich riskantem Ausmaß. Das Epidemiologische Suchtsurvey (ESA) wird als wiederholte Querschnittsbefragung seit 1980 in Deutschland durchgeführt und dient der repräsentativen Erhebung des Gebrauchs und Missbrauchs psychoaktiver Substanzen. Laut ESA gelten etwa 1,77 Millionen Menschen in Deutschland im Alter zwischen 18 und 64 Jahren als alkoholabhängig. Damit leiden schätzungsweise 3,1% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung an einer Alkoholabhängigkeit nach den DSM IV-Kriterien. Weitere 1,61 Millionen Menschen betreiben einen Alkoholmissbrauch. (Bundesministerium für Gesundheit, 2015)

Der Alkoholkonsum hat, neben den im Folgenden beleuchteten gesundheitlichen Folgen für das Individuum auch volkswirtschaftliche Konsequenzen. Entstehende Kosten im Gesundheitsbereich, erhöhte Arbeitsunfähigkeit bzw. Arbeitslosigkeit und die damit verbundenen Aufwendungen für das Sozialsystem, wie auch das Fehlen der Arbeitskraft, alkoholassoziierte Kriminalität, Verletzungen und Unfälle mit Kosten für Polizei und Justiz sind häufig genannte Kosten, die direkt oder indirekt durch Alkoholkonsum entstehen (Anderson & Baumberg, 2006; Thavorncharoensap, Teerawattananon, Yothasamut, Lertpitakpong, & Chaikledkaew, 2009; WHO, 2014). In Deutschland betragen die volkswirtschaftlichen Kosten aufgrund von Alkohol jährlich 26,7 Milliarden Euro (Gaßmann & Kepp, 2015; Bundesministerium für Gesundheit, 2016). Die steuerlichen Einnahmen betragen im Jahr 2013 im Vergleich 3,22 Milliarden Euro (Gaßmann & Kepp, 2015).

Alkohol ist eine psychoaktive Substanz mit Abhängigkeitspotential, die in vielen Kulturen seit Jahrhunderten konsumiert wird (WHO, 2014). Auch in Deutschland ist der Genuss alkoholhaltiger Getränke gesellschaftlich akzeptiert, obwohl negative Folgen und Gefahren von übermäßigem Alkoholkonsum allgemein bekannt sind. Die schädigende Wirkung des Alkohols beruht auf drei Prinzipien (WHO, 2014):

- Toxische Schädigung von Organen und Geweben
- Akute Intoxikation mit Einschränkung des Bewusstseins, der Kognition, der Wahrnehmung und der Koordination sowie Beeinflussung des Verhaltens
- Abhängigkeitsentwicklung, bei der die Selbstkontrolle über das Trinkverhalten verloren geht.

Die Bundesdrogenbeauftragte schätzt, dass jedes Jahr zwischen 42.000 und 74.000 Menschen in Deutschland an den Folgen ihres Alkoholmissbrauchs versterben. Weltweit sind es nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO 3,3 Millionen alkoholbedingte Todesfälle pro Jahr (WHO, 2014).

Alkoholkonsum stellt aufgrund der oben genannten Schädigungsprinzipien eine kausale Komponente für über 200 Krankheitsbilder dar (WHO, 2014) und steht in Europa nach Tabak und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie an dritter Stelle der Risikofaktoren für das Auftreten von Krankheit oder vorzeitigem Tod (Bundesministerium für Gesundheit, 2016). Als wichtige alkoholassoziierte Erkrankungen sind besonders die Alkoholabhängigkeit (WHO, 2014), die Leberzirrhose (Rehm, Samokhvalov, & Shield, 2013), Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Bundesministerium für Gesundheit, 2016) und die Entwicklung verschiedener Krebsarten, wie Pharynx- und Ösophagus-, Leber- und Rektumkarzinome sowie Brustkrebs zu nennen (Allen et al., 2009; Boyle & Boffetta, 2009).

Zudem erreichen alkoholabhängige Patienten in Studien höhere Punktzahlen in Fragebögen zu Depression und innerer Angespanntheit als gesunde Kontrollprobanden (S. J. Nixon, Tivis, Ceballos, Varner, & Rohrbaugh, 2002). Ein erhöhter Alkoholkonsum scheint mit einem erhöhten Risiko an einer Depression zu erkranken einher zu gehen (Boden & Fergusson, 2011).

Alkoholmissbrauch erhöht das Demenzrisiko (Wolter, 2006); in bis zu 29% der Demenzfälle wird ein Zusammenhang mit Alkoholismus diskutiert (Saxton, Munro, Butters, Schramke, & McNeil, 2000).

1.1 Neurotoxizität

Wie oben beschrieben, führt Alkohol zu einer Schädigung von Organen und Geweben (WHO, 2014). Neben Leberzellen und Schleimhäuten ist insbesondere das zentrale Nervensystem (ZNS) von der toxischen Einwirkung betroffen. (Wolter, 2006; Yang & Luo, 2015).

Die Alkoholabhängigkeit ist eine chronisch-progressive Erkrankung, die zu Veränderungen der Neuroanatomie, der Neuropsychologie, der neuronalen Genexpression sowie des Verhaltens führt (Crews et al., 2005; Spanagel et al., 2013).

Man geht davon aus, dass sowohl während der akuten Alkoholintoxikation als auch in der frühen Phase des Entzugs neurotoxische Prozesse stattfinden (Crews et al., 2004). So erhöht Binge Drinking (Rauschtrinken) die Konzentration von Entzündungsmediatoren im Blut (Crews & Vetreno, 2015; Bala, Marcos, Gattu, Catalano, & Szabo, 2014; Gao et al., 2011) und die Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine, wie Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α), sowie des akute Phase Proteins hsCRP persistiert auch nach dreiwöchiger Abstinenz (Leclercq et al., 2012). Möglicherweise führen diese erhöhten Entzündungsmediatoren im Blut zur Aktivierung von Rezeptoren (TLR 4) auf Immuneffektorzellen im zentralen Nervensystem (Mikroglia) und zu einer Aktivierung dieser Abwehrzellen (Crews & Vetreno, 2015). Zytokine passieren die Blut-Hirn-Schranke durch einen aktiven Transport über Carrier oder durch Induktion der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im ZNS (Banks & Erickson, 2010). Die Aktivierung der Mikroglia bewirkt eine Übererregbarkeit der Neuronen, welche neuronale Netzwerke stört und zu einem erhöhten neuronalen Zelluntergang führt (Crews & Vetreno, 2015; Zhao et al., 2013). Außerdem induziert sie die Produktion proinflammatorischer Zytokine im ZNS (Crews et al., 2015) und führt zu einer Hochregulation der Expression der Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH)-Oxidase, die eine Umwandlung von Sauerstoff O_2 in freie Sauerstoffradikale O_2^- katalysiert (Qin & Crews, 2012). Vermehrte toxische Sauerstoffradikale induzieren den programmierten Zelltod (Apoptose) von Nervenzellen (Duncan et al., 2016; Circu, Moyer, Harrison, & Aw, 2009; Ozawa, 1997; Fowler et al., 2014).

Darüber hinaus führt die Freisetzung des Tumor-Nekrose Faktors α (TNF α) und verschiedener Interleukine zu einer weiteren Schädigung der Neurone (Qin & Crews, 2012).

Es wird spekuliert, dass die beschriebenen Entzündungsreaktionen im Gehirn außerdem zu einer Ödembildung führen (Wolter, 2006; Crews et al., 2004).

Mit Hilfe der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie (DTI) konnten Veränderungen der Mikroarchitektur der weißen Substanz im Balken (Corpus callosum) sowie im Marklager (Zentrum semiovale) mit einer Akkumulation intra- und extrazellulärer Flüssigkeit in Verbindung gebracht werden (Pfefferbaum & Sullivan, 2005; Wolter, 2006). Neben dem Zellverlust infolge der beschriebenen neurotoxischen Mechanismen soll auch die alkoholbedingte Störung der adulten Neurogenese einen Beitrag zur neuronalen Degeneration leisten (Wolter, 2006; Crews et al., 2004).

In Studien an adulten Ratten konnte gezeigt werden, dass Alkohol einen hemmenden Effekt auf die Proliferation neuronaler Stammzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus hat (K. Nixon & Crews, 2002). Weitere Bestandteile der adulten Neurogenese sind neben der Zellproliferation die Ausdifferenzierung, die Migration und das Überleben der neugebildeten Zellen (K. Nixon, 2006; Cameron & McKay, 2001; Cameron, Woolley, McEwen, & Gould, 1993; Geil et al., 2014).

Auch das verringerte Überleben der neugebildeten Zellen (Kimberly Nixon, 2006; Herrera et al., 2003) und eine Störung der anderen genannten Schritte der Neurogenese werden als möglicher Bestandteil der Neurodegeneration durch Alkohol diskutiert (Geil et al., 2014).

Auch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit folgender Ausschüttung von Glukokortikoiden im Kontext einer Stressreaktion (Wolter, 2006) könnte möglicherweise einen Einfluss auf die Neurogenese ausüben und zu einer Schädigung des Hippocampus führen (Crews, Nixon, & Ph, 2003).

Weitere Überlegungen beziehen sich auf die Entdeckung einer Abnahme Acetylcholin- und N-Acetyl-Aspartat (NAA) -haltiger Kompartimente in Frontalhirn und Zerebellum, welche bei Abstinenz zumindest teilweise wieder anzusteigen scheinen (Wolter, 2006; Crews et al., 2005; Ende, Walter, Welzel, Heinz, & Mann, 2003; Bendszus M., Weijers H.-G., Wiesbeck G., Warmuth-Metz M., Bartsch A.J., Engels S., Boning J., 2001; Bartsch et al., 2007).

Auch während des akuten Entzugs scheinen Nervenzellen geschädigt zu werden (Duka, Townshend, Collier, & Stephens, 2003): Wolter et al. (Wolter, 2006) spricht von einer „Glutamatmodulierten Zytotoxizität“, die ebenfalls zum Zelluntergang führen soll.

Passend dazu konnte an aus Mäusen entnommenen Zellen des Hippocampus, die intermittierend Ethanol im Wechsel mit Entzugsphasen von 24 Stunden ausgesetzt wurden, immunhistochemisch eine Zytotoxizität nachgewiesen werden (Reynolds, Berry, Sharrett-Field, & Prendergast, 2015). Signifikante immunhistochemische Veränderungen in Form einer verminderten Bindung eines neuronenspezifischen Markers, traten erst bei mehrfach wechselnden Phasen von Alkoholexposition und -karenz auf. Zudem konnten die Autoren einen Zusammenhang zwischen der hippocampalen Zytotoxizität und dem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor, einem Glutamatrezeptor auf Nervenzellen und Astrozyten (M.-C. Lee et al., 2010), zeigen (Reynolds et al., 2015).

Neurokognitiv könnten alkoholbedingte Veränderungen in dopaminergen Signalwegen, die im präfrontalen Kortex (PFC) besonders ausgeprägt sind, eine wichtige Rolle bei der Supprimierung der Exekutiven Funktionen bei Alkohol-Patienten spielen. Vermutlich bleiben diese auch bei Abstinenz bestehen (Trantham-Davidson & Chandler, 2015).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich chronischer Konsum von Alkohol auf unterschiedliche biologische und neurokognitive Prozesse des Gehirns auswirkt. Die genannten Theorien und Hypothesen sind Versuche, die beim Menschen in der zerebralen Bildgebung sowie post mortem beobachteten Veränderungen des Gehirns zu erklären.

1.2 Eingeschränkte Leistung in neuropsychologischen Tests

Unter der Annahme, dass chronischer übermäßiger Alkoholkonsum aufgrund der Neurotoxizität zu dauerhaften kognitiven Einschränkungen führt, wurden in den USA, in Kanada und in Europa verschiedene Studien durchgeführt, die zeigen, dass alkoholabhängige Probanden bei bestimmten neuropsychologischen Tests schlechter abschneiden als gesunde Probanden.

Besonders betroffen sind die Exekutiven Funktionen (Loeber et al., 2009; Crews et al., 2005; Pitel et al., 2009; Cunha, Nicastrì, de Andrade, & Bolla, 2010; M. Ratti, Bo, Giardini, & Soragna, 2002; Nakamura-Palacios et al., 2014; Zinn, Stein, & Swartzwelder, 2004; Fitzpatrick & Crowe, 2013; Weiss, Singewald, Ruepp, & Marksteiner, 2014; Bernardin, Maheut-Bosser, & Paille, 2014; Trantham-Davidson & Chandler, 2015; Virag et al., 2015).

Der Oberbegriff Exekutive Funktionen beinhaltet eine Reihe von komplexen kognitiven Fähigkeiten, die ein situationsangepasstes und zielorientiertes Verhalten ermöglichen und dem Frontalhirn zugeordnet werden (Drechsler, 2007). Sie werden benötigt, wenn eine Situation ein Abweichen von routinemäßigen Handlungsabläufen erfordert (Drechsler, 2007). Dazu gehören unter anderem die Fähigkeit der Problemlösung und der kognitiven Flexibilität (Weiss, Singewald, Ruepp, & Marksteiner, 2014). Die kognitive Flexibilität zeigt sich im Anpassen der Verhaltensstrategien an situationsbezogene Anforderungen (Cunha et al., 2010). Auch die Selbst- und Impulskontrolle, die durch den Genuss von Drogen reduziert wird und als Prädiktor für die Entstehung von Suchterkrankungen diskutiert wird (Goldstein & Volkow, 2012), zählt mit der Fähigkeit der gezielten Aufmerksamkeitssteuerung und dem zielgerichteten Handeln zu den Exekutiven Funktionen.

Man nimmt an, dass alkoholabhängige Patienten deutlich schlechter mit unwesentlichen und unkorrekten Informationen umgehen können als Gesunde. Dies könnte durch Einschränkungen der gezielten Aufmerksamkeitssteuerung bedingt sein. In einer Studie hatten sie größere Probleme, relevante von irrelevanten Informationen zu trennen als die getesteten Kontrollprobanden (S. J. Nixon et al., 2002). Auch in Vokabeltests und bei Aufgaben, die das abstrakte Vorstellungsvermögen testeten, schnitten die alkoholabhängigen Probanden signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollen (S. J. Nixon et al., 2002).

Weitere Einschränkungen wurden im Bereich des verbalen Kurzzeitgedächtnisses und der Visuomotorik (Auge-Hand-Koordination) (Crews et al., 2005) beschrieben (Fein, Bachman, Fisher, & Davenport, 1990).

Die Forschungsgruppe um G. Fein und L. Bachmann veröffentlichte 1990 eine Untersuchung an abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Sie berichteten, dass die Hälfte bis zwei Drittel der abstinenten alkoholabhängigen Patienten während der ersten Monate der Abstinenz kognitive Defizite aufweisen. Besonders stark betroffen seien dabei die visuell-räumlichen Fähigkeiten, die Integration sensorischer Wahrnehmungen mit motorischer Reaktion und das abstrakte Denken, was die Fähigkeit beschreibt, vielschichtige Informationen zu analysieren, Regelmäßigkeiten und Abfolgen zu detektieren und zu beschreiben und auf diese Weise komplexe Probleme zu lösen. (Fein et al., 1990; Xavier Noël, Bechara, Dan, Hanak, & Verbanck, 2007).

Auch konnten die abstinenten alkoholabhängigen Patienten Testaufgaben mit Zeitbegrenzung weniger effektiv lösen als die gesunden Kontrollprobanden (Zinn et al., 2004).

1.2.1 Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Einschränkungen und der Dauer des chronischen Alkoholkonsums

Im Unterschied zur Annahme von MJ Eckardt (Eckardt et al., 1998), dass neuropsychologische Defizite erst ab einem chronisch erhöhten Alkoholkonsum über mindestens zehn Jahre hinaus entstehen, fanden Beatty et al. (Beatty, Tivis, Stott, Nixon, & Parsons, 2000), dass langjähriger Alkoholkonsum keine Voraussetzung für die Entstehung kognitiver Folgen zu sein scheint. Sie fanden allerdings einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Defizite in neuropsychologischen Testungen und dem Ausmaß des Alkoholkonsums der letzten sechs Monate.

In der genannten Studie war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Jahre der Alkoholabhängigkeit (4-9 Jahre versus mindestens 10 Jahre) und den negativen kognitiven Effekten nachweisbar. Die beiden Gruppen zeigten in gleichem Ausmaß Defizite im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Allerdings war die Visuomotorik kein Untersuchungsgegenstand.

Auch in den Studien von Mann et. al. (Mann, K., Günther, A., Stetter, F., Ackermann, 1999) und Zinn et al. (Zinn et al., 2004) konnte kein essentieller Effekt zwischen der

Dauer der Alkoholabhängigkeit und der neuropsychologischen Leistung festgestellt werden.

Fein et al. (Fein et al., 1990) fanden heraus, dass die Anzahl der Tage seit dem letzten konsumierten alkoholischen Getränk sowie das Alter der Probanden den größten Einflussfaktor auf die Leistung in neuropsychologischen Tests darstellten. Die Dauer der Abhängigkeit war dabei nur ein schwacher Prädiktor.

Eine Ausnahme stellen die motorischen Funktionen dar. Veränderungen dieser Funktionen sind laut Fein et. al. (1990) sowohl nach akuter Aufnahme von Alkohol als auch dauerhaft nach langjährigem übermäßigem Alkoholkonsum nachweisbar und in ihrer Ausprägung und Konstanz abhängig von der Dauer des übermäßigen Alkoholkonsums. Je länger eine Alkoholabhängigkeit bestand, desto schwerer waren die motorischen Funktionen eingeschränkt und desto länger blieben diese Einschränkungen nach vollständiger Einstellung des Alkoholkonsums bestehen.

1.2.2 Entwicklung neuropsychologischer Einschränkungen in den unterschiedlichen Stadien der Abstinenz / Abstinenztypen

Fein et al. haben in ihrer Arbeit drei zeitlich nacheinander folgende Stadien der Abstinenz beschrieben (Fein et al., 1990). Das erste Stadium umfasst die akute Detoxikation und dauert zwei Wochen. Das zweite Stadium beginnt nach den ersten zwei abstinenten Wochen und erstreckt sich über die ersten zwei Monate nach dem letzten Alkoholgenuss. Nachdem die Symptome des akuten Entzugs, wie Gereiztheit und Verwirrtheit, abgeklungen sind, zeigen sich in dieser zweiten Phase die konstanteren, aber zum großen Teil reversiblen neuropsychologischen Einschränkungen. Hierbei sei nach dem Zwei-Faktoren-Modell der Intelligenz nach Cattell (Klauer & Leutner, 2010) fast ausschließlich die fluide Intelligenz betroffen, unter die vor allem die Auffassungsgabe und das Verarbeitungsniveau sowie zusammengefasst die Exekutiven Funktionen zählen. Die kristalline Intelligenz in Form von explizitem Wissen und implizit gelernten Handlungsabläufen und Verhaltensweisen sei nicht betroffen.

Das dritte Stadium bezeichnet die langfristige Abstinenz zwischen drei Monaten und fünf Jahren. In dieser Phase seien nur noch die Reste der neuropsychologischen Einschränkungen zu detektieren, die sich nur langsam oder überhaupt nicht

regenerieren. Zu diesen länger bestehenden Funktionseinschränkungen zählen besonders die mentale Flexibilität, visuell-räumliche Fähigkeiten, sowie nonverbales abstraktes Denken und das nonverbale Kurzzeitgedächtnis (Fein et al., 1990).

In einer nachfolgenden Studie beschäftigten sich die Wissenschaftler abermals mit der Gruppe der langfristig abstinenten Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Die Probanden dieser Studie waren im Durchschnitt 6,7 Jahre abstinent und zeigten im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe nur noch Unterschiede in der räumlichen Verarbeitung. Gruppenunterschiede in anderen neuropsychologischen Testdomänen zeigten sich nicht (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006).

Andere Studien bestätigten die Hinweise für das Auftreten einer zumindest partiellen Regeneration kognitiver Funktionen und beschrieben, dass neuropsychologische Einschränkungen insbesondere bei Patienten mit kurzer Abstinenzzeit auftraten und sich möglicherweise nach länger andauernder Abstinenz wieder zurückbilden könnten (Loeber et al., 2009; Mann, K., Günther, A., Stetter, F., Ackermann, 1999; Pitel et al., 2009).

Sullivan et. al beschrieben im Jahr 2000, dass die Abstinenz von Alkohol mit selektiven funktionellen Verbesserungen einhergeht. In ihrer longitudinalen Studie zeigten abstinente Männer innerhalb von Monaten ohne Alkoholexposition Verbesserungen bezüglich des nonverbalen Gedächtnisses, der visuell-räumlichen-Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit (Sullivan, Rosenbloom, Lim, & Pfefferbaum, 2000; Crews et al., 2005).

In der Studie von Mann et al. (1999) wurden alkoholabhängige männliche Probanden nach einer Woche sowie nach sechs Wochen Abstinenz neuropsychologisch getestet. Bei der Erstmessung zeigten sich bei den Patienten kognitive Defizite in 5 der 12 untersuchten neuropsychologischen Testgebiete. Bei der Zweitmessung 5 Wochen später fiel auf, dass sich die Probanden in 4 der 5 Kategorien, in denen sie zuvor schlechter performt hatten als die Kontrollen, signifikant verbessert hatten und sie nur noch im Bereich des verbalen Kurzzeitgedächtnisses signifikant schlechter abschnitten als die gesunden Kontrollen. Die gesunde Kontrollgruppe wurde ebenfalls zweimal im Abstand von 5 Wochen getestet, um einen Lerneffekt zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt ausschließen zu können.

Die Autoren formulierten folglich die Hypothese, die Mehrzahl der kognitiven Defizite bei alkoholabhängigen Patienten regeneriere sich schon innerhalb der ersten Wochen der Abstinenz (Mann, K., Günther, A., Stetter, F., Ackermann, 1999).

1.3 Zerebrale Atrophie

Neben den funktionellen Einschränkungen zeigen sich in bildgebenden und post-mortem Studien wiederholt auch strukturelle Auffälligkeiten bei alkoholabhängigen Patienten. Besonders eindrücklich sind dabei die Abnahme des Volumens der grauen und weißen (Pfefferbaum & Sullivan, 2005; Harper et al., 2005; Kril, Halliday, Svoboda, & Cartwright, 1997) Substanz sowie eine Größenzunahme der Ventrikel. (Crews et al., 2005; Bernardin et al., 2014)

Die Substantia grisea ist besonders fronto-parietal (Bernardin et al., 2014) und im temporalen Kortex (Kril et al., 1997; Chanraud et al., 2007) betroffen, die Substantia alba ebenfalls fronto-parietal und im Corpus callosum (S. Lee, Jung, & Na, 2005; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006; Chanraud et al., 2007). Die Degeneration der weißen Substanz wird mit einer Demyelinisierung (Yalcin, Nunez, Tong, & de la Monte, 2015) und mit Veränderungen der axonalen Membranen in Verbindung gebracht (Gazdzinski, Durazzo, Mon, Yeh, & Meyerhoff, 2010; Harper, 2009; Pfefferbaum & Sullivan, 2005).

Auch das Zerebellum (Harper et al., 2005; Harper, 2009; Sullivan, Deshmukh, Desmond, Mathalon, et al., 2000; Chanraud et al., 2007) und subkortikale Strukturen wie Hypothalamus, Thalamus (Kril et al., 1997; Chanraud et al., 2007) und Nucleus caudatus sind von der alkoholbedingten Atrophie betroffen (Cardenas, Studholme, Meyerhoff, Song, & Weiner, 2005).

Ebenso werden wiederholt eine Vergrößerung der Sulci und eine Verschmälerung der Gyri beschrieben (Crews et al., 2005; Crews et al., 2004; Harper et al., 2005; Moselhy, Georgiou, & Kahn, 2001; Oscar-Berman & Marinković, 2007; O'Neill, Cardenas, & Meyerhoff, 2001). Zudem konnte gezeigt werden, dass der Neokortex bei alkoholabhängigen Patienten dünner ist als bei den Kontrollprobanden (Durazzo et al., 2011). Das Schrumpfen der Hirnmasse konnte dabei in CT- und MRT-Studien insbesondere dem Frontallappen zugeordnet werden (Moselhy et al., 2001; Kubota et al., 2001; Kril et al., 1997; Rosenbloom, Sullivan, & Pfefferbaum, 2003).

Es wird vermutet, dass Alkohol die physiologisch mit höherem Lebensalter auftretende Volumenreduktion beschleunigt und verstärkt, sodass die strukturellen Schäden bei Patienten in höherem Alter stärker ausgeprägt sind (Kubota et al., 2001; Cardenas et al., 2005; Oscar-Berman & Marinković, 2007).

Auch ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Alkoholkonsums und der Schwere der Atrophie wird angenommen. Diskutiert wird, ob die Alkoholmenge, die

über die komplette Lebenszeit aufgenommen wird (Harper, 2009; Fein et al., 2002; Harper et al., 2005) oder der aktuelle Alkoholkonsum (Cardenas et al., 2005) den bedeutenderen Einfluss auf die strukturellen Defizite nehmen. Aber auch das Alter, in dem das Trinken alkoholischer Getränke begonnen wurde, scheint mit dem Ausmaß des zerebralen Schadens negativ zu korrelieren (Chanraud et al., 2007).

Fein et al. (2002) stellten die Hypothese auf, die üblicherweise untersuchten behandlungswilligen alkoholabhängigen Patienten würden möglicherweise schwerere strukturelle Einschränkungen zeigen als Alkoholabhängige, die keine Behandlung wünschen. Um dies zu testen, untersuchte die Forschungsgruppe alkoholabhängige therapienaive Probanden im MRT und verglich die Daten mit den Ergebnissen gesunder Probanden.

Die alkoholabhängigen Probanden zeigten eine Volumenreduktion des gesamten Gehirns und spezifisch im präfrontalen und parietalen Kortex. Die Volumenreduktion war auch hier abhängig vom Alter. Es fand sich jedoch keine Volumenminderung der weißen Substanz oder des temporalen Kortex im Vergleich zu den Kontrollen (Fein et al., 2002).

Cardenas et al. (2005) bestätigten die Ergebnisse von Fein et al.: auch sie fanden ausschließlich eine Volumenminderung der grauen, nicht aber der weißen Substanz bei der Untersuchung von Probanden, die weiterhin große Mengen Alkohol konsumierten. Zudem fanden sie einen positiven Zusammenhang des Ausmaßes der Volumenreduktion der grauen Substanz mit der Schwere der aktuellen Trinkgewohnheiten (Cardenas et al., 2005).

Der Unterschied zu abstinenten alkoholabhängigen Patienten könnte sich daraus erklären, dass die therapienaiven Probanden weniger negative Begleitsymptome zeigen, da die Alkoholabhängigkeit weniger stark ausgeprägt ist und sie deshalb keinen Therapiewunsch hegen. Zudem waren die Probanden jünger als die in der Literatur untersuchten Patienten (Fein et al., 2002).

Eine weitere Theorie für das Fehlen der Volumenreduktion der weißen Substanz könnte das Fehlen der durch den Entzug ausgelösten Neurotoxizität sein (O'Neill et al., 2001; Duka et al., 2003).

1.3.1 Partielle Rückbildung der zerebralen Atrophie

Ein Überwinden der Alkoholabhängigkeit bzw. eine Genesung geht mit einem Rückgang alkoholbedingter zerebraler Defizite einher. Eine zerebrale Atrophie ist im Falle einer Abstinenz zumindest teilweise reversibel (Crews et al., 2005; Ende, Demirkaya, Welzel, Diehl, & Mann, 2004; Bartsch et al., 2007; Bernardin et al., 2014). Dies spricht für eine neuronale Reorganisation, die neuronale Plastizität voraussetzt: die zerebralen Strukturen besitzen die Fähigkeit, sich zu regenerieren, neue synaptische Verbindungen herzustellen und sich zumindest teilweise zu erneuern.

Hinweise auf diese Regenerationstheorie liefert die strukturelle und funktionelle Bildgebung bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten. Die erhobenen Daten zeigen eine selektive funktionale Verbesserung der Probanden sowie eine partielle Zunahme der Hirnmasse (Crews et al., 2005).

Kontrollierte longitudinale Neuroimaging-Studien berichten über einen Anstieg des Volumens der kortikalen grauen Substanz innerhalb eines Monats Abstinenz. Die Zunahme der weißen Substanz und eine Volumenreduktion der Ventrikel zeigten sich erst bei langfristig abstinenten Patienten (Pfefferbaum et al., 1995; O'Neill et al., 2001; Ende et al., 2004; Crews et al., 2005).

O'Neill et al. (2001) verglichen strukturelle und spektroskopische MRT-Daten abstintenter Patienten mit Alkoholabhängigkeit mit den Ergebnissen alkoholabhängiger Probanden mit fortgeführtem Alkoholabusus. Dabei fanden sie unter Abstinenzbedingungen eine strukturelle Regeneration in spezifischen Hirnarealen, aber auch das Persistieren von strukturellen Langzeitschäden in anderen spezifischen Arealen. Außerdem hatten die abstinenten Probanden signifikant weniger Läsionen innerhalb der weißen Substanz des gesamten Gehirns als die Probanden, die weiterhin Alkohol konsumierten. (O'Neill et al., 2001)

Die Zunahme der weißen Substanz scheint in den ersten Monaten der Abstinenz den größten Anteil an der Zunahme der Hirnmasse zu tragen (Agartz et al., 2003; Ende et al., 2004; Pfefferbaum & Sullivan, 2005; Shear, Jernigan, & Butters, 1994).

Auch die Dilatation der Ventrikel und Sulci zeigte sich unter Abstinenz rückläufig (O'Neill et al., 2001; Shear et al., 1994).

Neben der reinen Volumenzunahme deuten Studien auch auf eine metabolische Regeneration hin: es kommt zur Zunahme Acetylcholin- und N-Acetyl-Aspartat (NAA)-haltiger Kompartimente in Frontalhirn und Zerebellum, welche zuvor durch die Alkoholexposition supprimiert wurden (Volter, 2006; Crews et al., 2005; Ende et al.,

2003; Bendszus M., Weijers H.-G., Wiesbeck G., Warmuth-Metz M., Bartsch A.J., Engels S., Boning J., 2001; Bartsch et al., 2007). Auch eine Zunahme der Perfusion der grauen Substanz im Frontalhirn wurde beschrieben (Durazzo, Mon, Gazdzinski, & Meyerhoff, 2017).

Es wird spekuliert, dass die funktionellen Verbesserungen bei Abstinenz zwei möglichen Regenerationsmechanismen unterliegen: zum einen dem Repair von Nervenzellen in spezifischen neuronalen Lokalisationen bzw. Systemen und zum anderen der Reorganisation von strukturellen neuronalen Netzwerken und funktionellen Strategien, die zur Ausübung von Aufgaben benötigt werden (Crews et al., 2005). In verschiedenen Studien konnte mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden, dass abstinente alkoholabhängige Probanden für bestimmte Aufgaben andere neuronale Systeme aktivieren als die Kontrollprobanden und damit dieselbe Leistung erbringen wie die Kontrollen (Crews et al., 2005; De Rosa, Desmond, Anderson, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004; Pfefferbaum et al., 2001; Bernardin et al., 2014). Dies spricht eher für die zweite Hypothese, also die Reorganisation neuronaler Netzwerke (Crews et al., 2005).

Zudem zeigte sich bei alkoholabhängigen Probanden beim Lösen von Aufgaben, die das verbale Arbeitsgedächtnis testen, eine stärkere Aktivierung von Arealen in linksfrontalen und rechten zerebellären Hirnregionen als bei Gesunden (Desmond et al., 2003).

Zusätzlich kommt es durch die aufgehobene Hemmung der Neurogenese im Hippocampus zu einer Zellvermehrung und Bildung neuer Nervenzellen (Crews et al., 2005).

1.4 Zuordnung der kognitiven Einschränkungen zu bestimmten zerebralen Lokalisationen

Nachdem bei alkoholabhängigen Patienten sowohl funktionelle als auch anatomische Veränderungen beschrieben wurden, begann der bis heute andauernde Versuch, neuropsychologische Einschränkungen bestimmten zerebralen Lokalisationen zuzuordnen.

Es existieren verschiedene Erklärungsmodelle zur Entstehung der kognitiven Langzeitfolgen nach chronischem exzessivem Alkoholkonsum. Neben der führenden Frontalhirntheorie (Uekermann, Daum, Schlebusch, Wiebel, & Trenckmann, 2003; Moselhy et al., 2001), die einen Zusammenhang zwischen den kognitiven Einschränkungen nach chronischem Alkoholkonsum mit Veränderungen im Frontallappen wie einer Atrophie, einem verringertem Glukoseverbrauch oder einem reduzierten zerebralen Blutfluss in diesen Bereichen beschreibt (Nicolas et al., 1993) und angibt, bei alkoholabhängigen Probanden, seien insbesondere kognitive Funktionen beeinträchtigt, die frontalen Regionen des Gehirns zugeordnet werden können, liefern auch die Lateralisations-Hypothese, die beschreibt, dass die Funktionen der rechten Hemisphäre durch Alkoholeinfluss schwerwiegender geschädigt werden als die der linken Hemisphäre und die „diffuse brain dysfunction“-Theorie, die die kognitiven Einschränkungen mit frühzeitigen Alterungsprozessen des Gehirns vergleicht, mögliche Erklärungsansätze (Stavro, Pelletier, & Potvin, 2013).

Es gibt Hinweise, die für eine Korrelation zwischen bestimmten strukturellen Veränderungen und der kognitiven Performance sprechen (Chanraud et al., 2007; Harper, 2009).

Chanraud et. al. (2007) konnten einen Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Defiziten und dem Volumenverlust der grauen Substanz im Frontallappen, der Insula, des Hippocampus, Thalamus und Zerebellums detektieren. Auch der Volumenverlust im Hirnstamm war positiv mit kognitiven Testergebnissen korreliert (Chanraud et al., 2007). Die Autoren beschrieben die Ergebnisse als Bestätigung des zerebellären-thalamo-kortikalen Modells, bei dem ein subkortikaler Volumenverlust die Funktionen des Frontallappens ungünstig beeinflusst und auf diese Weise bei alkoholabhängigen Menschen zu einer Verminderung der Exekutiven Funktionen beiträgt (Chanraud et al., 2007).

Eine aktuelle deutsche Studie bestätigte die mehrfach beschriebene Reduktion der grauen Substanz im linken inferioren frontalen Gyrus und konnte zudem eine positive

Korrelation zwischen dem Hirnvolumen an diesem spezifischen Ort und der Reaktionszeit während des Stop-Signal-Tests beschreiben (Wiers et al., 2015). Dies impliziert einen Zusammenhang zwischen der lokalen Reduktion des Volumens der grauen Substanz im frontalen inferioren Gyrus und einer Verringerung der Reaktionszeit. Die Autoren der Studie stellen die Hypothese auf, dass die Beeinträchtigung der Impulskontrolle sowohl Risikofaktor für eine Alkoholabhängigkeit als auch Folge einer solchen oder sogar beides sein könnte (Wiers et al., 2015).

Vorhergehende Studien fanden allerdings keine Korrelation zwischen den Defiziten der Exekutiven Funktionen und dem Substanzverlust im Frontalhirn (Chanraud et al., 2007; M. T. Ratti et al., 1999; Wang et al., 1993).

Es wird vermutet, dass die ersten Anzeichen kognitiver Dysfunktion bis zu zehn Jahre vor dem Erscheinen morphologisch nachweisbarer Neurodegeneration auftreten (Chanraud et al., 2007; Tuck & Jackson, 1991).

Wang et. al. (1993) fanden keine Korrelation zwischen neuropsychologischen Testergebnissen und der zerebralen Atrophie, dafür aber einen Zusammenhang der kognitiven Leistung mit dem frontalen Glukosemetabolismus. Dies deutet einen Zusammenhang zwischen den eingeschränkten kognitiven Funktionen und der Funktion des Frontallappens an und lässt darauf schließen, dass die funktionellen und metabolischen Auffälligkeiten vor den strukturell-detektierbaren Veränderungen auftreten. (Wang et al., 1993)

Zudem werden Überlegungen bezüglich der selektiven frontalen Neurodegeneration und des Fokus der Atrophie der weißen Substanz auf frontale Strukturen durch neuropsychologische Ergebnisse und MRT-Studien bestärkt. Auch eine Veränderung des regionalen Blutflusses im Frontalhirn stützt die Theorie eines Zusammenhangs der frontalen Degeneration mit Einschränkungen kognitiver Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis (Kril et al., 1997; Oscar-Berman & Marinković, 2007).

Durch Weiterentwicklung der funktionellen und strukturellen Bildgebung konnten weitere Erkenntnisse gewonnen werden, welche die Frontalhirnhypothese bestätigen: Verschiedene Studien identifizierten mit Hilfe von funktionellem Neuroimaging einen Zusammenhang zwischen der Aktivität des präfrontalen Kortex (PFC) im Speziellen des inferioren (Levy & Wagner, 2011) und medialen (Alexander & Brown, 2011) frontalen Gyrus und der Inhibitionsfähigkeit, welche zu den Exekutiven Funktionen

gezählt wird (Goldstein & Volkow, 2012; X. Noël et al., 2002; Trantham-Davidson & Chandler, 2015; Fowler et al., 2014).

Schulte et. al. (2012) fanden mit Hilfe von fMRT-Untersuchungen an alkoholabhängigen und gesunden Probanden ein verändertes Aktivierungsmuster im posterioren cingulären Kortex (PCC) während der Testung der Inhibitionsfähigkeit (Stroop-Test). Die Veränderungen in der Aktivierung des PCC waren positiv mit der Alkoholmenge, die in der bisherigen Lebenszeit aufgenommen wurde, korreliert. In den ebenfalls durchgeführten DTI-Messungen zeigte sich eine Verminderung der Konnektivität zwischen medialem und posterioren Gyrus cinguli und dem medialen präfrontalen Kortex. Das konnektive Netzwerk zwischen Mesencephalon und orbitofrontalem Kortex war bei den alkoholabhängigen Probanden hingegen stärker ausgeprägt als bei den gesunden Probanden (Schulte, Müller-Oehring, Sullivan, & Pfefferbaum, 2012). Möglicherweise ist die stärkere Aktivierung funktioneller Netzwerke bei abstinenten alkoholabhängigen Probanden eine Kompensationsstrategie, durch die die Einschränkungen, die durch die zerebralen Läsionen entstehen, ausgeglichen und minimiert werden sollen und durch die in manchen Testbatterien eine unauffällige Performance der Probanden erreicht werden kann (Chanraud, Pitel, Pfefferbaum, & Sullivan, 2011).

Die durch die DTI-Messungen sichtbar gemachten Veränderungen der Mikrostrukturen der weißen Substanz treten am stärksten in frontalen Bereichen des Gehirns auf. Kürzlich wurde beschrieben, dass das frontostriatale Netzwerk betroffen ist, welchem die Inhibitionskontrolle zugeschrieben wird (Fortier et al., 2014).

Chanraud et al. (2015) berichteten, dass fMRT-Signale im posterioren Gyrus cinguli und in zerebellären Regionen bei alkoholabhängigen Probanden weniger synchronisiert auftreten als bei gesunden Kontrollprobanden. Dies deutet auf eine Einschränkung der funktionellen Konnektivität hin (Chanraud et al., 2011; Fein & Cardenas, 2015).

Auch Jung et al. (2014) berichten, dass Einschränkungen in der funktionalen Konnektivität zwischen dorsalem anterioren Gyrus cinguli (dACC) und zerebellären Strukturen zu einer Verstärkung des Netzwerks zwischen dACC und der prämotorischen Rinde führen (Jung et al., 2014). Dieser Kompensationsmechanismus scheint bei einfachen, eindeutigen Voraussetzungen effektiv zu sein, bei komplizierteren Aufgaben wie dem Planen und Ausführen von Verhaltensstrategien, wiederum zu scheitern (Jung et al., 2014). Möglicherweise trägt dies dazu bei, dass

alkoholabhängige Patienten trotz des Wissens um die negativen Auswirkungen von Alkohol kontinuierlich negative Entscheidungen bezüglich ihres Alkoholkonsums treffen und den Konsum nicht einstellen (Fein & Cardenas, 2015).

Auch Wieland et. al. (2014) stellten die Hypothese auf, alkoholbedingte Veränderungen der funktionellen Konnektivität neuronaler Netzwerke würden die exekutiven Kontrollfunktionen stören und könnten auf diese Weise dazu führen, dass eine Alkoholabhängigkeit aufrechterhalten wird und es zu Rückfällen kommt (Weiland et al., 2014).

Eine weitere Studie fand eine signifikant reduzierte Aktivierung im Gyrus cinguli sowie in medialen und superioren frontalen Regionen, die negativ mit der Höhe der Impulsivität korrelierte. Alkoholabhängige Probanden wiesen höhere Werte für Impulsivität auf als die Kontrollen (Chen et al., 2007).

Zusätzlich zu den beschriebenen spezifischen Läsionen kann man die kognitiven Einschränkungen möglicherweise auch Störungen in spezifischen Regelkreisen und neuronalen Netzwerken zuordnen (Chanraud et al., 2011).

Anpassungsfähiges, adäquates Verhalten erfordert ein kognitives Kontrollsystem, welches die aktuelle Handlungsweise überprüft und deren Resultat mit der ursprünglichen Intention abgleicht. Bei Inkongruenz muss im Anschluss eine Anpassung des Verhaltens initiiert und zielführendes Verhalten gelernt werden (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004).

Das kognitive Kontrollsystem koordiniert Prozesse wie die Fokussierung oder Umlenkung der gezielten Aufmerksamkeit, die Hemmung inadäquaten Verhaltens und die Anpassung von Verhaltensweisen in Folge von Rückmeldungen der Umwelt (Jung et al., 2014). Dieses kognitive Kontrollsystem wird durch exzessiven Alkoholkonsum geschädigt (Jung et al., 2014; Schulte et al., 2012).

Fehler in diesem kognitiven Netzwerk konnten einer Aktivierung in einem großen Bereich des posterioren medialen frontalen Kortex (pmFC) zugeordnet werden (Ridderinkhof et al., 2004). Zudem zeigten sich funktionelle Interaktionen zwischen dem pmFC und dem lateralen präfrontalen Kortex (Ridderinkhof et al., 2004).

Ein weiteres, immer wieder beschriebenes und untersuchtes Netzwerk ist die Verbindung zwischen zerebellären und frontalen Bereichen des Gehirns.

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass es bei alkoholabhängigen Patienten zu einer Verminderung des Volumens der weißen Substanz im Zerebellum kommt (Phillips, Harper, & Kril, 1987; Sullivan, Deshmukh, Desmond, Lim, & Pfefferbaum, 2000; Harper, 2009). Dabei ist besonders der Kleinhirnwurm (Vermis) betroffen (Oscar-Berman & Marinković, 2007), es kommt aber auch zu einer Reduzierung der grauen und weißen Substanz der Kleinhirnhemisphären (Sullivan, Deshmukh, Desmond, Lim, et al., 2000).

Diese Erkenntnis könnte von besonderer Bedeutung sein, da das Kleinhirn durch verschiedene Kreisläufe und Verbindungen mit Thalamus und Kortex vermutlich eine bedeutende Rolle in der Veränderung neuropsychologischer Performance, wie den Exekutiven Funktionen spielt (Sullivan, 2003; Schmahmann, 1998; Fitzpatrick & Crowe, 2013; Chanraud et al., 2007).

Passend dazu wurde eine spezifische Reduktion der funktionellen Konnektivität zwischen Frontalhirn und Zerebellum bei alkoholabhängigen Patienten beschrieben (Rogers, Parks, Nickel, Katwal, & Martin, 2012). In anderen Hirnregionen konnten die Autoren eine solche Veränderung nicht feststellen (Rogers et al., 2012).

Einen weiteren Einfluss auf die kognitive Funktionalität hat vermutlich die bei alkoholabhängigen Probanden gefundene Ausdünnung des Corpus callosum, der für den Informationsaustausch zwischen linker und rechter Großhirnhälfte sorgt. Diese Rarefizierung wurde in MRT und DTI-MRT-Messungen detektiert und war mit schlechteren Punktwerten bei Tests, die die räumliche Orientierung und das Arbeitsgedächtnis prüfen, verbunden (Wolter, 2006; Pfefferbaum et al., 2006).

Zusammenfassend weisen die beschriebenen Ergebnisse darauf hin, dass übermäßiger Alkoholkonsum zu einer Beeinträchtigung zerebraler Strukturen und ihrer Verbindungen untereinander führt, was eine Einschränkung der kognitiven Funktionen dieser spezifischen Areale zur Folge hat (Crews et al., 2004; Jung et al., 2014; Oscar-Berman & Marinković, 2007).

1.5 Fragestellung

Wie oben dargestellt, kommt es durch den neurotoxischen Effekt des Alkohols bei chronisch-alkoholabhängigen Patienten zu einer strukturellen Schädigung zerebraler Strukturen, die mit funktionellen Einschränkungen einhergeht.

Wir testeten eine Gruppe akut abstinenter Patienten und eine Gruppe gesunder Kontrollen neuropsychologisch. Dabei überprüften wir unter anderem die besonders vulnerablen und häufig bei Alkoholabhängigen eingeschränkten Exekutiven Funktionen. Beim Vergleich der neuropsychologischen Leistung der beiden Gruppen erwarteten wir, dass die Patienten schlechter abschneiden als die Kontrollprobanden. Zur Frage der partiellen Regeneration funktioneller Einschränkungen wurden die alkoholabhängigen Patienten nach Ablauf weiterer zwei Wochen, in denen sie abstant waren und im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit behandelt wurden, erneut getestet und die Ergebnisse mit der Ausgangstestung verglichen.

Zudem wurde zu den Zeitpunkten t1 und t2 jeweils eine strukturelle MRT-Messung durchgeführt und die Differenzbilder der strukturellen MRT-Daten verglichen. Wir erwarteten dabei einen Zuwachs der grauen Substanz zwischen den beiden Messpunkten. Da in der Literatur viele, teilweise widersprüchliche Strukturveränderungen beschrieben wurden, interessieren wir uns besonders für die Lokalisation der Volumenänderung.

Die Differenzbilder verglichen wir anschließend mit den Veränderungen der neuropsychologischen Leistung und untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der strukturellen und funktionellen Regeneration besteht und ob die Verbesserung einzelner Funktionen bestimmten zerebralen Lokalisationen zugeordnet werden kann.

Aus den genannten Überlegungen ergeben sich folgende Hypothesen:

H1: abstinente alkoholabhängige Patienten schneiden in neuropsychologischen Testungen schlechter ab als die Kontrollprobanden

H2: die Performance der abstinenten alkoholabhängigen Patienten verbessert sich von t1 zu t2

H3: im Intervall von t1 zu t2 kommt es zu einer Zunahme der grauen Substanz

H4: die Regenerationsprozesse auf neuronaler und behavioraler Ebene sind korreliert

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung und Untersuchung der Probanden erfolgte im Rahmen des SFB 636 D6 Projektes, welches von der Deutschen Forschungsgesellschaft gefördert wurde, sich mit dem Belohnungslernen und Extinktionstraining bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten beschäftigte und in diesem Zusammenhang insbesondere den Einfluss der fronto-striatalen Konnektivität untersucht hat.

Die Teilnahme der Patienten, die sich entweder in stationärer Behandlung im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim befanden oder teilstationär in der angeschlossenen Suchttagesklinik behandelt wurden, erfolgte auf freiwilliger Basis.

Bei einem während der MRT Messung durchgeführten Belohnungsparadigma (Reward anticipation task (Kirsch et al., 2003)) konnten die Patienten bei beiden Messterminen jeweils bis zu 20 Euro gewinnen.

Als Probanden eingeschlossen wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die sich aufgrund der Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach den ICD-10 und DSM-IV-Kriterien (siehe Anhang) im Zeitraum vom 1.6.2012 bis zum 31.08.2015 im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Behandlung befanden und sich bereit erklärt hatten, als Probanden im SFB D6 Projekt mitzuwirken.

Die Probanden mussten seit mindestens 5, maximal 21 Tagen vor dem ersten Testzeitpunkt kontrolliert abstinent sein.

Ausreichende mündliche und schriftliche Verständigungsmöglichkeiten in deutscher Sprache und die Fähigkeit zur Einwilligung waren ebenfalls Voraussetzung für den Studieneinschluss. Zudem wurde eine korrigierte Sehkraft von mindestens 0,8 verlangt.

Zu den Ausschlusskriterien, die eine Studienteilnahme verhinderten, zählten das aktuelle oder während der letzten 12 Monate beschriebene Auftreten einer psychiatrischen Störung der Achse 1 nach DSM- IV und ICD-10, mit Ausnahme der Abhängigkeit von Nikotin und Alkohol.

Ebenso konnten Patienten, in deren Anamnese extrapyramidalmotorische neurologische Erkrankungen, oder neurologische Erkrankungen, die das dopaminerge oder limbische System oder den frontalen Kortex verändern, nicht aufgenommen

werden. Eine aktuelle Behandlung mit psychotropen oder antikonvulsiven Medikamenten führte zum Studienausschluss. Eine Vorbehandlung mit Benzodiazepinen oder Clomethiazol musste zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mindestens drei Tage zurückliegen. Auch ein positives Drogenscreening führte zum Ausschluss der Probanden.

Patienten mit chronischen Erkrankungen wie einer schweren Niereninsuffizienz oder Epilepsie, bestehender Schwangerschaft oder Stillzeit konnten ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen werden. Auch das Vorliegen einer Suizidalität oder Fremdgefährdung wurden vor Studieneintritt ausgeschlossen.

Kam es in der Zeit zwischen Erst- und Zweitmessung zu einem Rückfall, führte dies zu einem nachträglichen Ausschluss aus der Studie.

Zudem wurden 49 gesunde Probanden rekrutiert. Die Kontrollprobanden wurden eingeschlossen, nachdem sie sich auf die inserierte Studienausschreibung gemeldet hatten. In einem strukturierten Telefoninterview wurden mit Hilfe des SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV) (Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz, & Zaudig, 1997) psychosomatische und psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen. Zudem wurde mit Hilfe eines Screening-Fragebogens, der das Trinkverhalten und den Umgang mit alkoholischen Getränken in den letzten 12 Monaten abfragt (AUDIT: „Alcohol Use Disorders Identification Test“) (Saunders et al., 1993) ein riskanter Alkoholkonsum oder eine bestehende Alkoholabhängigkeit ausgeschlossen.

Die so ausgewählten Kontrollprobanden wurden denselben neuropsychologischen Tests und MRT-Messungen unterzogen wie die alkoholabhängigen Patienten. Eine Zweitmessung der gesunden Probanden fand nicht statt. Als Entschädigung des Zeitaufwandes wurden den Kontrollprobanden 50 Euro zuzüglich eines Fahrtkostenausgleichs überwiesen. Zudem konnten auch sie bei einem Belohnungsparadigma während des MRTs weitere 20 Euro gewinnen.

In dieser Arbeit wurden die gesunden Probanden herangezogen, um Gruppenunterschiede bei den verschiedenen neuropsychologischen Tests zwischen gesunden und alkoholabhängigen Probanden festzustellen und diese Tests dann gezielt für die Korrelationsanalyse zu betrachten.

Das Studienprotokoll wurde im Rahmen des SFB D6 Projektes von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Karl-Ruprechts-Universität Heidelberg genehmigt.

2.1.1 Probandenkollektiv

Im genannten Zeitraum erfüllten 78 Patienten die notwendigen Kriterien und konnten in die Studie aufgenommen werden. 63 dieser Patienten durchliefen Erst- und Zweitmessung im vorgegebenen Zeitraum. Diese wurden der weiteren Datenanalyse zugeordnet.

Die Daten der 15 nachträglich wegen fehlender Zweitmessung ausgeschlossenen Patienten flossen nicht in die Auswertung ein. Neun von ihnen erlitten einen Rückfall. Drei Patienten brachen die Studie ab, einer von ihnen wegen Platzangst; bei zwei Patienten konnte aufgrund eines Defekts des MRTs nur die neuropsychologische Testung durchgeführt werden und ein Patient konnte wegen eines grippalen Infekts nicht an der Zweitmessung teilnehmen.

Die 63 untersuchten Patienten waren im Mittel 47,59 Jahre alt (SD = 9,4), darunter waren 49 Männer und 14 Frauen. Die Kontrollprobanden unterschieden sich in Bezug auf das Alter nicht signifikant von den Patienten, die Quote an Frauen war aber höher ($\chi = 0,03$). Auch bezüglich der schulischen Ausbildung unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant. Unter den abstinenten Patienten waren deutlich mehr Raucher, als unter den Kontrollprobanden und die kumulative Alkoholmenge der letzten 90 Tage unterschied sich ebenfalls hoch signifikant (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Probandenbeschreibung

	Alkoholabhängige Probanden	Gesunde Kontrollprobanden	Signifikanz
N	63	49	
Alter	M = 47,59 SD = 9,4	M = 46,94 SD = 9,67	$p = 0,72$, n.s.
Geschlecht	49m, 14w 77,78% m, 22,22% w	29m, 20w 59,18% m, 40,82% w	$\chi = 0,03$, s.
Schulbildung	Anzahl	Anzahl	$\chi = 0,032$, s
• Kein Abschluss	3	0	
• „Hauptschule“	18	5	
• „Mittlere Reife“	16	16	
• „Abitur“	26	28	

Rauchstatus R = Raucher NR = Nichtraucher	nR = 40 nNR = 23 63,49% R, 36,51% NR	nR = 5 nNR = 44 10,2% R, 89,8% NR	$\chi =$ 1,15 ^{*8} , s.
Form 90 Menge des konsumierten Alkohols in 90 Tagen [g]	M = 17 503,5 SD = 16 442,5	M = 420,59 SD = 503,35	$p =$ 2,16*10 ⁻¹¹ , s.

2.2 Studiendesign / Procedere

Im Rahmen des SFB 636 D6 Projektes wurde jeder Studienteilnehmer zu einem (Kontrollprobanden) bzw. zwei Zeitpunkten (alkoholabhängige Probanden) einer neuropsychologischen Testbatterie und einer MRT Untersuchung unterzogen. Die zwei Testzeitpunkte lagen mindestens 10, maximal 20 Tage auseinander. Um einen möglichst hohen Vergleichswert zu erhalten, wurden zu beiden Zeitpunkten dieselben Tests, Messungen und Aufgaben durchgeführt.

Nach der Datenerhebung wurde die Leistung der beiden Probandengruppen in den einzelnen neuropsychologischen Tests zum Zeitpunkt t1 ausgewertet und verglichen. Zudem wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Patienten zu den Messzeitpunkten t1 und t2 miteinander verglichen.

Die Testparameter, die einen signifikanten Unterschied zwischen der Erst- und der Zweitmessung zeigten, wurden für die Korrelationsanalyse mit den MRT-Bildern berücksichtigt.

2.2.1 Neuropsychologische Tests

Die Testbatterie der neuropsychologischen Tests, die jeder Proband zu einem bzw. zwei Zeitpunkten durchführen sollte, bestand aus den im Folgenden beschriebenen einzelnen Aufgaben.

Es wurden Paradigmen ausgewählt, die kognitive Funktionen testen, die in der Literatur bei alkoholabhängigen Patienten auffällig waren.

2.2.1.1 Trail-Making-Test A und B

Beim Trail-Making-Test (TMT) werden die Probanden instruiert, auf einem Blatt Papier die vorgezeichneten Kreise in einer vorgegebenen Reihenfolge zu verbinden.

Beim TMT-A sollen die Kreise, die die Ziffern 1 bis 25 beinhalten, so schnell wie möglich aufsteigend verbunden werden. Dabei wird die dafür benötigte Zeit in Sekunden gemessen. Ein Absetzen des Stiftes während der Aufgabe ist nicht erlaubt. Auf Fehler weist der Testleiter den Probanden hin, woraufhin der Proband den „falschen Weg“ wieder zurückgehen muss. Dies führt dazu, dass sich Fehler durch die Erhöhung der benötigten Zeit bemerkbar machen.

Beim TMT-B beinhalten die Kreise die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L. Auch hier sollen die Kreise möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden, wobei jeder Zahl ein Buchstabe in der Reihenfolge des Alphabets folgen soll (1 – A – 2 – B usw.).

Abhängige Variable ist die gemessene Zeit, die für das Lösen der Aufgaben benötigt wird.

Beim Trail-Making-Test (Reitan, 1979) werden visuell-motorische Fähigkeiten und die visuelle Konzeption geprüft. Ein besonderer Fokus liegt auf der mentalen Flexibilität und der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zielgerichtet zu verändern. Die Performance beim TMT wurde in Studien mit den präfrontalen Funktionen in Zusammenhang gebracht (Chanraud et al., 2007).

Alkoholabhängige Patienten zeigten in vorhergehenden Studien Einschränkungen besonders im TMT-B (Loeber et al., 2009). Auch hier diente die Bearbeitungszeit als abhängige Variable.

2.2.1.2 Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Der Zahlen-Symbol-Test (Tewes & Wechsler, 1991) besteht aus mehreren Aufgabenbereichen:

Bei der ersten Aufgabe wird den Probanden eine Legende vorgelegt, in der jede Zahl von 1 bis 9 einem bestimmten Symbol zugeordnet ist.

Darunter befinden sich 133 in Reihen angeordnete Kästchen, in denen die Zahlen 1 bis 9 durcheinander eingetragen sind. Die Probanden sollen nun innerhalb von zwei Minuten so vielen Zahlen wie möglich die passenden Symbole zuordnen und diese

zeichnen. Die vorgegebene Reihenfolge muss dabei eingehalten werden. Nach Ablauf der Zeit werden die richtig codierten Ziffern gezählt.

Bei der zweiten Aufgabe sollen die Probanden Symbole kopieren bzw. abmalen, die in mehreren Reihen untereinander dargestellt sind. Die Bearbeitungszeit beträgt 90 Sekunden. Im Anschluss wird ausgezählt, wie viele Symbole (maximal 133) der Proband abgezeichnet hat.

In den nächsten Aufgaben werden die Probanden dazu aufgefordert, sich an die zuvor gezeichneten Symbole zu erinnern. Dafür sind die Zahlen 1 bis 9 in unterschiedlicher Reihenfolge angegeben und die Probanden sollen versuchen, den Zahlen aus dem Gedächtnis heraus die passenden Symbole zuzuordnen. Im letzten Aufgabenteil sollen die Probanden die neun Symbole noch einmal aus dem Gedächtnis heraus aufzeichnen (freies Erinnern). Die Reihenfolge der Symbole oder Zuordnung zur zugehörigen Zahl spielt dabei keine Rolle.

Für die Auswertung dient die Anzahl der richtig zugeordneten Zeichen bzw. kopierten Kästchen und die Anzahl richtiger Zuordnungen der Symbole zu den vorgegebenen Zahlen.

Das Kopieren der Symbole dient besonders der Überprüfung der psychomotorischen Geschwindigkeit, um eine Beeinflussung des Testergebnisses durch mangelnde motorische Fähigkeiten auszuschließen.

Der ZST dient als Maß der Wahrnehmungsgeschwindigkeit (Tewes & Wechsler, 1991). Außerdem ist er ein Maß für das Konzentrationsvermögen (Schmidt-Atzert, Bühner, & Enders, 2006), der fluiden Intelligenz und der Aufmerksamkeit (Trautmann, 2014).

2.2.1.3 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Beim WCST (Grant & Berg, 1948; Heaton, Chelune, & Talley, 1993) sollen die Probanden 128 Karten sortieren. Auf jeder Karte ist eines der vier verschiedenen Symbole (Dreieck, Stern, Kreuz, Kreis) in unterschiedlicher Anzahl und Farbe (rot, gelb, grün, blau) abgebildet.

Die Aufgabe besteht darin, die Karten nacheinander einer der vier obenstehenden Karten zuzuordnen (siehe Anhang). Dies kann entweder nach dem Kriterium der Farbe, Anzahl oder Form des Symbols erfolgen. Die Regel, nach welcher die Karte angelegt werden soll, ist den Probanden nicht bekannt.

Nach jeder Zuordnung bekommen die Probanden die Rückmeldung „richtig“ oder „falsch“. War die Zuordnung korrekt, sollen die folgenden Karten weiter nach dieser Regel angelegt werden. Die Regel, nach der die Karten angelegt werden sollen, ändert sich, nachdem zehn Karten hintereinander korrekt angelegt wurden. Den Probanden wird dies signalisiert, indem sie wieder die Rückmeldung „falsch“ bekommen, obwohl sie die Karte nach der zuvor bestandenen Regel angelegt haben.

War die Zuordnung unkorrekt, sollen die Probanden die folgende Karte nach einem anderen Kriterium anlegen und dieses Vorgehen wiederholen, bis die Zuordnung korrekt ist.

Wir verwendeten eine Computer-unterstützte Version (Tien et al., 1996) des WCST. Für die statistische Auswertung nutzten wir die Anzahl und die Reaktionszeit der Perseverationsfehler. Die Perseveration beschreibt ein Haftenbleiben an zuvor gebrauchten Angaben oder Strategien bzw. ein Verharren an einem Gedanken, auch wenn diese im aktuellen Zusammenhang nicht mehr sinnvoll sind. In unserem spezifischen Fall beschreiben Perseverationsfehler das Verwenden der gleichen Zuordnungsform (z.B. die Anzahl der Symbole) obwohl bereits zurückgemeldet wurde, dass diese Strategie falsch ist und nicht gesucht wird.

Auch die Anzahl an erfüllten Kategorien war ein Kriterium zur Einschätzung der Leistung.

Der WCST prüft ebenfalls Exekutive Funktionen und damit die Funktionen des präfrontalen Kortex ab (Loeber et al., 2009). Die untersuchten Bereiche betreffen insbesondere das abstrakte Denken, das Arbeitsgedächtnis und die Fähigkeit, Regelmäßigkeiten zu Erkennen und Lösungskonzepte zu finden. Auch die kognitive Flexibilität (Loeber et al., 2009), die Abstraktionsfähigkeit und die längerfristig andauernde Aufmerksamkeit wird durch dieses Paradigma getestet.

2.2.1.4 Stroop-Farbtest

Beim Stroop-Farbtest (Bäumler, 1985), der ebenfalls als Computer gestützte Version verwendet wurde, werden den Probanden Farbwörter gezeigt (blau, rot, gelb, grün), die in einer von vier möglichen Schriftfarben (blau, rot, gelb, grün) geschrieben sind. In der Kongruenz-Bedingung entspricht die Schriftfarbe der Bedeutung des Wortes. In der Inkongruenz-Bedingung unterscheiden sich die Bedeutung und die Schriftfarbe des Wortes.

In beiden Fällen sollen die Probanden auf einer Tastatur die Schriftfarbe des Wortes möglichst schnell und korrekt angeben und sich dabei nicht von der möglicherweise abweichenden Wortbedeutung ablenken lassen.

Die Reaktionszeiten werden gemessen und verglichen; ebenso die Anzahl der richtigen Zuordnungen in der Inkongruenz-Bedingung.

Der Stroop-Test löst bei den Probanden einen Konflikt zwischen einer schnellen automatischen Antwort, in dieser Studie dem Lesen des Wortes und einer langsameren, kontrollierten Antwort, in diesem Fall dem Benennen der Schriftfarbe, aus. Beide Prozesse konkurrieren um dieselbe Verarbeitungskapazität. Dies führt zu einer Verlängerung der für die Benennung notwendigen Zeit (Schmidt-Atzert et al., 2006).

Auffälligkeiten in diesem Bereich sollen laut Literatur eine Einschränkung im PFC abbilden (Goldstein & Volkow, 2012). Untersucht werden dabei die gezielte Aufmerksamkeitssteuerung (Chanraud et al., 2007), die kognitive Flexibilität sowie die Inhibitionskontrolle (Wiers et al., 2015).

2.2.2 MRT

Die strukturellen MRT-Messungen wurden im 3 Tesla Siemens Magnetom Trio Scanner (Siemens, Erlangen) mit der Siemens 12 Kanal-Standard-Kopfspule durchgeführt. Die Patienten wurden schriftlich und mündlich über die MRT-Messung aufgeklärt und mussten eine gesonderte Einverständniserklärung unterschreiben. Vor Betreten des Scanners wurde noch einmal kontrolliert, dass die Probanden keine metallischen Gegenstände am Körper trugen.

Die Probanden wurden in Rückenlage auf der MRT-Liege gelagert. Als Schutz vor den Geräuschen des Gerätes und als Möglichkeit der Kommunikation zwischen Proband und Untersucher bekamen die Probanden Kopfhörer.

Die Probanden bekamen einen Notfallknopf, um sich im Bedarfsfall auch während der Messungen bemerkbar machen zu können. Dieser wurde vor Beginn der Messung von jedem Probanden einmalig getestet.

Um die individuelle Gehirnmorphologie der Probanden zu erfassen, wurde eine hochauflösende, dreidimensionale T1-gewichtete Messung durchgeführt (192 angrenzende sagittale Schichten, Schichtdicke 1,0 mm, Voxelgröße 1 mm³, field of

view (foV) = 256 x 256 mm, Repetitionszeit (TR) = 2,3 sek, Echozeit 3,03 ms, Inversionszeit (TI) = 900 ms, Flipwinkel (FA) = 9°.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und SPSS 22 (IBM Cooperation, Armonk, N.Y., USA).

Zunächst wurden die neuropsychologischen Tests ausgewertet:

Dabei wurde die Leistung der Patienten zu den verschiedenen Testzeitpunkten verglichen. Hierfür wurden aussagekräftige Parameter der einzelnen neuropsychologischen Tests ausgewählt und diese mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests für abhängige Stichproben zu den Zeitpunkten t1 und t2 gegenübergestellt.

Im Anschluss folgte der Vergleich dieser Parameter der abstinenten alkoholabhängigen Patienten zu den Zeitpunkten t1 und t2 mit den erhobenen Ergebnissen der Kontrollprobanden, mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben.

Dabei testeten wir mit Hilfe des Levene-Tests ob eine Varianzgleichheit angenommen werden kann. Lag diese nicht vor, führten wir eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Satterthwaite durch (Satterthwaite, 1946).

Die in den MRT-Messungen gewonnenen Daten wurden zunächst für die weitere Analyse vorbereitet. Mit Hilfe der Voxel-basierten Morphometrie (VBM), lassen sich die Hirnvolumina verschiedener Personen vergleichen und dezente regionale, spezifische Volumenunterschiede der grauen Substanz detektieren (Draganski et al., 2006).

Für diesen Zweck mussten die in den MRT-Messungen gewonnenen Daten zunächst für die weitere Analyse vorverarbeitet werden. Mit Hilfe des optimierten VBM Protokolls (Good et al., 2001) wurde in Abhängigkeit der Voxel-Intensität eine Segmentation in graue und weiße Substanz, sowie Zerebrospinalflüssigkeit durchgeführt. Im Anschluss wurden die MRT-Bilder durch Änderung der Skalierung, sowie Drehung und Verschiebung auf ein einheitliches Maß gebracht, sodass sich die Bilder in einem standardisierten Raum des Referenzgehirns des Montreal Neurological Institutes (MNI) befinden. Zudem wurden die Bilder geglättet. Die gewonnenen Bildinformationen wurden extrahiert und es entstand jeweils ein MRT-Bild für die graue und die weiße Substanz.

Wir verwendeten für unsere Korrelationsanalysen ausschließlich die MRT-Bilder der grauen Substanz.

Daraufhin folgte mit Hilfe von MATLAB 7 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) und SPM 8 (Functional Imaging Laboratory (FIL), Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology at University College London, UK) der voxelbasierte Gruppenvergleich der Daten der t1 und der t2 Messung, sowie die Herstellung der Differenzbilder t2-t1.

Im Anschluss erfolgte die Korrelationsanalyse, ebenfalls mit MATLAB und SPM.

Dabei wurden zunächst die untersuchten neuropsychologischen Parameter der Erstmessung der Patienten (t1) mit den vorbereiteten MRT-Bildern der grauen Substanz (t1) der alkoholabhängigen Probanden korreliert.

Im Anschluss wurden die Differenzwerte t2-t1 der neuropsychologischen Parameter gebildet und diese mit den Differenzbildern t2-t1 der grauen Substanz der Probanden korreliert.

Dabei führten wir eine voxelbasierte Regressionsanalyse durch, um einen korrelativen Zusammenhang zwischen der Leistung in den neuropsychologischen Tests und dem Volumen der grauen Substanz zu untersuchen.

Das Alter und das Geschlecht der Probanden waren Kovariablen in unseren Modellen. Bei der Verarbeitung der MRT-Daten tritt aufgrund der Analyse jedes einzelnen Voxels das Problem des multiplen Testens auf (Nichols & Hayasaka, 2003).

Um nicht aufgrund der hohen Anzahl der statistischen Tests falsch positive Ergebnisse zu erzielen, muss zum einen ein möglichst hoher Schwellenwert der Clustergröße festgesetzt werden, hier eine Clustergröße von mindestens 100 Voxeln. Um eine noch genauere statistische Schärfe zu erreichen verwendeten wir zudem die Methode nach der Random Field Theory, sodass die Signifikanz mit $p_{FWE-corr}$ angegeben wird (FWE = family-wise error rate). Die auf diese Weise korrigierten Ergebnisse finden sich in den Graphiken wieder.

Die von SPM ausgegebenen MNI-Koordinaten der Cluster wurden in Talairach-Koordinaten umgewandelt. Mit Hilfe des Talairach Clients (<http://www.talairach.org/client.html>) wurden anhand der Koordinaten die zugehörigen zerebralen Strukturen im Talairach-Atlas (Talairach & Tournoux, 1988) ermittelt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

3.1.1 Trail-Making-Test

Sowohl beim TMT A, als auch beim TMT B zeigte sich bei den alkoholabhängigen Probanden eine signifikante Verbesserung zwischen den Messzeitpunkten t1 und t2. Dabei war die Verbesserung von t1 zu t2 beim TMT A sogar hoch signifikant ($t(62)=3,63$, $p = 0,001$).

Tabelle 2: Testperformance bei TMT A und B zum Zeitpunkt t1 und t2

	t1	t2	Signifikanz
TMT A [sek]	M = 37,29 SD = 14,6 SE = 1,84	M = 32,71 SD = 13,1 SE = 1,65	$p = 0,001$, s. $t = 3,63$ df = 62
TMT B [sek]	M = 83,97 SD = 37,27 SE = 4,7	M = 74,4 SD = 28,59 SE = 3,6	$p = 0,011$, s. $t = 2,61$ df = 62

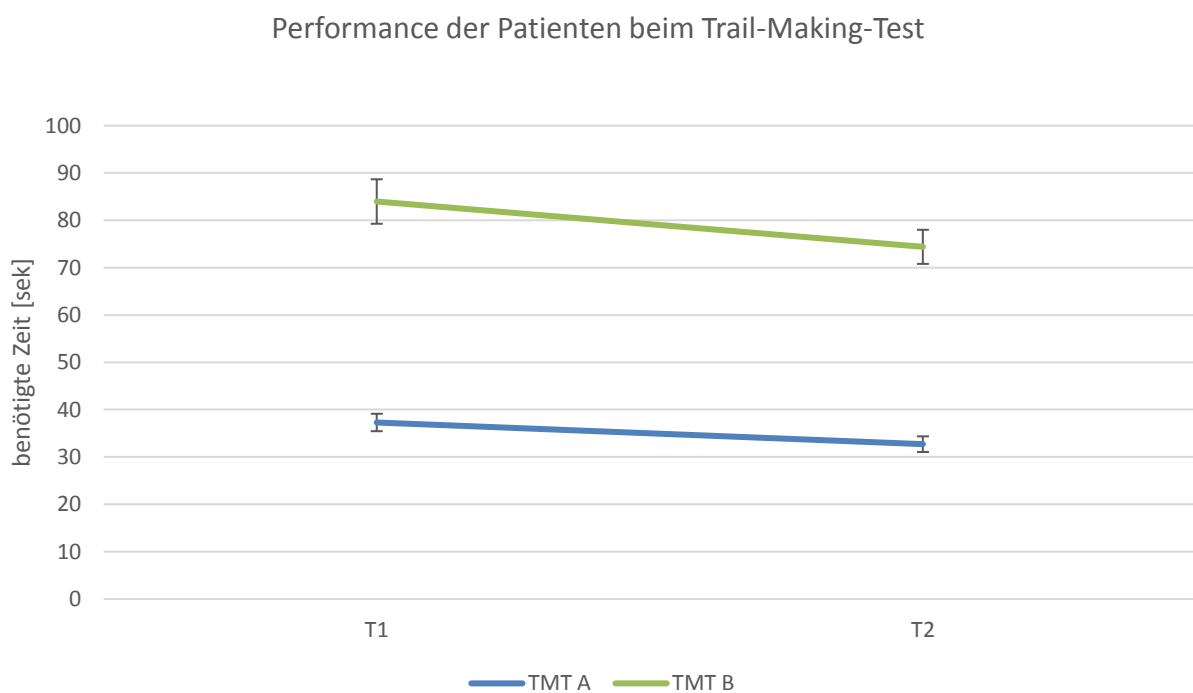


Abbildung 1: Verbesserung der Performance der alkoholabhängigen Patienten beim TMT

Der Vergleich der Ergebnisse der t1 Messung der Patienten mit der Leistung der Kontrollprobanden zeigte keinen signifikanten Unterschied der Performance im TMT A.

Die Aufgabe des TMT B konnten die Kontrollprobanden allerdings signifikant schneller lösen, als die abstinenten alkoholabhängigen Patienten (siehe Tabelle 3).

Nach zwei Wochen Abstinenz (t2) unterschied sich die Leistung der Patienten im TMT B nicht mehr signifikant von der Performance der Kontrollen (t1) ($t(110)=1,38$, $p=0,17$).

Tabelle 3: Testperformance bei TMT A und B der alkoholabhängigen Patienten (t1) und der Kontrollprobanden

	Patienten t1	Kontrollen	Signifikanz
TMT A [sek]	M = 37,29 SD = 14,6 SE = 1,84	M = 33,51 SD = 11,22 SE = 1,6	$p = 0,13$ n.s. $t = 1,55$ df = 110
TMT B [sek]	M = 83,97 SD = 37,27 SE = 4,7	M = 67,35 SD = 24,41 SE = 3,49	$p = 0,005$ s. $t = 2,84$ df = 107

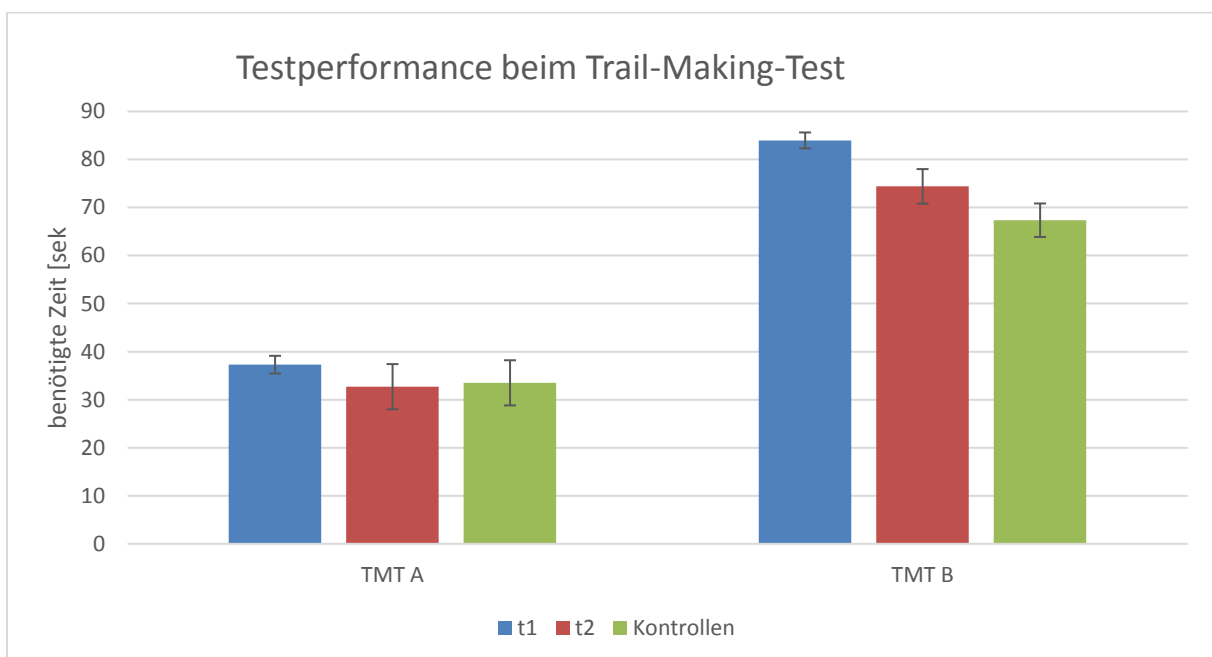


Abbildung 2: Vergleich der Testperformance beim TMT

3.1.2 Zahlen-Symbol-Test

Die Patienten schnitten beim ZST, sowohl beim Untertest des Codierens, als auch beim Kopieren, zum Zeitpunkt t2 besser ab als zum Zeitpunkt t1. Die Ergebnisse waren hoch signifikant ($t_{\text{kopieren}(62)} = -5,4$, $p_{\text{kopieren}} < 0,001$; $t_{\text{codieren}(61)} = -6,64$, $p_{\text{codieren}} < 0,001$). Auch die Erinnerungsleistung beim freien Erinnern, sowie die Zuordnung der Symbole zu vorgegebenen Zahlen gelangen den Patienten bei der Zweitmessung signifikant besser als bei der Erstmessung (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Testperformance beim ZST zum Zeitpunkt t1 und t2

	t1	t2	Signifikanz
Kopieren [Punkte]	M = 102,1 SD = 26,8 SE = 3,38	M = 111,03 SD = 23,49 SE = 2,96	$p < 0,001$, s. $t = -5,4$ df = 62
Codieren [Punkte]	M = 61,13 SD = 17,38 SE = 2,21	M = 67,92 SD = 17,63 SE = 2,24	$p < 0,001$, s. $t = -6,64$ df = 61
Erinnern – richtige Zuordnung [Punkte]	M = 11,9 SD = 5,16 SE = 0,65	M = 13,87 SD = 4,69 SE = 0,59	$p < 0,001$, s. $t = -4,24$ df = 62
Freies Erinnern [Punkte]	M = 7,27 SD = 1,68 SE = 0,21	M = 7,94 SD = 1,32 SE = 0,167	$p = 0,001$, s. $t = -3,6$ df = 61

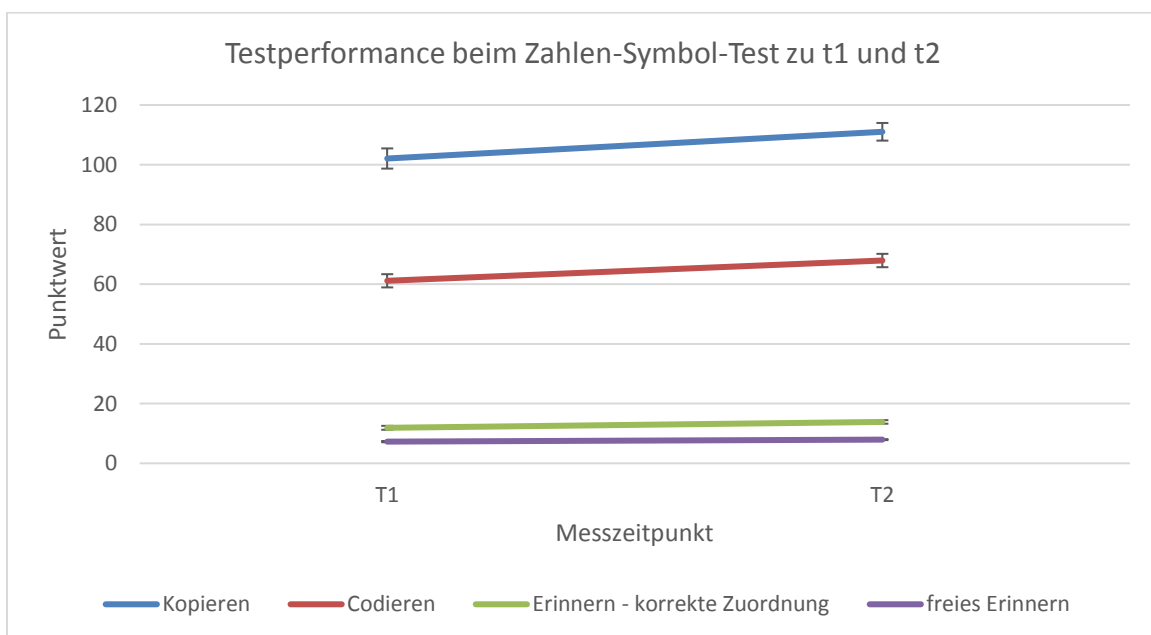


Abbildung 3: Verbesserung der Testperformance der Patienten beim ZST von t1 zu t2

Im Vergleich zu den Kontrollprobanden schnitten die alkoholabhängigen Patienten zum Zeitpunkt t1 beim Codieren und Kopieren signifikant schlechter ab, als die Kontrollprobanden (siehe Tab. 5).

Die Performance der Patienten zum Zeitpunkt t2 unterschied sich weder beim Codieren noch beim Kopieren noch signifikant von der Leistung der gesunden Kontrollprobanden ($t_{\text{codieren}}(110)=-1,77$, $p_{\text{codieren}} = 0,079$; $t_{\text{kopieren}}(110)=-1,26$, $p_{\text{kopieren}}=0,21$)

Bei den Erinnerungstests zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Performance der gesunden Kontrollen und den Patienten (t1) (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Testperformance beim ZST der alkoholabhängigen Patienten (t1) und der Kontrollprobanden

	Patienten t1	Kontrollen	Signifikanz
Kopieren [Punkte]	M = 102,1 SD = 26,8 SE = 3,38	M = 115,98 SD = 17,93 SE = 2,56	$p = 0,001$, s. $t = -3,28$ df = 108
Codieren [Punkte]	M = 61,13 SD = 17,38 SE = 2,21	M = 73,67 SD = 14,11 SE = 2,02	$p < 0,001$, s. $t = -4,1$ df = 109
Erinnern – richtige Zuordnung [Punkte]	M = 11,9 SD = 5,16 SE = 0,65	M = 13,27 SD = 4,6 SE = 0,66	$p = 0,94$, n.s. $t = -1,45$ df = 110
Freies Erinnern [Punkte]	M = 7,27 SD = 1,68 SE = 0,21	M = 7,78 SD = 1,09 SE = 0,16	$p = 0,93$, n.s. $t = -1,94$ df = 110

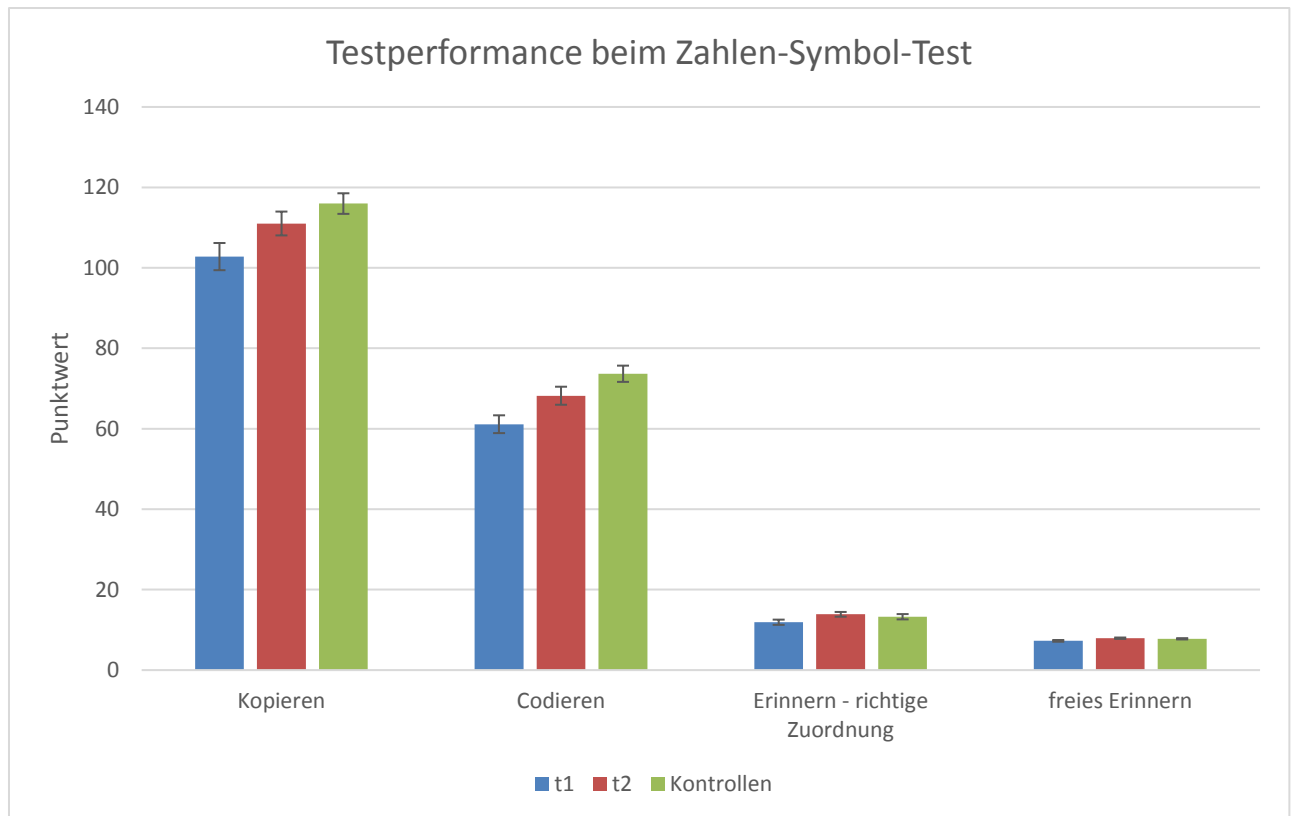


Abbildung 4: Vergleich der Testperformance beim ZST

3.1.3 Wisconsin Card Sorting Test

Beim WCST zeigte sich bei den alkoholabhängigen Probanden eine signifikante Zunahme der Anzahl erfüllter Kategorien von t1 zu t2. Die Anzahl der Perseverationsfehler nahm von t1 zu t2 signifikant ab, ebenso wie die Reaktionszeit, bei einem Perseverationsfehler (siehe Tab.6).

Tabelle 6: Testperformance bei WCST zum Zeitpunkt t1 und t2

	t1	t2	Signifikanz
erfüllte Kategorien [Anzahl]	M = 5,47 SD = 3,01 SE = 0,39	M = 7,02 SD = 2,83 SE = 0,37	$p < 0,001$, s. t = -4,91 df = 59
Perseverationsfehler [Anzahl]	M = 15,43 SD = 10,48 SE = 1,35	M = 10 SD = 9,22 SE = 1,19	$p < 0,001$, s. t = 4,17 df = 59
RT_Perseverationsfehler [ms]	M = 4403 SD = 2340 SE = 302	M = 3258 SD = 2211 SE = 285	$p = 0,002$, s. t = 3,18 df = 59

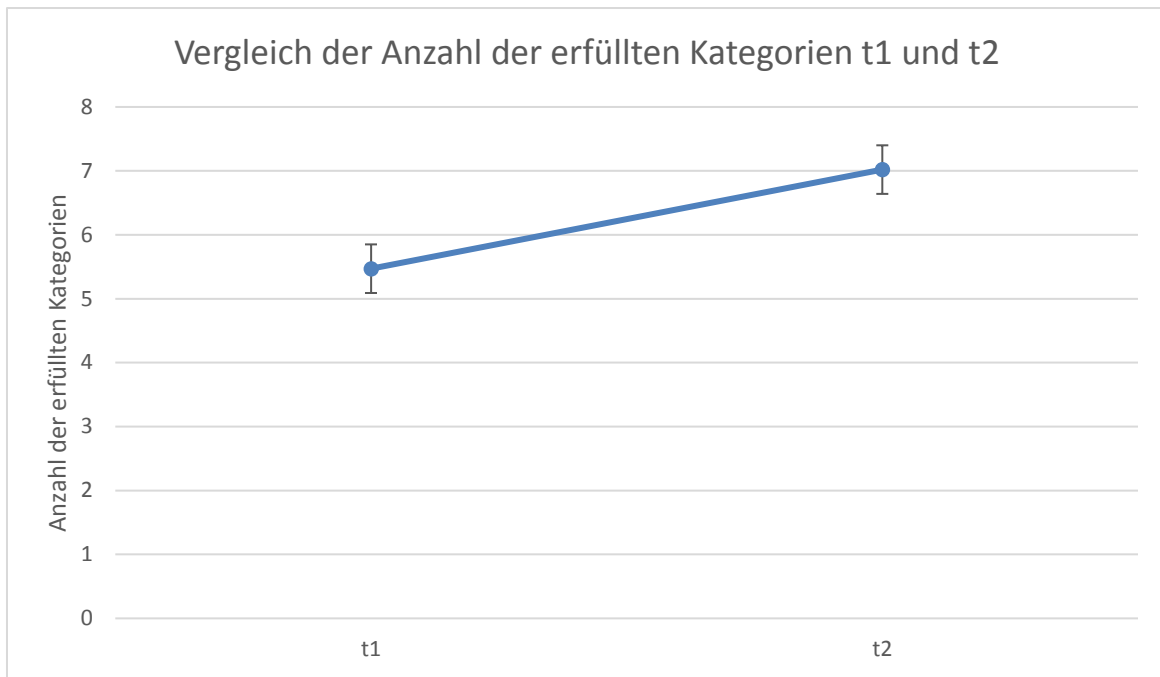


Abbildung 5: Vergleich der Anzahl der erfüllten Kategorien der alkoholabhängigen Probanden zu den Testzeitpunkten t1 und t2

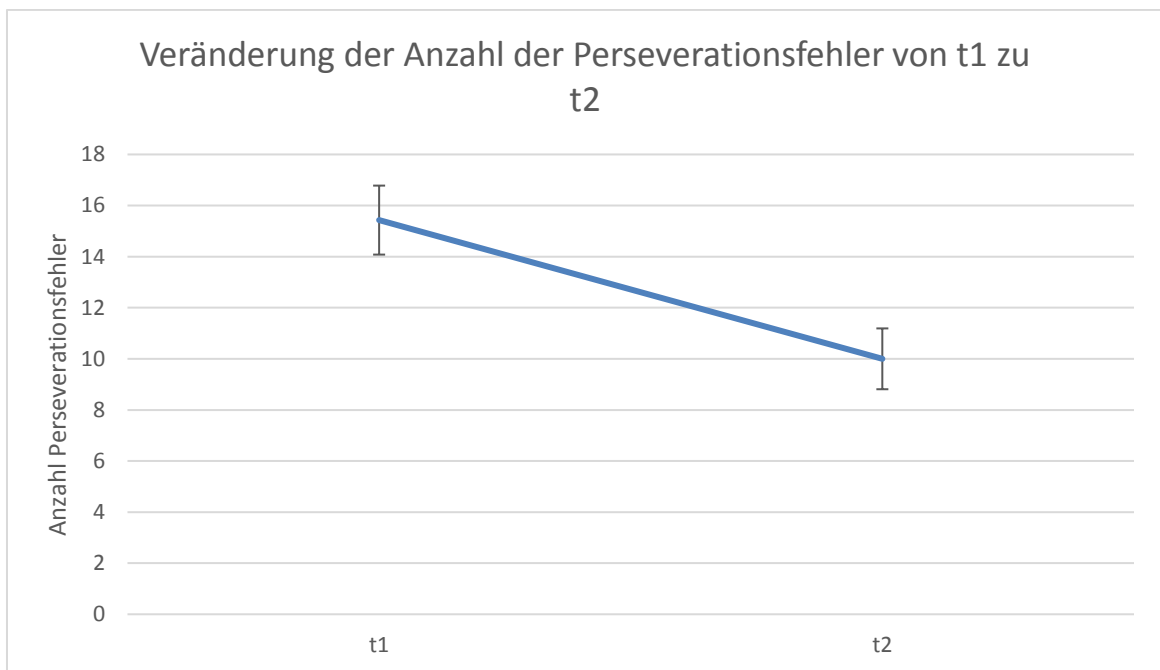


Abbildung 6: Abnahme der Anzahl der Perseverationsfehler der alkoholabhängigen Patienten von t1 zu t2

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erfüllten die Patienten zum Zeitpunkt t1 signifikant weniger Kategorien ($t(59)=-4,91, p < 0,001$). Ein solcher signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der Zweitmessung der Patienten mit der Messung der Kontrollen nicht mehr festgestellt werden ($t(110)=0,18, p = 0,86$). Bei t2 erfüllten die Patienten im Mittel sogar mehr Kategorien erfolgreich als die Kontrollprobanden bei ihrem ersten und einzigen Durchgang. Dieser Effekt war aber nicht signifikant (s.o.). Zudem machten die Probanden bei der Zweitmessung weniger Perseverationsfehler als die gesunden Kontrollen. Auch dies war nur eine Tendenz und nicht signifikant ($t(104)=-0,87, p = 0,39$).

Weder die Anzahl noch die Reaktionszeit ($t(107)=1,67, p=0,098$) der Perseverationsfehler unterschied sich bei Patienten und Kontrollen signifikant.

Tabelle 7: Vergleich der Testperformance von Patienten (t1) und Kontrollen beim WCST

	Patienten t1	Kontrollen	Signifikanz
erfüllte Kategorien [Anzahl]	M = 5,47 SD = 3,01 SE = 0,39	M = 6,69 SD = 2,95 SE = 0,42	$p = 0,035, s.$ $t = -2,14$ $df = 107$
Perseverationsfehler [Anzahl]	M = 15,43 SD = 10,48 SE = 1,35	M = 12,06 SD = 9,25 SE = 1,32	$p = 0,081, n.s.$ $t = 1,76$ $df = 107$

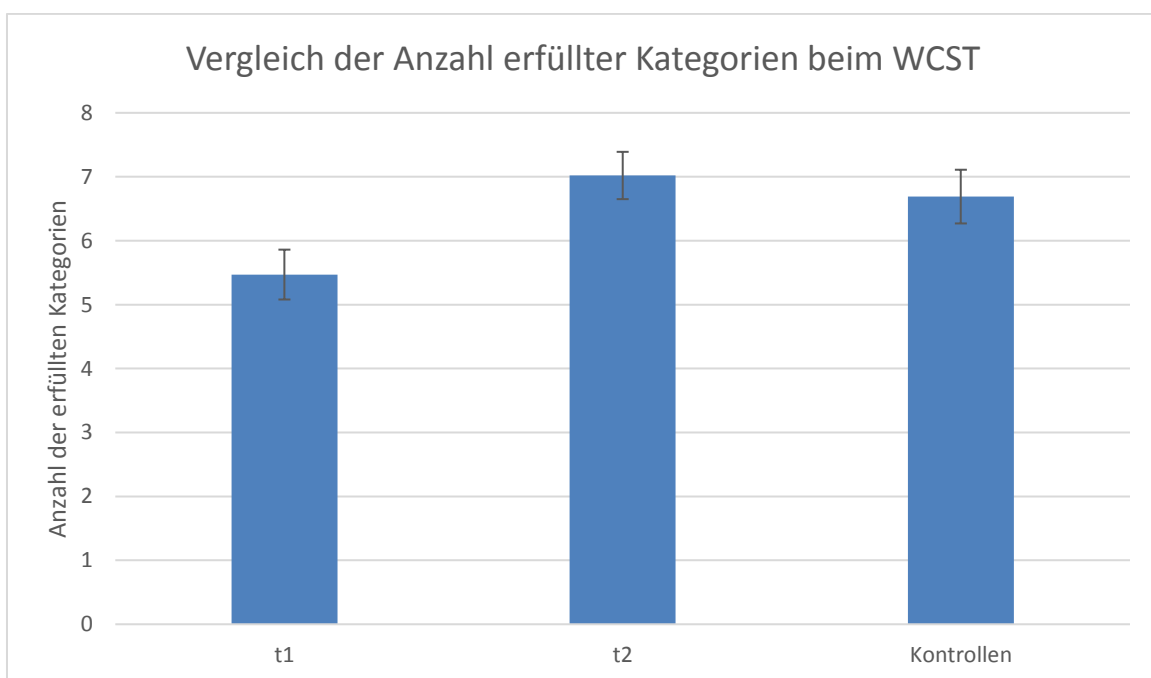


Abbildung 7: Vergleich der Anzahl erfüllter Kategorien beim WCST

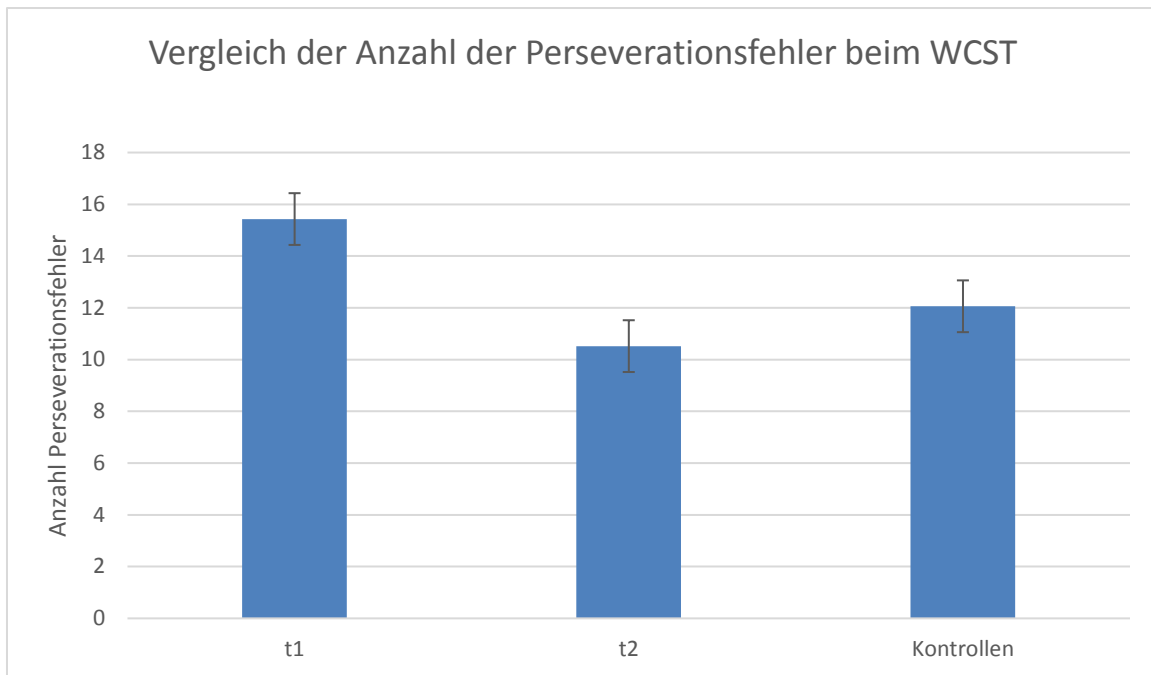


Abbildung 8: Vergleich der Anzahl der Perseverationsfehler bei t1, t2 und gesunden Kontrollen

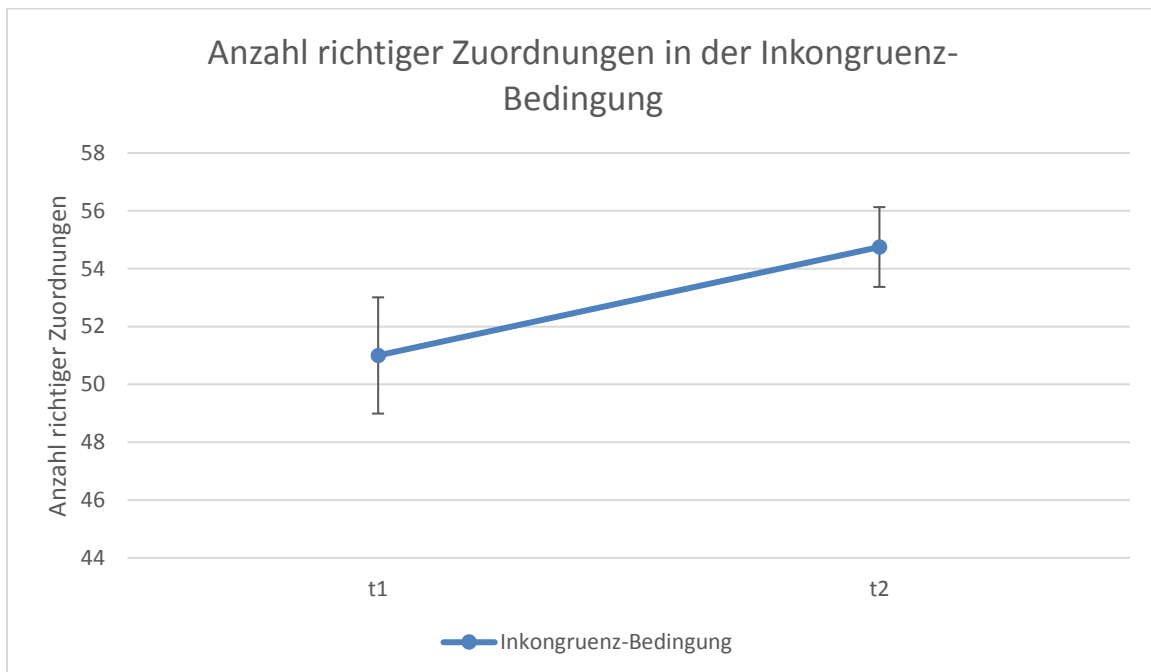
3.1.4 Stroop-Farbttest

Auch beim Stroop-Test fanden wir signifikante Veränderungen in der Performance der abstinenten alkoholabhängigen Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Die Anzahl der richtigen Zuordnung in der Inkongruenz-Bedingung erhöhte sich im Mittel von 51 auf 54,75. Diese Erhöhung war signifikant ($t(62)=-2,21$, $p=0,031$). Zudem brauchten die Patienten zum Zeitpunkt t2 signifikant weniger Zeit als in t1, um in der Kongruenzbedingung die Schriftfarbe zu benennen. In der Inkongruenzbedingung war die Beschleunigung nicht signifikant (siehe Tabelle 8). Die Reaktionszeiten der Inkongruenz-Bedingung gingen nur in die Analyse mit ein, wenn der Proband mindestens 10 richtige Zuordnungen erreicht hatte.

Tabelle 8: Testperformance beim Stroop-Test zum Zeitpunkt t1 und t2

	t1	t2	Signifikanz
Anzahl richtiger Zuordnungen (Inkongruenz-Bedingung) n_Incon_corr	M = 51 SD = 15,94 SE = 2,01	M = 54,75 SD = 10,97 SE = 1,38	0,031, s. t = -2,21 df = 62
Reaktionszeit korrekte Benennung (Kongruenz-Bedingung) RT_Congr_corr [ms]	M = 852,6 SD = 182 SE = 22,93	M = 810,34 SD = 157,64 SE = 19,86	$p=0,006$ s. t = 2,84 df = 62
Reaktionszeit korrekte Benennung (Inkongruenz-Bedingung) RT_Incon_corr_GT [ms]	M = 918,83 SD = 279,08 SE = 35,16	M = 911,54 SD = 218,91 SE = 27,58	0,81, n.s.

**Abbildung 9: Vergleich der Anzahl richtiger Zuordnungen in der Inkongruenz-Bedingung zu den Messzeitpunkten t1 und t2 der Patienten**

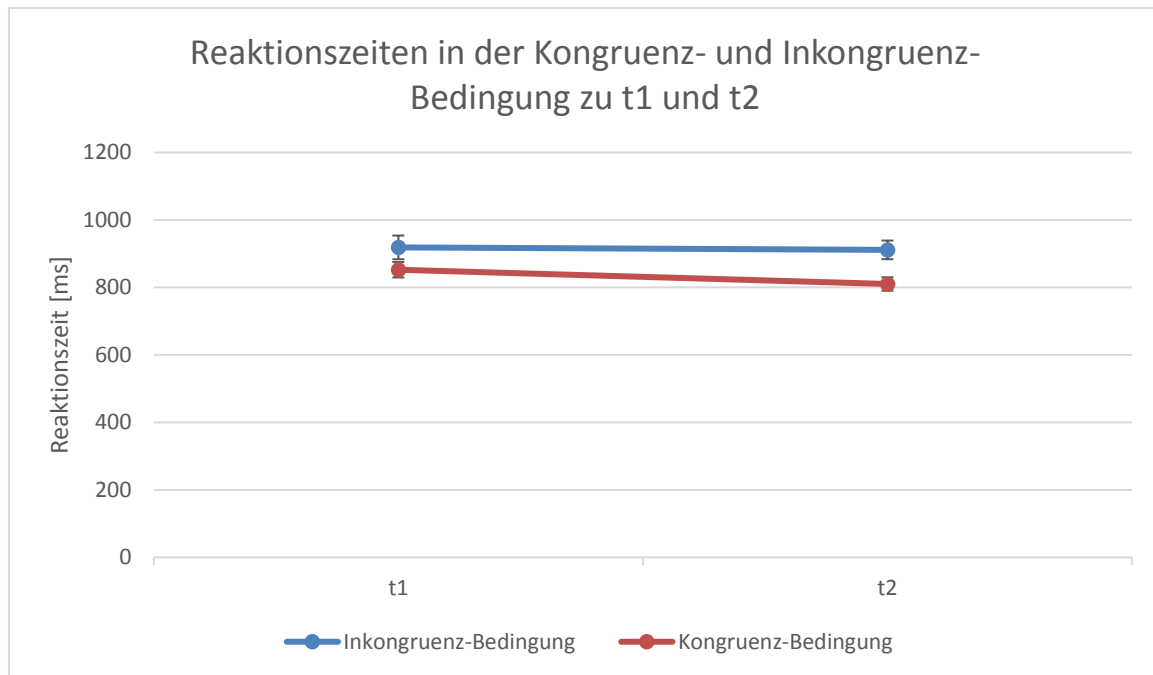


Abbildung 10: Vergleich der Reaktionszeiten beim Stroop-Test zu den Messzeitpunkten t1 und t2

Der Vergleich der Testperformance der Patienten zum Zeitpunkt t1 und der gesunden Probanden lieferte ebenfalls signifikante Unterschiede in der Anzahl der richtigen Zuordnungen in der Inkongruenz-Bedingung sowie in der Reaktionszeit in der Kongruenz-Bedingung (siehe Tab. 9). Vergleicht man die Performance der Patienten beim 2. Messzeitpunkt mit der Performance der Kontrollen sind die Unterschiede nicht mehr signifikant ($t_{n_{Incon_corr}}(77) = -1,79$, $p_{n_{Incon_corr}} = 0,077$; $t_{RT_Congr_corr}(109) = 1,57$, $p = 0,12$; $t_{RT_Incon_corr_GT}(109) = 1,7$, $p_{RT_Incon_corr_GT} = 0,093$).

Tabelle 9: Vergleich der Testperformance von Patienten (t1) und Kontrollen beim Stroop-Farbstest

	Patienten t1	Kontrollprobanden	Signifikanz
Anzahl richtiger Zuordnungen (Inkongruenz-Bedingung) n_Incon_corr	M = 51 SD = 15,94 SE = 2,01	M = 57,38 SD = 3,44 SE = 0,5	$p = 0,003$, s. $t = -3,08$ df = 69
Reaktionszeit korrekte Benennung (Kongruenz-Bedingung) RT_Congr_corr [ms]	M = 852,6 SD = 182 SE = 22,93	M = 764,27 SD = 147,6 SE = 21,3	$p = 0,007$, s. $t = 2,74$ df = 109
Reaktionszeit korrekte Benennung (Inkongruenz-Bedingung) RT_Incon_corr_GT [ms]	M = 918,83 SD = 279,08 SE = 35,16	M = 849,71 SD = 165,3 SE = 23,9	$p = 0,11$ n.s. $t = 1,63$ df = 103

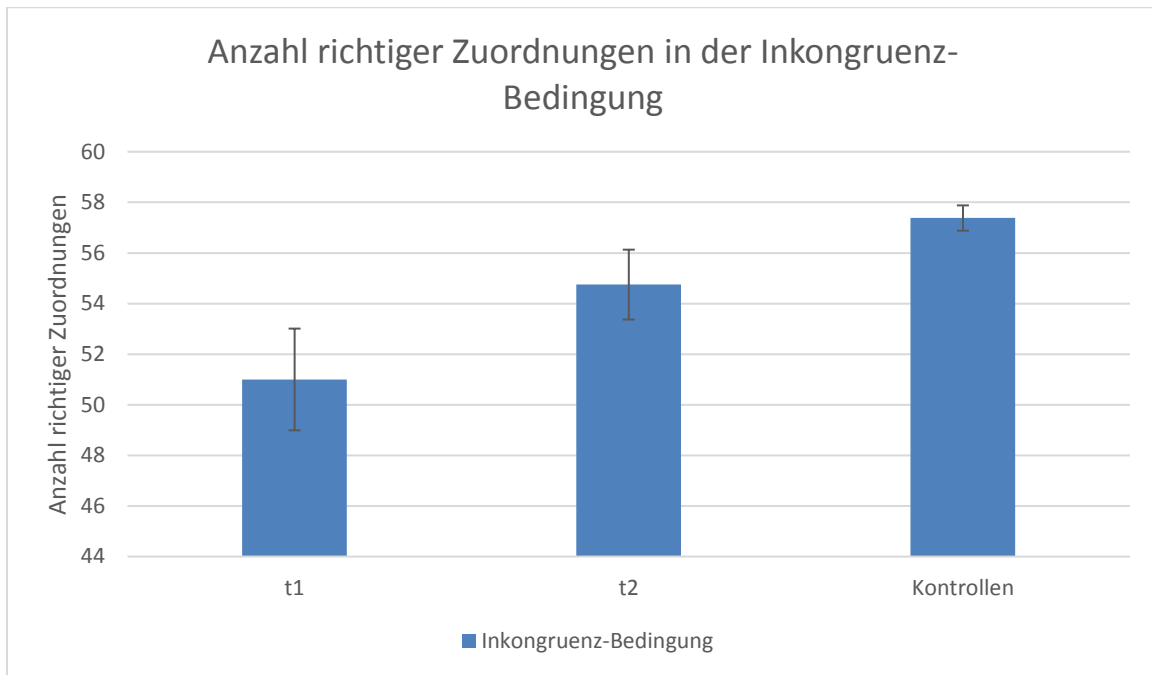


Abbildung 11: Vergleich der Anzahl richtiger Zuordnungen in der Inkongruenz-Bedingung von Patienten und Kontrollen

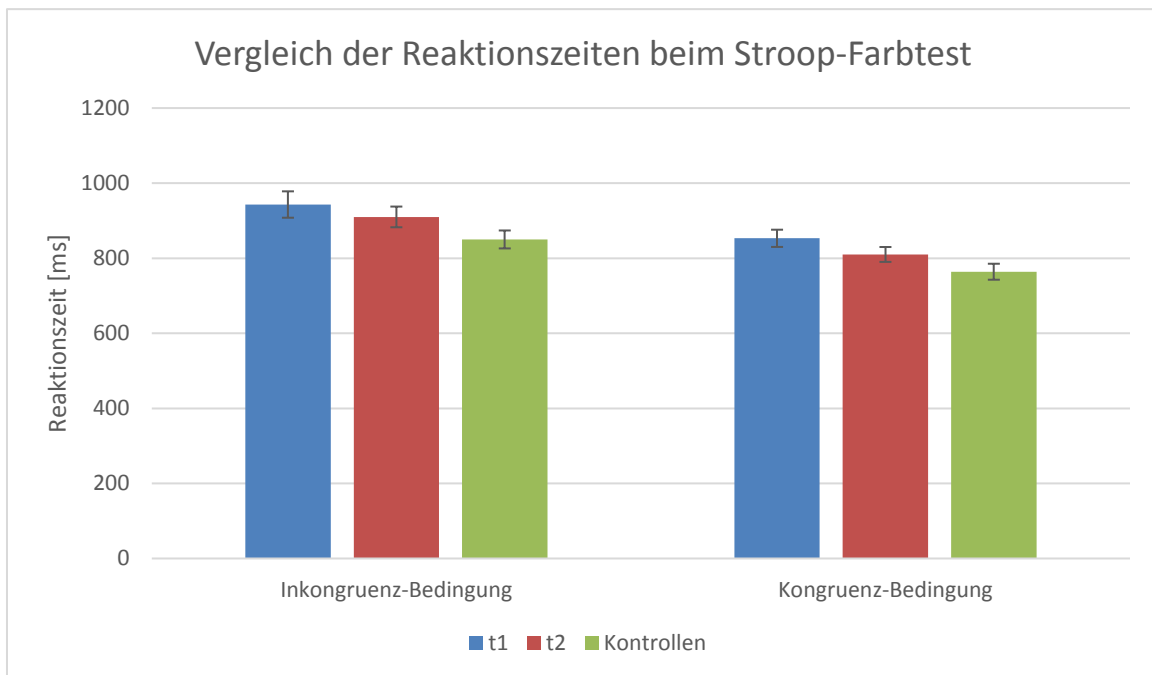


Abbildung 12: Vergleich der Reaktionszeiten beim Stroop-Farbttest

3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patienten in nahezu allen neuropsychologischen Testverfahren zu t1 eine reduzierte Leistung im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden aufwiesen. Gleichzeitig zeigte sich ebenfalls in allen Verfahren eine Zunahme der Leistung nach Abstinenz.

3.2 Ergebnisse der strukturellen MRT-Daten

Der Vergleich der MRT-Daten aus t1 und t2 zeigt eine globale Zunahme der grauen Substanz von t1 nach t2, sowie eine Substanzreduktion von t1 zu t2 in ausgewählten Lokalisationen.

Abbildung 13 stellt den Volumenzuwachs zwischen t1 und t2 schematisch dar. Es handelt sich um eine signifikante Volumenzunahme (p (unkorrigiert) $< 0,001$, $k = 1000$ Voxel), die hier exploratorisch unkorrigiert dargestellt wird.

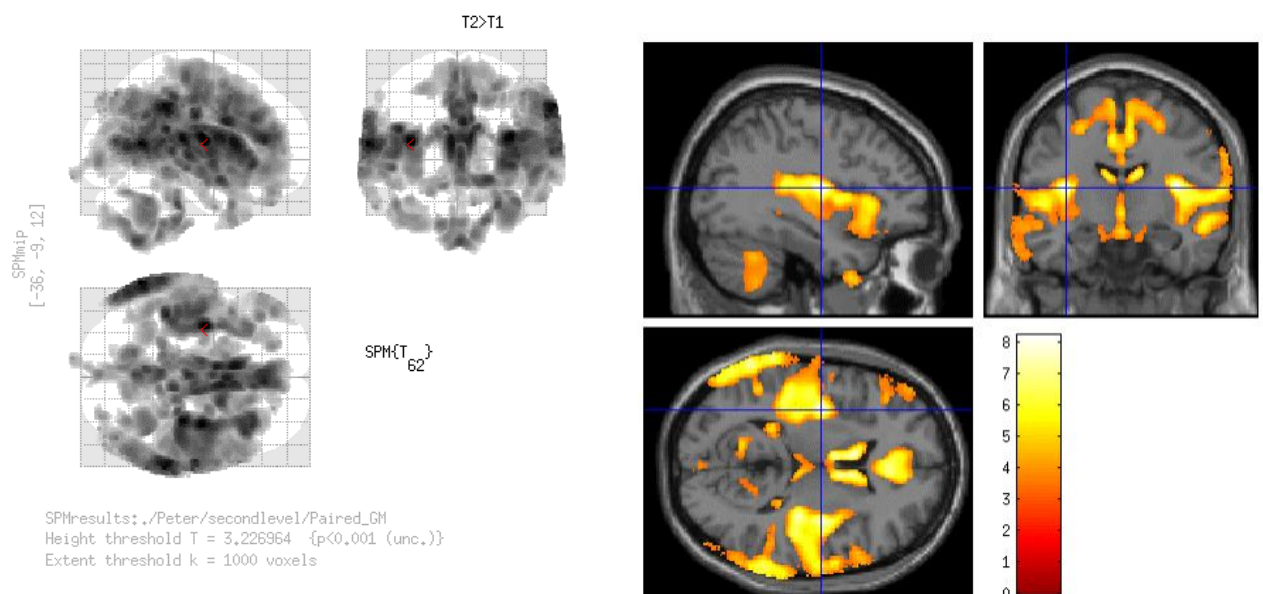


Abb.13: Globale Zunahme der GM von t1 zu t2 bei Abstinenz (Cluster-Schwelle 1000 Voxel, $p < 0,0001$ (uncorr))

Nach Korrektur nach der FWE-Methode zeigt sich die Volumenvermehrung der t2 Messung im Vergleich zur t1 Messung besonders im Limbischen System, insbesondere im Gyrus cinguli sowie im Gyrus parahippocampalis, in den Basalganglien (Nucleus caudatus) und im Claustrum. Andere Loci in denen sich eine Volumenzunahme zeigt befinden sich besonders im Temporal- und Parietallappen: zu nennen sind der Gyrus temporalis superior und medius sowie der Gyrus postcentralis und der Lobulus parietalis inferior (siehe Abbildung 14). Zudem wurde im Bereich des Nucleus ruber im Mesencephalon eine Volumenzunahme detektiert.

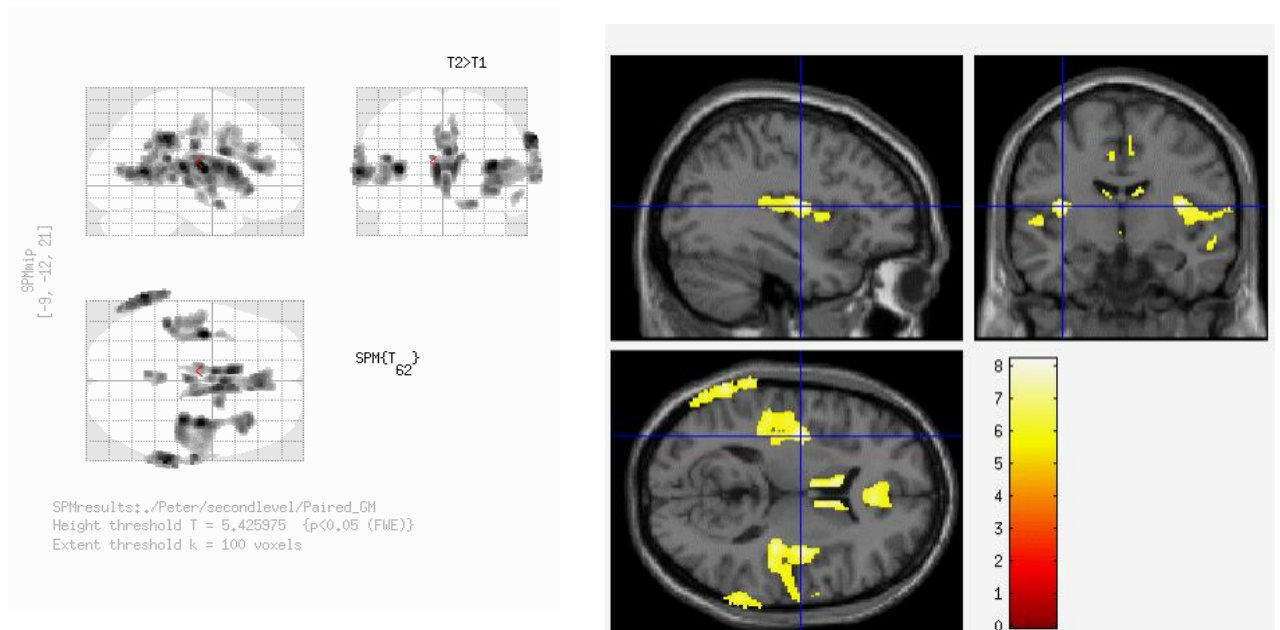


Abb.14: Zunahme der GM von t1 zu t2 bei Abstinenz (Cluster-Schwelle 100 Voxel, $p < 0,05$ (FWE_corr))

In Tabelle 10 sind die nach FWE korrigierten Signifikanzwerte für die einzelnen Peaklevel mit Angabe der MNI-Koordinaten und der zugeordneten Struktur aufgeführt.

Tabelle 10: Zunahme der GM von t1 nach t2 bei Abstinenz (Werte und Koordinaten)

Clustergröße k_E	$p_{FWE-corr}$	MNI-Koordinaten	Struktur
1509	< 0,001	-39 - 9 12	Sub-lobar links, Claustrum
2778	< 0,001	38 -10 15	Sub-lobar rechts, Claustrum
1319	< 0,001	-69 -57 10	Temporallappen links, Gyrus temporalis medius, Brodmann Areal 21
1165	< 0,001	70 -39 39	Lobulus parietalis inferior rechts, Brodmann Areal 40
698	< 0,001	- 6 14 9	Sub-lobar links, Nucleus caudatus
574	< 0,001	8 3 15	Sub-lobar rechts, Nucleus caudatus
1548	< 0,001	3 8 25	Limbisches System (rechts), Gyrus cinguli anterior, Brodmann Areal 33 (=Area entorhinalis)
144	< 0,001	64 -16 31	Parietallappen rechts, Gyrus postcentralis, Brodmann Areal 3 (= somatosensorischer Cortex)
145	< 0,001	0 -21 1	linker Hirnstamm, Mesencephalon, Nucleus ruber (=extrapyramidales System)
173	< 0,001	21 3 -17	Limbisches System, Gyrus parahippocampalis rechts, Brodmann Areal 34 (=Area entorhinalis)
242	0.001	-2 -42 39	Limbisches System (links), Gyrus cinguli, Brodmann Areal 31

164	0,001	6 -16 45	Limbisches System (rechts), Gyrus cinguli, Brodmann Areal 24
101	0,003	57 -12 -9	Gyrus temporalis medius rechts, Brodmann Areal 21
100	0,004	-6 -10 45	Limbisches System (links), Gyrus cinguli, Brodmann Areal 24

Abbildung 14 zeigt die Loki bei denen es zwischen t1 und t2 zu einer signifikanten Abnahme der grauen Substanz kommt. Diese zeigt sich paraventriculär und wird mit den Basalganglien (Nucleus caudatus) und dem Claustrum in Verbindung gebracht. In Tabelle 11 sind die zugehörigen Signifikanzwerte sowie die MNI-Koordinaten aufgeführt.

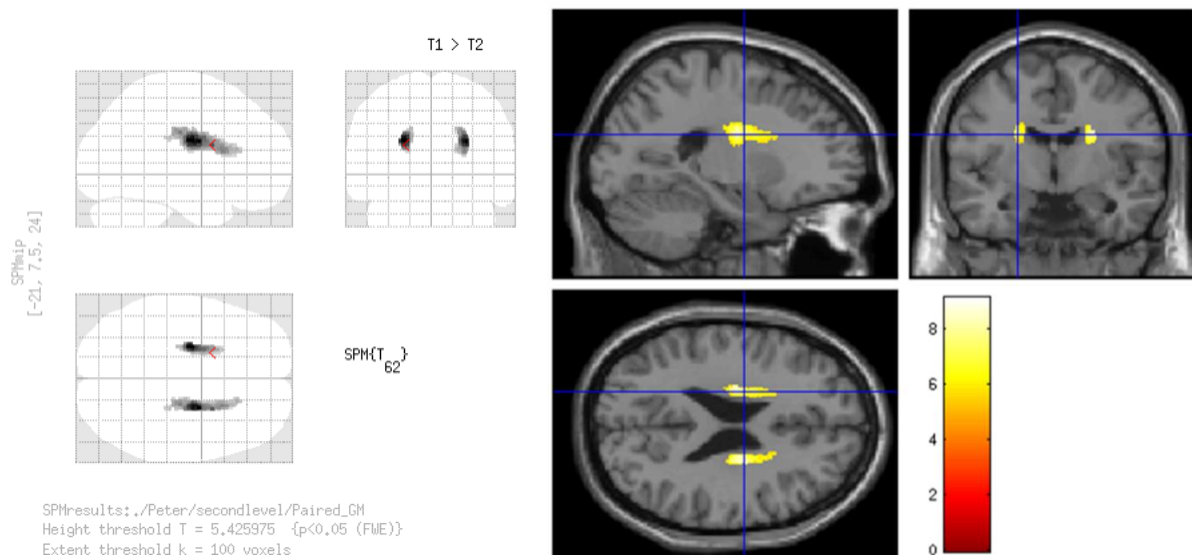


Abb.15: Abnahme der GM von t1 zu t2 bei Abstinenz (Cluster-Schwelle 100 Voxel, $p < 0,05$ (FWE_corr))

Tabelle 11: Abnahme der GM von t1 nach t2 bei Abstinenz (Werte und Koordinaten)

Clustergroße k_E	$p_{FWE-corr}$	MNI-Koordinaten	Struktur
520	< 0,001	-21 8 24	Sub-lobar links, Nucleus caudatus,
787	< 0,001	26 -4 24	Sub-lobar rechts, Claustrum

In unserem Probandenkollektiv zeigte sich eine Zunahme der grauen Substanz während der ersten Wochen der Abstinenz, also im Zeitraum von t1 zu t2.

Allerdings zeigte sich zudem auch eine Substanzreduktion in periventriculären Bereichen von t1 zu t2.

3.3 Korrelationsanalyse

Im letzten Schritt wollten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Performance in neuropsychologischen Tests und dem strukturellen Volumenzuwachs der grauen Substanz untersuchen.

3.3.1 Korrelation der Differenzwerte (t_2-t_1) der neuropsychologischen Testungen mit den MRT-Differenzbildern

Bei der voxelbasierten Regressionsanalyse der Differenzwerte der Neuropsychologie mit den Differenzbildern der grauen Substanz ließen sich keine Zusammenhänge zwischen funktioneller Verbesserung und strukturellen Volumenveränderungen nachweisen.

Es fanden sich nur einzelne Voxel, keine signifikanten Cluster, welche einen Zusammenhang andeuten. Diese Zusammenhänge waren zudem bereits unkorrigiert nicht signifikant.

3.3.2 Korrelation der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung mit den MRT-Bildern der t_1 Messung

Nachdem wir bei der Korrelationsanalyse der Differenzwerte und -bilder keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der funktionellen Verbesserung in neuropsychologischen Tests und den strukturellen Veränderungen nachweisen konnten, interessierten wir uns für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Performance der alkoholabhängigen Patienten in den neuropsychologischen Tests zum Zeitpunkt t_1 und der Menge der grauen Substanz in den MRT-Bildern zum Zeitpunkt t_1 . Ziel war es, neuronale Strukturen nachzuweisen, welche mit den funktionellen Leistungen assoziiert sind.

Bei der voxelbasierten Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Reaktionszeit, die benötigt wurde um in der Inkongruenz-Bedingung des Stroop-Farbentests die Schriftfarbe des Wortes richtig zu benennen negativ mit dem Volumen im Bereich des Gyrus cinguli korreliert war.

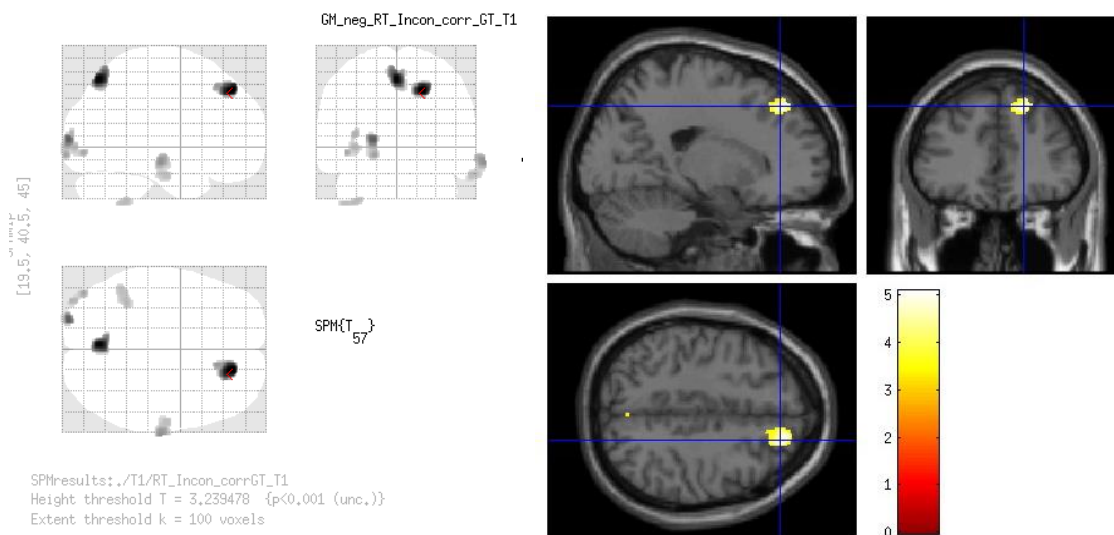
Dies bedeutet, dass Patienten, die ein größeres Volumen der grauen Substanz im Gyrus cinguli anterior besaßen, weniger Zeit benötigten, um die Aufgabe korrekt zu lösen.

Dieser Zusammenhang war auch nach Korrektur nach der Random Field Theory signifikant ($p_{FWE} = 0,049$).

Tabelle 12: negative Korrelation zwischen der Reaktionszeit in der Inkongruenz-Bedingung und dem Gyrus cinguli (Werte und Koordinaten)

Clustergröße k_E	$p_{FWE-corr}$	MNI- Koordinaten	Struktur
467	0,049	20 41 45	Limbisches System, Gyrus cinguli anterior
401	0,064 (n.s.)	-2 -70 54	Cerebellum links, Culmen

Abbildung 16: negative Korrelation zwischen der Reaktionszeit in der Inkongruenz-Bedingung und den MRT-Bildern t1



Signifikante Zusammenhänge zwischen anderen neuropsychologischen Parametern und Volumenunterschieden konnten nicht detektiert werden. Es wurden zwar mehrere Cluster angezeigt, von denen allerdings keiner nach Korrektur mit der Methode der Random Field Theory noch signifikant war. Zudem war zumeist das Cluster-Level bereits nicht signifikant.

4 DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es, zu testen, ob abstinente alkoholabhängige Patienten in neuropsychologischen Testungen schlechter abschneiden als gesunde Kontrollprobanden und ob sich die Performance abstinenter alkoholabhängiger Patienten im zeitlichen Verlauf verbessert.

Zudem wollten wir im selben Zeitintervall untersuchen, ob ein Volumenzuwachs der grauen Substanz eintritt und ob ein Zusammenhang zwischen der funktionellen und strukturellen Regeneration besteht.

4.1 Leistung in neuropsychologischen Tests

In unseren Untersuchungen bestätigten sich die in der Literatur beschriebenen Funktionseinschränkungen bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und damit unsere erste Hypothese.

Die Patienten schnitten im Trail-Making-Test B, bei den Untereinheiten Codieren und Kopieren im Zahlen-Symbol-Test sowie beim Wisconsin Card Sorting Test und dem Stroop-Farbttest zum Zeitpunkt t1 signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollprobanden.

Unsere Ergebnisse weisen auf Funktionseinschränkungen im Bereich der Exekutiven Funktionen, wie der Aufmerksamkeitssteuerung, der kognitiven Flexibilität, der Abstraktionsfähigkeit, der Fähigkeit zu Problemlösung und der Inhibitionskontrolle hin. Zudem konnten wir bei unseren Patienten eine geringere Wahrnehmungsgeschwindigkeit, ein reduziertes Konzentrationsvermögen sowie eine Einschränkung der visuell motorischen Fähigkeiten messen.

Diese Erkenntnisse wurden bereits in anderen Studien beschrieben (M. Ratti et al., 2002; Zinn et al., 2004; Noël et al., 2007; Loeber et al., 2009; Fitzpatrick & Crowe, 2013; Weiss et al., 2014; Bernardin et al., 2014; Virag et al., 2015).

Beim Trail-Making-Test A, im Untertest der Zuordnung aus dem Gedächtnis und des freien Erinnerns beim Zahlen-Symbol-Test sowie bei der Anzahl und Reaktionszeit der Perseverationsfehler beim WCST zeigte sich hingegen kein Unterschied der neuropsychologischen Testperformance.

Der TMT A prüft besonders die motorische Geschwindigkeit ab. Auch Ratti et al. fanden keinen Unterschied in der Performance von 22 abstinenten alkoholabhängigen Patienten beim TMT A im Vergleich zu 22 gesunden Kontrollprobanden und widerlegten so die in anderen Studien vermutete Hypothese, die neuropsychologischen Einschränkungen der Patienten würden nur aus einer Verlangsamung der motorischen Umsetzung resultieren (M. Ratti et al., 2002).

Auch in anderen Studien zeigten sich die Einschränkungen der alkoholabhängigen Patienten besonders beim TMT B: die abstinenten alkoholabhängigen Patienten benötigten für die visuelle Suche und die motorische Verarbeitung deutlich mehr Zeit als die Kontrollprobanden (Trautmann, 2014; Loeber et al., 2009; Davies et al., 2005).

Wir fanden entsprechend den Ergebnissen von Ratti et al. beim WCST in Bezug auf die Anzahl der Perseverationsfehler keinen signifikanten Unterschied zwischen den alkoholabhängigen Patienten und den Kontrollprobanden.

Perseveration beschreibt ein Haftenbleiben an zuvor gebrauchten Angaben oder Strategien, auch wenn diese im aktuellen Zusammenhang nicht mehr sinnvoll sind.

In unserem spezifischen Fall beschreiben Perseverationsfehler das Verwenden der gleichen Zuordnungsform (z.B. die Anzahl der Symbole) obwohl bereits zurückgemeldet wurde, dass diese Strategie falsch ist und nicht gesucht wird.

Die Autoren Ratti et al. diskutierten die Komplexität und die lange Testdauer des WCST hätten möglicherweise dazu geführt, dass die Patienten das Interesse an dem Test verloren und ihre Antworten willkürlich auswählten (M. Ratti et al., 2002).

Auch bei unserem Patientenkollektiv entstand teilweise der Eindruck, der fehlende Erfolg während des Testes führe bei einigen Patienten dazu, dass sie die kognitive Anstrengung einstellten und die Auswahl nun wahllos trafen, um den Test schneller beenden zu können.

Dies könnte tatsächlich zu einer Unterschätzung der Perseverationsfehler geführt haben. Es handelt sich hierbei allerdings nur um eine unbewiesene Vermutung.

Beim Zahlen-Symbol-Test in den Kategorien der Zuordnung aus dem Gedächtnis und des freien Erinnerns fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen.

In anderen Studien, in denen der Zahlen-Symbol-Test verwendet wurde, wurde nur die klassische Testung mittels Codierens und Kopierens abgefragt, ohne die

Unterkategorien der Zuordnung aus dem Gedächtnis und des freien Erinnerns anzuwenden, sodass hier ein Vergleich mit der Literatur nicht möglich ist (Davies et al., 2005; M. Ratti et al., 2002; Beatty et al., 2000).

Der Zahlen-Symbol-Test prüft die Arbeitsgeschwindigkeit ab, die zusätzlichen Auswertungsmöglichkeiten bieten eine Aussage über das beiläufige Lernen.

Die kognitive Funktion des beiläufigen Lernens scheint bei abstinenten Alkoholanhängigen nicht eingeschränkt zu sein. Eventuell steht dies auch in einem Zusammenhang zur geringeren Aufmerksamkeitslenkung: eine reduzierte Fokussierung auf die eigentliche Aufgabe lässt eventuell eine unerwartet gute Performance beim beiläufigen Lernen zu.

Unsere zweite Hypothese besagte, dass es im zweiten Testdurchlauf zu einer Steigerung der Leistung der Patienten im Vergleich zur Erstmessung und damit zu einer funktionellen Regeneration käme.

Dies traf bei uns in allen Kategorien der vorgestellten Tests zu. Beim TMT B, ZST (Kopieren und Kodieren), WCST (Anzahl der erfüllten Kategorien) und Stroop-Farbttest führte die Verbesserung dazu, dass sich die Performance der abstinenten alkoholabhängigen Patienten zum Zeitpunkt t2 nicht signifikant von der Leistung der Kontrollprobanden unterschied.

Verschiedene Studien hatten bereits die Verbesserung der kognitiven Funktionen bei bestehender Abstinenz beschrieben (Mann, K., Günther, A., Stetter, F., Ackermann, 1999; Pitel et al., 2009; Bernardin et al., 2014).

Durch die Verbesserung der Performance zwischen t1 und t2, die maximal 20 Tage auseinanderlagen, bestätigte sich in unserer Studie die in der Literatur beschriebene Verbesserung der kognitiven Leistung nach wenigen Wochen der Abstinenz (Mann et al., 1999; Loeber et al., 2009).

Eine 2013 veröffentlichte Metaanalyse, die 62 Studien mit dem Thema der kognitiven Dysfunktion bei abstinenten Alkoholabhängigen berücksichtigt, zeigte allerdings, dass die kognitive Leistungsfähigkeit in den ersten Monaten der Abstinenz nur leicht zunehme und sich der Großteil der kognitiven Einschränkungen erst bei langfristiger Abstinenz nach einem Jahr zurückbilde (Stavro, Pelletier, & Potvin, 2013). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer anderen Studie gefunden, die die

neuropsychologische Performance von Patienten mit unterschiedlich langer Abstinenzdauer verglichen (Kopera et al., 2012).

Die Erkenntnisse dieser Studie decken sich nicht mit unseren Ergebnissen, die schon nach wenigen Wochen eine Verbesserung der kognitiven Leistung zeigt.

Wir müssen allerdings kritisch hinterfragen, ob die Leistungsverbesserung in unserer Studie tatsächlich eine funktionelle Regeneration darstellt oder, ob diese durch einen Lern- bzw. Übungseffekt herbeigeführt werden könnte.

Um die Testergebnisse vergleichen zu können, wurden nämlich zum Zeitpunkt t2 dieselben neuropsychologischen Aufgaben gestellt wie zum Zeitpunkt t1.

Wir verwendeten allerdings Aufgaben, die im klinischen Alltag der neuropsychologischen Testung etabliert sind und deren Test-Rest-Retest Reliabilität geprüft wurde.

So wurde für den TMT, den Stroop und den Zahlen-Symbol-Test in verschiedenen Studien keine signifikante Verbesserung der Performance von Testzeitpunkt eins und zwei nachgewiesen (Giovagnoli et al., 1996; Abe et al., 2004; Franzen, Tishelman, Sharp, & Friedman, 1987; Strauss, Allen, Jorgensen, & Cramer, 2005; Lang, Weiss, Stocker, & von Rosenblatt, 2007).

Auch beim WCST wurde die Retest-Reliabilität geprüft und wird widersprüchlich beschrieben (Bowden et al., 1998; Ingram, Greve, & Soukup, 1999).

Um einen Lerneffekt sicher ausschließen oder dessen mögliches Ausmaß genau einschätzen zu können, wäre eine Zweitmessung der Kontrollprobanden sinnvoll gewesen.

Dies sah das Studienprotokoll der SFB D6 Studie allerdings nicht vor.

Ein weiterer wichtiger Punkt, den es zu diskutieren gilt, ist die Frage nach der zeitlichen Stabilität der Regeneration.

In mehreren Studien wird beschrieben, dass die meisten kognitiven Defizite (mit Ausnahme der räumlichen Verarbeitung) bei langanhaltender Abstinenz über mehrere Jahre nicht mehr nachweisbar sind (Zinn et al., 2004; Fein et al., 2006; Kopera et al., 2012).

Es wäre spannend gewesen, im Sinne einer Langzeitbeobachtung die Leistungen nach drei, zwölf und sechzig Monaten ebenfalls zu untersuchen. Dies war im Studienkonzept allerdings nicht vorgesehen. Zudem haben wir im Rahmen des SFB D 6 Projektes, das eine telefonische Befragung der Patienten nach 90 Tagen vorsah, die Erfahrung gemacht, dass es teilweise sehr schwierig war, einige Patienten nach Entlassung aus der stationären oder ambulanten Therapie noch einmal zu erreichen.

4.2 Strukturelle Veränderungen

Unsere dritte Hypothese lautete, dass es zwischen t1 und t2 zu einer Zunahme der grauen Substanz komme.

Wir fanden bereits während der ersten Wochen der Abstinenz einen Volumenzuwachs der grauen Substanz.

Damit widerlegten wir die These, in den ersten Wochen der Abstinenz komme es nur zu einem Volumenzuwachs der weißen Substanz, wie es Agartz et al. in ihrer deutlich kleineren Stichprobe beschrieben (Agartz et al., 2003).

In unserem Probandenkollektiv fanden wir eine Volumenzunahme im limbischen System, insbesondere im Gyrus cinguli sowie im Gyrus parahippocampalis, in den Basalganglien (Nucleus caudatus) und im Claustrum.

Zudem zeigte sich eine Volumenvermehrung im Gyrus temporalis superior und medius sowie im Gyrus postcentralis und Lobulus parietalis inferior. Auch im Bereich des Nucleus ruber im Mesencephalon wurde eine Volumenzunahme detektiert.

Funktionell ist der Lobulus parietalis inferior am Lesen und Schreiben, an der Sprache und an mathematischen Kalkulationen beteiligt; der Nucleus ruber ist eine Schaltstelle des motorischen Systems und der Gyrus postcentralis gehört zum somatosensorischen Cortex. Der Gyrus cinguli steuert den psycho- und lokomotorischen Antrieb, sowie Aufmerksamkeit und Konzentration. Der Gyrus parahippocampalis ist an der Gedächtnisbildung beteiligt und der Nucleus caudatus steuert die Willkürmotorik.

O'Neill et al. zeigten in ihrer Studie, unseren Ergebnissen entsprechend, eine Volumenzunahme des Cortex, u.a. auch im Gyrus postcentralis. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden sie jedoch eine Volumenreduktion im Bereich des Gyrus cinguli (O'Neill et al., 2001). In diesem Bereich hatten wir, wie oben beschrieben, einen statistisch signifikanten Volumenzuwachs detektiert.

Die abstinenten Patienten der Studie von O'Neill et al. waren im Mittel allerdings 128 Wochen abstinent, es handelt sich hier also um „long-term“ abstinente Patienten und nicht wie bei uns um Patienten in der zweiten Phase der Abstinenz.

Dies wirft Fragen über den weiteren Verlauf und die Stabilität der strukturellen Regeneration auf. Anderen Studien zufolge ist die Zunahme des Hirnvolumens im ersten Monat der Abstinenz besonders groß (Yeh, Gazdzinski, Durazzo, Sjöstrand, & Meyerhoff, 2007).

Kommt es nach der Zunahme der grauen Substanz eventuell wieder zu einer Abnahme in bestimmten Regionen des Gehirns?

Diese Frage könnte eine longitudinale Studie mit mehreren Messzeitpunkten über mindestens sechs bis zwölf Monate hinweg und einem entsprechend großen Probandenkollektiv beantworten.

Nach der Literaturlage, die einen Zusammenhang der Exekutiven Funktionen mit dem präfrontalen Kortex beschreibt (Chanraud et al., 2007) und unseren neuropsychologischen Ergebnissen, die eine Verbesserung der Performance in diesen Funktionsbereichen zeigen, hätten wir zusätzlich zur Volumenzunahme im Bereich des Gyrus cinguli und des Gyrus parahippocampalis einen Zuwachs der grauen Substanz im präfrontalen Kortex erwartet.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von O'Neill et al., die fronto-orbital einen Volumenzuwachs der grauen Substanz nachweisen konnten, fand sich in unserem Probandenkollektiv jedoch keine Volumenzunahme in diesem Bereich.

Auch in einer anderen aktuellen Studie wurde ein Volumenzuwachs der grauen Substanz im Frontalhirn innerhalb der ersten fünf Wochen der Abstinenz nachgewiesen (Durazzo et al., 2017).

Eine mögliche Erklärung für das Fehlen der frontalen Volumenzunahme in unserer Stichprobe könnte das kurze Intervall zwischen Erst- und Zweitmessung sein.

In der Studie von Durazzo et al. wurden die Patienten nach einer und nach fünf Wochen der Abstinenz untersucht; bei uns lagen zwischen Erst- und Zweitmessung durchschnittlich zwei Wochen, sodass die Dauer der Neuroregeneration nur halb so lang war wie in der Studie von Durazzo et. al..

Wir wissen, dass die Regenerationsprozesse im Gehirn sehr komplex ablaufen und sich nicht allein durch den reinen Volumenzuwachs der grauen Substanz darstellen lassen.

Denn wie zu Anfang beschrieben, spielen die Verbindungen zwischen den Hirnarealen (Konnektivität), die weiße Substanz, sowie komplexe neurochemische Vorgänge, wie zum Beispiel Konzentrationen von Neurotransmittern oder die Perfusion eine tragende Rolle.

All dies haben wir in dieser Studie nicht untersucht.

Es wäre denkbar, dass eine Reihe dieser nicht betrachteten Veränderungen nach zwei Wochen bereits zu einer Funktionsverbesserung führen, die quantitative Zunahme der grauen Substanz allerdings erst ein paar Wochen später nachweisbar ist.

Neurobiologisch ist z.B. vorstellbar, dass es zunächst zu einer Zunahme von neuronalen Verbindungen kommt, die man eher mittels DTI detektieren kann und erst im weiteren Verlauf Neurone neugebildet werden, welche in T1-gewichteten Messungen untersucht werden können.

Eine longitudinale Studie mit engmaschigen Messzeitpunkten könnte Klarheit über die widersprüchlichen Studienergebnisse bringen.

Aktuell liegt das Augenmerk der Forschung häufig darin, Unterschiede zwischen Patienten, die später rückfällig werden und Patienten, die es schaffen, langfristig abstinent zu bleiben, zu Beginn und im Verlauf der Abstinenz zu untersuchen und mögliche strukturelle Prädiktoren für eine erfolgreiche Abstinenz zu suchen.

Es wäre spannend, im Rahmen dieser Untersuchungen in engmaschigen Intervallen die Regeneration auf unterschiedlichen Ebenen sowie funktionell als auch strukturell zu untersuchen und den longitudinalen Verlauf der Regeneration bzw. Veränderungen zu beschreiben.

Neben der oben beschriebenen Zunahme der grauen Substanz fanden wir in wenigen spezifischen Lokalisationen auch eine Volumenreduktion. Diese Abnahme der grauen Substanz zwischen t1 und t2 fand sich paraventrikulär und im Bereich des Nucleus caudatus, der an der Steuerung der Willkürmotorik beteiligt ist und durch starke Vernetzung mit dem Präfrontalen Cortex vor allem die Automatisierung kognitiver Aufgaben repräsentiert.

Wie bereits beschrieben, fanden auch O'Neill et al. bei bestehender Abstinenz ebenfalls eine Reduktion der grauen Substanz in spezifischen Arealen. Die Autoren interpretierten den Volumenverlust als Zeichen dafür, dass Teile der strukturellen Schädigungen auch bei Abstinenz persistieren (O'Neill et al., 2001).

Eine weitere denkbare Möglichkeit wäre, dass es im Rahmen der strukturellen Regeneration und der neurogenen Plastizität zu einem Abbau beschädigter Neurone kommt. Zudem wäre es möglich, dass zuvor genutzte Schaltkreise und Netzwerke durch die Regeneration weniger genutzt und deshalb abgebaut werden.

4.3 Korrelation

Im letzten Schritt wollten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Performance in neuropsychologischen Tests und dem strukturellen Volumenzuwachs der grauen Substanz mittels Korrelationsanalyse beschreiben.

Bei der voxelbasierten Regressionsanalyse der Differenzwerte der Neuropsychologie mit den Differenzbildern der grauen Substanz ließen sich allerdings keine Zusammenhänge zwischen funktioneller Verbesserung und struktureller Volumenveränderungen nachweisen.

Unsere vierte Hypothese konnten wir folglich nicht bestätigen.

Unsere Herangehensweise, einen Zusammenhang zwischen struktureller und funktioneller Regeneration zu suchen, fanden wir in unserer Literaturrecherche nicht.

In den bisherigen Studien ist es allerdings gelungen, verschiedene neuropsychologische Funktionen mit spezifischen Lokalisationen der grauen Substanz in Zusammenhang zu bringen (Nakamura-Palacios et al., 2014; Ritz et al., 2014; Wiers et al., 2015).

Chanraud et al. beschrieben 2007 eine Korrelation zwischen dem schlechteren Abschneiden alkoholabhängiger Patienten und einem geringeren Volumen der grauen Substanz im Bereich des frontalen und temporalen Kortex, der Insula, dem Hippocampus, dem Thalamus sowie dem Cerebellum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Chanraud et al., 2007).

Die Autoren verwendeten für ihre neuropsychologischen Analysen ebenfalls den TMT B den WCST und den Stroop-Farbttest.

Sie fanden einen Zusammenhang zwischen dem Volumen des rechten Gyrus frontalis superior, des rechten Gyrus temporalis superior sowie des Gyrus precentralis, der Insula und des Hippocampus und der Performance im TMT B (Chanraud et al., 2007).

Passend dazu wurde in einer fMRT-Studie eine verstärkte Aktivität im linken dorsolateralen und medialen Frontallappen sowie im Gyrus cinguli und der Insula beim Lösen des TMT B beschrieben (Zakzanis, Mraz, & Graham, 2005).

Bezüglich des WCST fanden Chanraud et al. zwar keinen Zusammenhang mit frontalen Strukturen, dafür aber mit dem verringerten Volumen der grauen Substanz im Bereich des Gyrus temporalis medius beidseits, dem Gyrus parahippocampalis, dem Thalamus und dem Cerebellum im Vergleich zu den Volumina der gesunden Kontrollprobanden.

Auch Edith Sullivan beschrieb eine Korrelation zwischen der Performance im WCST und dem Thalamus (Sullivan, 2003).

Beim Stroop-Farbttest fanden Chanraud et. al keinen Unterschied in der Performance abstinenter alkoholabhängiger Patienten und der Kontrollprobanden. Folglich wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt (Chanraud et al., 2007).

Nachdem es uns nicht gelungen war, einen Zusammenhang zwischen der Zunahme der grauen Substanz zwischen t1 und t2 und der Performanceverbesserung in den neuropsychologischen Tests während dieses Zeitintervalls nachzuweisen, führten wir in Kenntnis der oben beschriebenen Ergebnisse vorheriger Studien eine voxelbasierte Korrelationsanalyse der MRT-Bilder der grauen Substanz und unseren neuropsychologischen Ergebnissen der alkoholabhängigen Probanden zum Zeitpunkt t1 durch.

Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen spezifischen Lokalisationen der grauen Substanz und neuropsychologischen Funktionen zu beschreiben.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen fand sich bei den von uns erhobenen Daten kein Zusammenhang zwischen der Performance beim TMT, Zahlen-Symbol-Test oder WCST und dem Volumen der grauen Substanz.

Einzig die Reaktionszeit der korrekten Benennung der Schriftfarbe in der Inkongruenz-Bedingung des Stroop-Farbttests korrelierte negativ mit dem Volumen im Bereich des Gyrus cinguli anterior.

Dies bedeutet, dass Patienten, die ein größeres Volumen der grauen Substanz im Gyrus cinguli anterior besaßen, weniger Zeit benötigten, um die Aufgabe korrekt zu lösen.

Passend dazu findet sich in der Literatur eine fMRT-Studie, die bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei Durchführung des Stroop-Farbttests eine signifikant erhöhte Aktivierung im Bereich des Gyrus cinguli beschreibt.

Es handelte sich dabei allerdings um eine Aktivierung des Gyrus cinguli posterior (Schulte et al., 2012).

Schon 2005 erklärten Sullivan und Pfefferbaum, es sei trotz des Nachweises der beiden Komponenten schwer, die Performancedefizite in neuropsychologischen Tests spezifischen zerebralen Strukturen zuzuordnen. Die Autoren vermuteten, dass es sich bei den kognitiven Funktionen, welche durch Alkoholabhängigkeit vermindert würden, um komplexe Fähigkeiten handele, für deren Absolvierung mehrere Hirnregionen gleichzeitig benötigt würden, was zur Folge habe, dass die Zuordnung zu einzelnen Regionen erschwert sei (Sullivan & Pfefferbaum, 2005).

4.4 Abschließende Betrachtungen

Zusammenfassend können wir bestätigen, dass es in der frühen Phase der Abstinenz zu einer Verbesserung der Performance in ausgewählten neuropsychologischen Tests kommt, welche zu einer Angleichung der funktionellen Leistung zwischen alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollen führt.

Für folgende Studien wäre es erstrebenswert, sowohl Patienten als auch Kontrollen zu den jeweiligen Testzeitpunkten zu untersuchen, um einen möglichen Lerneffekt sicher ausschließen oder einschätzen zu können.

Auch einen Volumenzuwachs der grauen Substanz im Untersuchungszeitraum konnten wir nachweisen.

Langzeitbetrachtungen mit Messzeitpunkten über mehrere Monate hinweg würden Aussagen zur Stabilität und über den Verlauf der strukturellen und funktionellen Regeneration erlauben.

Unter dem Gesichtspunkt, dass kognitive Funktionen nicht allein auf einzelnen zerebralen Strukturen, sondern auf der Wechselwirkung funktionell vernetzter Nervenzellverbände in komplexen Netzwerken beruhen, sind Untersuchungen bezüglich der Aktivierung verschiedener Hirnareale interessant.

Sinnvoll wäre es, neuropsychologische Aufgaben während einer fMRT-Untersuchung durchzuführen, um Unterschiede der Aktivierung bei Kontrollen und Patienten sowie im Laufe der Abstinenz zu untersuchen.

Ein tiefgreifendes Verständnis für die zerebralen Veränderungen, die durch Alkoholmissbrauch entstehen sowie darüber, wie sich diese im Laufe der Abstinenz verhalten, ist wertvoll für die Weiterentwicklung der Therapiestrategien bei Suchterkrankungen.

Denn trotz multimodaler Therapie beträgt die Rückfallquote drei Jahre nach Therapiebeginn circa 38% (Moos & Moos, 2006).

Aufgrund der hohen Rückfallquote abstinenter Patienten mit Alkoholabhängigkeit wird in verschiedenen Studien nach Prädiktoren einer erfolgreichen Abstinenz, bzw. einer erhöhten Rückfallquote gesucht (Durazzo, Gazdzinski, Mon, & Meyerhoff, 2010; McKellar, Ilgen, Moos, & Moos, 2008).

Auch die SFB D6 Studie, aus der die Daten dieser Dissertationsarbeit entstammen, beschäftigt sich mit dem näheren Verständnis der Entstehung und Aufrechterhaltung der Alkoholsucht sowie der Weiterentwicklung ergänzender Therapieformen.

Becker et al. beschrieben eine stärkere Aktivierung des ventralen Striatums sowie eine verminderte fronto-striatale Konnektivität bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten. Dies führe zu einer Störung der Entscheidungsfindung und sei mit einem erhöhten Suchtverlangen assoziiert (Becker, Kirsch, Gerchen, Kiefer, & Kirsch, 2016). Auf dieser Grundlage basierend, testeten sie den Einfluss psychotherapeutischer Interventionen im Sinne eines Expositionstrainings zur Senkung des Suchtverlangens auf Veränderungen der Aktivierung inhibitorischer Zentren sowie des Belohnungsnetzwerkes (Becker et al., 2018).

Dies ist ein Beispiel dafür, wie aufgrund des Verständnisses spezifischer Veränderungen ergänzende Therapiekonzepte entwickelt und neurobiologische Marker als Prädiktor eines möglichen Therapieerfolgs entwickelt werden können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Übermäßiger Alkoholkonsum führt aufgrund der neurotoxischen Wirkung zu funktionellen und strukturellen zerebralen Schädigungen. Diese sind nach aktueller Datenlage bei Abstinenz teilweise reversibel.

Wir untersuchten 63 abstinenten alkoholabhängigen Patienten im Intervall von zehn bis zwanzig Tagen. An diesen Messzeitpunkten führten wir mehrere neuropsychologische Testungen sowie eine MRT-Messung durch. Zudem durchliefen 49 Kontrollprobanden einmalig die neuropsychologische Testung sowie die MRT-Untersuchung.

In unserem Probandenkollektiv konnten wir die in der Literatur beschriebenen Funktionseinschränkungen bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten bestätigen. Die Patienten schnitten in allen beschriebenen neuropsychologischen Tests (mit Ausnahme einzelner untergeordneter Kategorien) zum Zeitpunkt t1 signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollprobanden.

Unsere Ergebnisse weisen auf Funktionseinschränkungen im Bereich der Exekutiven Funktionen, wie der Aufmerksamkeitssteuerung, der kognitiven Flexibilität, der Abstraktionsfähigkeit, der Fähigkeit zu Problemlösung und der Inhibitionskontrolle hin. Zudem konnten wir eine geringere Wahrnehmungsgeschwindigkeit und ein reduziertes Konzentrationsvermögen messen.

Des Weiteren fanden wir eine signifikante Steigerung der Performance der Patienten in neuropsychologischen Tests im Intervall zwischen Erst- und Zweitmessung und bestätigten die Hypothese der funktionellen Regeneration in der frühen Phase der Abstinenz. Bei einigen Kategorien der neuropsychologischen Tests führte die Verbesserung dazu, dass sich die Performance der abstinenten alkoholabhängigen Patienten zum Zeitpunkt t2 nicht mehr signifikant von der Leistung der Kontrollprobanden zum Zeitpunkt t1 unterschied.

Ein Schwachpunkt unserer Studie ist die einmalige Testung der Kontrollprobanden. Wir verwendeten nur Aufgaben mit guter Test-Rest-Retest-Reliabilität. Dennoch ist ein Lerneffekt durch die fehlende Zweitmessung der Kontrollprobanden nicht sicher auszuschließen.

Zusätzlich zu den neuropsychologischen Verbesserungen konnten wir einen Volumenzuwachs der grauen Substanz zwischen Erst- und Zweitmessung nachweisen.

Die Zunahme der grauen Substanz zeigte sich im limbischen System, insbesondere im Gyrus cinguli sowie im Gyrus parahippocampalis, den Basalganglien (Nucleus caudatus) und im Claustrum. Auch im Gyrus temporalis superior und medius sowie im Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior und Nucleus ruber fanden wir eine signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz.

Aufgrund der in Studien beschriebenen Zuordnung der Exekutiven Funktionen zum Präfrontalen Kortex hätten wir zusätzlich einen Volumenzuwachs in diesem Bereich erwartet. Möglicherweise hat das kurze Messintervall von zwei Wochen dazu geführt, dass die Regenerationsprozesse sich noch nicht in einem Volumenzuwachs in diesem Bereich zeigten.

Wir untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen funktioneller Verbesserung und strukturellen Volumenveränderungen nachweisbar ist. Eine Regressionsanalyse der Differenzwerte der Neuropsychologie mit den Differenzbildern der grauen Substanz ergab allerdings keine signifikanten Korrelationen.

Daraufhin führten wir eine voxelbasierte Korrelationsanalyse der MRT-Bilder der grauen Substanz und unserer neuropsychologischen Ergebnisse der alkoholabhängigen Probanden zum Zeitpunkt t1 durch, um einen Zusammenhang zwischen spezifischen Lokalisationen der grauen Substanz und neuropsychologischen Funktionen zu beschreiben. Einzig die Reaktionszeit eines Untertests (der Inkongruenz-Bedingung des Stroop-Farbtests) korrelierte negativ mit dem Volumen im Bereich des Gyrus cinguli.

Wir vermuten, dass kognitive Funktionen nicht allein auf einzelnen zerebralen Strukturen, sondern auf der Wechselwirkung funktionell vernetzter Nervenzellverbände in komplexen Netzwerken beruhen, was die Zuordnung einzelner Funktionen zu spezifischen zerebralen Lokalisationen erschwert.

Folglich sind Untersuchungen bezüglich der Veränderungen der Aktivierung verschiedener Hirnareale bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie im Verlauf der Abstinenz interessant. Langzeitbetrachtungen mit Messzeitpunkten über mehrere Monate hinweg, könnten Aussagen zur Stabilität und dem Verlauf der strukturellen und funktionellen Regeneration erlauben. Ein tiefgreifendes Verständnis für alkoholbedingte zerebrale Veränderungen sowie darüber, wie sich diese im Laufe der Abstinenz verhalten, könnte wertvoll für die Suche nach Prädiktoren einer erfolgreichen Abstinenz sowie für die Weiterentwicklung der Therapiestrategien bei Suchterkrankungen sein.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abe, M., Suzuki, K., Okada, K., Miura, R., Fujii, T., Etsurou, M., & Yamadori, A. (2004). Normative data on tests for frontal lobe functions: Trail Making Test, Verbal fluency, Wisconsin Card Sorting Test (Keio version). *No to Shinkei = Brain and Nerve*, 56(7), 567–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15379283>
- Agartz, I., Brag, S., Franck, J., Hammarberg, A., Okugawa, G., Svinhufvud, K., & Bergman, H. (2003). MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: A descriptive study. *Alcohol and Alcoholism*, 38(1), 71–78. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agg020>
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Computational models of performance monitoring and cognitive control. *Cognitive Neuroscience Papers*, 2(4), 1–19. <http://doi.org/10.1111/j.1756-8765.2010.01085.x>. Computational
- Allen, N. E., Beral, V., Casabonne, D., Kan, S. W., Reeves, G. K., Brown, A., & Green, J. (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(5), 296–305. <http://doi.org/10.1093/jnci/djn514>
- Anderson, P., & Baumberg, B. (2006). *Alcohol in Europe*. London: Institute of Alcohol Studies. Retrieved from https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/alcohol/document_s/alcohol_europe_en.pdf
- Bala, S., Marcos, M., Gattu, A., Catalano, D., & Szabo, G. (2014). Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS ONE*, 9(5). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0096864>
- Banks, W. A., & Erickson, M. A. (2010). The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 26–32. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.031>
- Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., ... Bendszus, M. (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, 130(1), 36–47. <http://doi.org/10.1093/brain/awl303>
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach JR Stroop: Handanweisung*. Göttingen: Verlag für Psychologie, Hogrefe, 1985. Göttingen: Verlag für Psychologie Hogrefe. Retrieved from https://scholar.google.de/scholar?cluster=16207900715975371697&hl=de&as_sdt=2005&scioldt=0,5#0
- Beatty, W. W., Tivis, R., Stott, H. D., Nixon, S. J., & Parsons, O. A. (2000). Neuropsychological Deficits in Sober Alcoholics: Influences of Chronicity and Recent Alcohol Consumption. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 24(2), 149–154.
- Becker, A., Gerchen, M. F., Kirsch, M., Hoffmann, S., Kiefer, F., & Kirsch, P. (2018). Striatal reward sensitivity predicts therapy-related neural changes in alcohol addiction. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(3), 231–242. <http://doi.org/10.1007/s00406-017-0805-y>
- Becker, A., Kirsch, M., Gerchen, M. F., Kiefer, F., & Kirsch, P. (2016). Striatal activation and frontostriatal connectivity during non-drug reward anticipation in alcohol

- dependence. *Addiction Biology*, 22(3), 833–843. <http://doi.org/10.1111/adb.12352>
- Bendszus M., Weijers H.-G., Wiesbeck G., Warmuth-Metz M., Bartsch A.J., Engels S., Boning J., S. L. (2001). Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification. *American Journal of Neuroradiology*, 22, 1926–1932.
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Frontiers in Psychiatry*, 5(78), 1–6. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00078>
- Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106(5), 906–914. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x>
- Bowden, S. C., Fowler, K. S., Bell, R. C., Whelan, G., Clifford, C. C., Ritter, A. J., & Long, C. M. (1998). The Reliability and Internal Validity of the Wisconsin Card Sorting Test, 8(3), 243–254.
- Boyle, P., & Boffetta, P. (2009). Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*, 11(S3), S3. <http://doi.org/10.1186/bcr2422>
- Bundesministerium für Gesundheit. (2015). *Drogen- und Suchtbericht*. Retrieved from https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Broschueren/2015_Drogenbericht_web_010715.pdf
- Bundesministerium für Gesundheit. (2016). *Drogen- und Suchtbericht*. Retrieved from https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2016/2016_2/160928_Drogenbericht-2016_NEU_Sept.2016.pdf
- Cameron, H. A., & McKay, R. D. G. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 435(4), 406–417. <http://doi.org/10.1002/cne.1040>
- Cameron, H. A., Woolley, C. S., McEwen, B. S., & Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56(2), 337–344. [http://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90335-D](http://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90335-D)
- Cardenas, V. A., Studholme, C., Meyerhoff, D. J., Song, E., & Weiner, M. W. (2005). Chronic active heavy drinking and family history of problem drinking modulate regional brain tissue volumes. *Psychiatry Research*, 138(2), 115–130. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.01.002>
- Chanraud, S., Martelli, C., Delain, F., Kostogianni, N., Douaud, G., Aubin, H.-J., ... Martinot, J.-L. (2007). Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(2), 429–438. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301219>
- Chanraud, S., Pitel, A.-L., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2011). Disruption of functional connectivity of the default-mode network in alcoholism. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2272–2281. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhq297>
- Chen, A. C. H., Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Tang, Y., Jones, K. A., ... Begleiter, H. (2007). Reduced frontal lobe activity in subjects with high impulsivity and alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(1), 156–165. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00277.x>
- Circu, M. L., Moyer, M. P., Harrison, L., & Aw, T. Y. (2009). Contribution of glutathione

- status to oxidant-induced mitochondrial DNA damage in colonic epithelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(8), 1190–1198. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.032>. Contribution
- Crews, F. T., Buckley, T., Dodd, P. R., Ende, G., Foley, N., Harper, C., ... Sullivan, E. V. (2005). Alcoholic neurobiology: changes in dependence and recovery. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(8), 1504–1513. <http://doi.org/10.1097/01.alc.0000175013.50644.61>
- Crews, F. T., Collins, M. A., Dlugos, C., Littleton, J., Wilkins, L., Neafsey, E. J., ... Noronha, A. (2004). Alcohol-Induced Neurodegeneration: When, Where and Why? *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 28(2), 350–364. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000113416.65546.01>
- Crews, F. T., John, P. D., Hill, C., Carolina, N., Sarkar, D. K., Ph, D., & Phil, D. (2015). Neuroimmune Function and the Consequences of Alcohol Exposure. *Alcohol Research*, 37(2), 331–351.
- Crews, F. T., Nixon, K., & Ph, D. (2003). Alcohol, neural stem cells, and adult neurogenesis. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 27(2), 197–204. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2818478&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Crews, F. T., & Vetreno, R. P. (2015). Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism. *Psychopharmacology*, 233(9), 1543–57. <http://doi.org/10.1007/s00213-015-3906-1>
- Cunha, P. J., Nicastrì, S., de Andrade, A. G., & Bolla, K. I. (2010). The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addictive Behaviors*, 35(10), 875–881. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.05.005>
- Davies, S. J. C., Pandit, S. A., Feeney, A., Stevenson, B. J., Kerwin, R. W., Nutt, D. J., ... Lingford-Hughes, A. (2005). Is there cognitive impairment in clinically “healthy” abstinent alcohol dependence? *Alcohol and Alcoholism*, 40(6), 498–503. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agh203>
- De Rosa, E., Desmond, J. E., Anderson, A. K., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). The human basal forebrain integrates the old and the new. *Neuron*, 41(5), 825–837. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00080-7](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00080-7)
- Desmond, J. E., Chen, S. H. A., DeRosa, E., Pryor, M. R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: An fMRI study. *NeuroImage*, 19(4), 1510–1520. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00102-2](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00102-2)
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C., & May, A. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *Journal of Neuroscience*, 26(23), 6314–6317. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006>
- Drechsler, R. (2007). Exekutive Funktionen. *Zeitschrift Für Neuropsychologie*, 18(3), 233–248. <http://doi.org/10.1024/1016-264X.18.3.233>
- Duka, T., Townshend, J. M., Collier, K., & Stephens, D. N. (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(10), 1563–1572.

<http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000090142.11260.D7>

- Duncan, J. W., Zhang, X., Wang, N., Johnson, S., Harris, S., Udemgba, C., ... Wang, J. M. (2016). Binge ethanol exposure increases the Krüppel-like factor 11-monoamine oxidase (MAO) pathway in rats: Examining the use of MAO inhibitors to prevent ethanol-induced brain injury. *Neuropharmacology*, *105*, 329–340. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.024>
- Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Mon, A., & Meyerhoff, D. J. (2010). Cortical Perfusion in Alcohol Dependent Individuals During Short-term Abstinence: Relationships to Resumption of Hazardous Drinking Following Treatment. *Alcohol*, *44*, 201–210. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01310.x>
- Durazzo, T. C., Mon, A., Gazdzinski, S., & Meyerhoff, D. J. (2017). Regional Brain Volume Changes in Alcohol Dependent Individuals during Early Abstinence: Associations with Relapse Following Treatment HHS Public Access. *Addict Biol*, *22*(5), 1416–1425. <http://doi.org/10.1111/adb.12420>
- Durazzo, T. C., Tosun, D., Buckley, S., Gazdzinski, S., Mon, A., Fryer, S. L., & Meyerhoff, D. J. (2011). Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *35*(6), 1187–200. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01452.x>
- Eckardt, M. J., File, S. E., Gessa, G. L., Grant, K. A., Guerri, C., Hoffman, P. L., ... Tabakoff, B. (1998). Effects of Moderate Alcohol Consumption on the Central Nervous System. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *22*(5), 998–1040. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb03695.x>
- Ende, G., Demirakca, T., Welzel, H., Diehl, A., & Mann, K. (2004). Deformation-Based-Morphometry shows widespread reversible atrophy in detoxifying alcoholics. *Methods*, *11*.
- Ende, G., Walter, S., Welzel, H., Heinz, A., & Mann, K. (2003). Frontal lobe and cerebellar choline signals in alcoholic patients increase with abstinence. *Matrix*, *11*, 439. Retrieved from <https://cds.ismrm.org/ismrm-2003/0439.pdf>
- Fein, G., Bachman, L., Fisher, S., & Davenport, L. (1990). Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *The Western Journal of Medicine*, *152*(5), 531–537. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1002406&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fein, G., & Cardenas, V. A. (2015). Neuroplasticity in human alcoholism. *Alcohol Research-Current Reviews*, *37*(1), 125–141.
- Fein, G., Di Sclafani, V., Cardenas, V. A., Goldmann, H., Tolou-Shams, M., & Meyerhoff, D. J. (2002). Cortical gray matter loss in treatment-naïve alcohol dependent individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *26*(4), 558–564. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2435064&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fein, G., Torres, J., Price, L. J., & Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *30*(9), 1538–44. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00185.x>
- Fitzpatrick, L. E., & Crowe, S. F. (2013). Cognitive and emotional deficits in chronic alcoholics: A role for the cerebellum? *Cerebellum*, *12*, 520–533.

- <http://doi.org/10.1007/s12311-013-0461-3>
- Fortier, C. B., Leritz, E. C., Salat, D. H., Lindemer, E., Maksimovskiy, A. L., Shepel, J., ... Mcglinchey, R. E. (2014). Widespread effects of alcohol on white matter microstructure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(12), 2925–2933. <http://doi.org/10.1111/acer.12568>
- Fowler, A. K., Thompson, J., Chen, L., Dagda, M., Dertien, J., Dossou, K. S. S., ... Kruman, I. I. (2014). Differential sensitivity of prefrontal cortex and hippocampus to alcohol-induced toxicity. *PLoS ONE*, 9(9). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0106945>
- Franzen, M. D., Tishelman, A. C., Sharp, B. H., & Friedman, A. G. (1987). An investigation of the test-retest reliability of the stroop colorword test across two intervals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2(3), 265–272. [http://doi.org/10.1016/0887-6177\(87\)90014-X](http://doi.org/10.1016/0887-6177(87)90014-X)
- Gao, B., Seki, E., Brenner, D. A., Friedman, S., Cohen, J. I., Nagy, L., ... Zakhari, S. (2011). Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiologie*, 300(4), 516–525. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00537.2010>
- Gaßmann, R., & Kepp, J. (2015). Jahrbuch Sucht 2015 - Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. *Pabst Science Publishers*. Retrieved from http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Presse/2015/2015-5-13_PM3_Daten_und_Fakten.pdf
- Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Mon, A., Yeh, P.-H., & Meyerhoff, D. J. (2010). Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics--a multimodality magnetic resonance study. *Brain: A Journal of Neurology*, 133((Pt 4)), 1043–1053. <http://doi.org/10.1093/brain/awp343>
- Geil, C. R., Hayes, D. M., McClain, J. A., Liput, D. J., Marshall, S. A., Chen, K. Y., & Nixon, K. (2014). Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: Promiscuous drug, wanton effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54, 103–113. <http://doi.org/10.1115/1.3071969>.Automating
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 17(4), 305–309. <http://doi.org/10.1007/BF01997792>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2012). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Review Neuroscience*, 12(11), 652–669. <http://doi.org/10.1038/nrn3119>.Dysfunction
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21–36. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404–411.
- Harper, C. (2009). The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 44(2), 136–140. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agn102>
- Harper, C., Matsumoto, I., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Sullivan, E. V., Lewohl, J., ... Landman, B. (2005). The Pathophysiology of “Brain Shrinkage” in Alcoholics

- Structural and Molecular Changes and Clinical Implications. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 29(6), 1106–1115. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000171490.09017.A9>
- Heaton, R., Chelune, G., & Talley, J. (1993). Wisconsin Card Sorting Test: Revised and expanded. *Psychological Assessment Resource*. Retrieved from https://scholar.google.de/scholar?cluster=17454968392741677983&hl=de&as_sdt=2005&scioldt=0,5#0
- Herrera, D. G., Yague, A. G., Johnsen-Soriano, S., Bosch-Morell, F., Collado-Morente, L., Muriach, M., ... Garcia-Verdugo, J. M. (2003). Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronic alcoholism: protective effects of an antioxidant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), 7919–7924. <http://doi.org/10.1073/pnas.1230907100>
- Ingram, F., Greve, K. W., & Soukup, V. (1999). Brief report: Temporal stability of Wisconsin Card Sorting Test in an untreated patient sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 38, 209–211. Retrieved from <file:///C:/Users/Katharina/Desktop/Promotion/Literatur/9854868771eb281a43b2a6cc89e13362.pdf>
- Jung, Y. C., Schulte, T., Müller-Oehring, E. M., Namkoong, K., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2014). Compromised frontocerebellar circuitry contributes to nonplanning impulsivity in recovering alcoholics. *Psychopharmacology*, 231(23), 4443–4453. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3594-2>
- Kirsch, P., Schienle, A., Stark, R., Sammer, G., Blecker, C., Walter, B., ... Vaitl, D. (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 20(2), 1086–1095. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00381-1](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00381-1)
- Klauer, K. J., & Leutner, D. (2010). *Intelligenz und Begabung*. In: Rost, Detlef H. (Ed.), *Handwörterbuch Pädagogische Psychologie* (S. 304-311). Weinheim: Beltz, 2010. Retrieved from http://psyndexdirect.zpid.de:80/pubpsych/Search.action?q=ID=DFK_0232099&isFullView=true&stats=BMD&search=
- Kopera, M., Wojnar, M., Brower, K., Glass, J., Nowosad, I., Gmaj, B., & Szelenberger, W. (2012). Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol*, 46, 665–671. <http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2012.04.005>
- Kril, J. J., Halliday, G. M., Svoboda, M. D., & Cartwright, H. (1997). The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*, 79(4), 983–998. [http://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00083-3](http://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00083-3)
- Kubota, M., Nakazaki, S., Hirai, S., Saeki, N., Yamaura, A., & Kusaka, T. (2001). Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 non-alcoholic subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71(1), 104–6. <http://doi.org/10.1136/jnnp.71.1.104>
- Lang, F., Weiss, D., Stocker, A., & von Rosenblatt, B. (2007). Assessing Cognitive Capacities in Computer-Assisted Survey Research: Two Ultra-Short Tests of Intellectual Ability in the German Socio-Economic Panel (SOEP). *Journal of Applied Social Science Studies*, 127(1), 183–192. Retrieved from https://www.ratswd.de/download/schmollers/2007_127/Schmollers_2007_1_S183.pdf
- Leclercq, S., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Stärkel, P., Jamar, F., Mikolajczak, M., ...

- De Timary, P. (2012). Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(6), 911–918. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.001>
- Lee, M.-C., Ting, K. K., Adams, S., Brew, B. J., Chung, R., & Guillemín, G. J. (2010). Characterisation of the expression of NMDA receptors in human astrocytes. *PLoS One*, 5(11), e14123. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0014123>
- Lee, S., Jung, Y., & Na, D. L. (2005). Corpus Callosum Atrophy in Wernicke ' s Encephalopathy. *Journal of Neuroimaging*, 15(4), 367–372. <http://doi.org/10.1177/1051228405278352>
- Levy, B. J., & Wagner, A. D. (2011). Author Manuscript. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 40–62. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>Cognitive
- Loeber, S., Duka, T., Welzel, H., Nakovics, H., Heinz, A., Flor, H., & Mann, K. (2009). Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 44(4), 372–381. <http://doi.org/10.1093/alcalc/agg030>
- Mann, K., Günther, A., Stetter, F., Ackermann, K. (1999). Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol and Alcoholism*, 34(4), 567–574. <http://doi.org/10.1093/alcalc/34.4.567>
- McKellar, J., Ilgen, M., Moos, B. S., & Moos, R. (2008). Predictors of changes in alcohol-related self-efficacy over 16 years. *Journal of Substance*, 35, 148–155. <http://doi.org/10.1016/j.jsat.2007.09.003>
- Moos, R. H., & Moos, B. S. (2006). Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction*, 101(2), 212–222. <http://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01310.x>
- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 36(5), 357–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11524299>
- Nakamura-Palacios, E. M., Souza, R. S. M., Zago-Gomes, M. P., de Melo, A. M. F., Braga, F. S., Kubo, T. T. a, & Gasparetto, E. L. (2014). Gray Matter Volume in Left Rostral Middle Frontal and Left Cerebellar Cortices Predicts Frontal Executive Performance in Alcoholic Subjects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(4), 1126–33. <http://doi.org/10.1111/acer.12308>
- Nichols, T., & Hayasaka, S. (2003). Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Statistical Methods in Medical Research*, 12(5), 419–446. <http://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra>
- Nicolas, J. M., Catafau, A. M., Estruch, R., Lomena, F. J., Salamero, M., Herranz, R., ... Urbano-Marquez, A. (1993). Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: relation to neuropsychological testing. *J Nucl Med*, 34(9), 1452–1459. Retrieved from <http://jnm.snmjournals.org/content/34/9/1452.full.pdf>
- Nixon, K. (2006). Alcohol and adult neurogenesis: Roles in Neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. *Hippocampus*, 16(3), 287–295. <http://doi.org/10.1002/hipo.20162>
- Nixon, K., & Crews, F. T. (2002). Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochem*, 83(5), 1087–1093. <http://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01214.x>

- Nixon, S. J., Tivis, R., Ceballos, N., Varner, J. L., & Rohrbaugh, J. (2002). Neurophysiological efficiency in male and female alcoholics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(5), 919–27. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12369267>
- Noël, X., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. *Neuropsychology*, 21(6), 778–786. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.21.6.778>
- Noël, X., Paternot, J., Van der Linden, M., Sferrazza, R., Verhas, M., Hanak, C., ... Verbanck, P. (2002). Correlation between inhibition, working memory and delimited frontal area blood flow measure by 99mTc-Bicisate SPECT in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism*, 36(6), 556–563. <http://doi.org/10.1093/alcac/36.6.556>
- O'Neill, J., Cardenas, V. A., & Meyerhoff, D. J. (2001). Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25(11), 1673–1682.
- Oscar-Berman, M., & Marinković, K. (2007). Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review*, 17(3), 239–57. <http://doi.org/10.1007/s11065-007-9038-6>
- Ozawa, T. (1997). Oxidative damage and fragmentation of mitochondrial DNA in cellular apoptosis. *Bioscience Reports*, 17(3), 237–250. <http://doi.org/10.1023/A:1027324410022>
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2006). Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiology of Aging*, 27(7), 994–1009. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.007>
- Pfefferbaum, A., Desmond, J. E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G. H., & Sullivan, E. V. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *NeuroImage*, 14(1 Pt 1), 7–20. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0785>
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Shear, P. K., Rosenbloom, M. J., & Lim, K. O. (1995). Longitudinal Changes in Magnetic Resonance Imaging Brain Volumes in Abstinent and Relapsed Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(5), 1177–1191. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01598.x>
- Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2005). Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30(2), 423–32. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300623>
- Phillips, S. C., Harper, C. G., & Kril, J. (1987). A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain: A Journal of Neurology*, 110, 301–314.
- Pitel, A. L., Rivier, J., Beaunieux, H., Vabret, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(3), 490–498. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00859.x>

- Qin, L., & Crews, F. T. (2012). NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, 9(5). <http://doi.org/10.1186/1742-2094-9-5>
- Ratti, M., Bo, P., Giardini, A., & Soragna, D. (2002). Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(4), 276–281. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0404.2002.0o315.x/full>
- Ratti, M. T., Soragna, D., Sibilla, L., Giardini, A., Albergati, A., Savoldi, F., & Bo, P. (1999). Cognitive impairment and cerebral atrophy in “heavy drinkers.” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23(2), 243–258. <http://doi.org/S0278584698001031> [pii]
- Rehm, J., Samokhvalov, A. V., & Shield, K. D. (2013). Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 59(1), 160–168. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.007>
- Reitan, R. (1979). Trail Making Test: TMT. Manual and Administration for Scoring. Retrieved from https://scholar.google.de/scholar?cluster=1232362069405139170&hl=de&as_sdt=2005&scioldt=0,5#0
- Reynolds, A. R., Berry, J. N., Sharrett-Field, L., & Prendergast, M. A. (2015). Ethanol withdrawal is required to produce persisting N-methyl-d-aspartate receptor-dependent hippocampal cytotoxicity during chronic intermittent ethanol exposure. *Alcohol*, 49(3), 219–227. <http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.01.008>
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E., & Nieuwenhuis, S. (2004). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 306(5695), 443–447. <http://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Ritz, L., Segobin, S., Le Berre, A. P., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., ... Beaunieux, H. (2014). Brain Structural Substrates of Cognitive Procedural Learning in Alcoholic Patients Early in Abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(8), 2208–2216. <http://doi.org/10.1111/acer.12486>
- Rogers, B. P., Parks, M. H., Nickel, M. K., Katwal, S. B., & Martin, P. R. (2012). Reduced fronto-cerebellar functional connectivity in chronic alcoholic patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(2), 294–301. <http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01614.x>
- Rosenbloom, M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2003). Using Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 27(2), 146–152.
- Satterthwaite, F. E. (1946). An Approximate Distribution of Estimates of Variance Components Published by: International Biometric Society Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/3002019>. *Biometrics Bulletin*, 2(6), 110–114. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/3002019>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., Fuente, J. R. D. E. L. A., Grant, M., & Saunders, J. B. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption — II. *Addiction*, 88, 791–804.
- Saxton, J., Munro, C. A., Butters, M. A., Schramke, C., & McNeil, M. A. (2000). Alcohol, Dementia, and Alzheimer’s disease: comparison of neuropsychological profiles.

- Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 13(3), 141–9.
<http://doi.org/10.1177/089198870001300308>
- Schmahmann, J. D. (1998). Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 362–371.
[http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01218-2](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01218-2)
- Schmidt-Atzert, L., Bühner, M., & Enders, P. (2006). Messen Konzentrationstests Konzentration?: Diagnostica: Vol 52, No 1. *Diagnostica*, 52(1), 33–44.
<http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1026/0012-1924.52.1.33> Yo
- Schulte, T., Müller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2012). Synchrony of corticostriatal-midbrain activation enables normal inhibitory control and conflict processing in recovering alcoholic men. *Biological Psychiatry*, 71(2), 269–278.
<http://doi.org/10.1038/nature13314.A>
- Shear, P. K., Jernigan, T. L., & Butters, N. (1994). Volumetric Magnetic Resonance Imaging Quantification of Longitudinal Brain Changes in Abstinent Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18(1), 172–176.
<http://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb00899.x>
- Spanagel, R., Durstewitz, D., Hansson, A., Heinz, A., Kiefer, F., Köhr, G., ... Derks, E. M. (2013). A systems medicine research approach for studying alcohol addiction. *Addiction Biology*, 18(6), 883–896. <http://doi.org/10.1111/adb.12109>
- Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: A meta-analysis. *Addiction Biology*, 18, 203–213.
<http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>
- Strauss, G. P., Allen, D. N., Jorgensen, M. L., & Cramer, S. L. (2005). Test-retest reliability of standard and emotional Stroop tasks: An investigation of color-word and picture-word versions. *Assessment*, 12(3), 330–337.
<http://doi.org/10.1177/1073191105276375>
- Sullivan, E. V. (2003). Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnestic alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(9), 1409–19. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000085586.91726.46>
- Sullivan, E. V., Deshmukh, A., Desmond, J. E., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: Relation to ataxia. *Neuropsychology*, 14(3), 341–52.
- Sullivan, E. V., Deshmukh, A., Desmond, J. E., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Contribution of Alcohol Abuse to Cerebellar Volume Deficits in Men With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 894–902. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.894>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: A substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology*, 180(4), 583–594.
<http://doi.org/10.1007/s00213-005-2267-6>
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14(2), 178–188.
<http://doi.org/10.1037/0894-4105.14.2.178>
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. *Theime, Stuttgart, Germany*. [http://doi.org/10.1016/0303-8467\(89\)90128-5](http://doi.org/10.1016/0303-8467(89)90128-5)

- Tewes, U., & Wechsler, D. (1991). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R. Retrieved from https://scholar.google.de/scholar?cluster=8799179474686428690&hl=de&as_sdt=2005&scioldt=0,5#0
- Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., Yothasamut, J., Lertpitakpong, C., & Chaikledkaew, U. (2009). The economic impact of alcohol consumption: a systematic review. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 4(20). <http://doi.org/10.1186/1747-597X-4-20>
- Tien, A. Y., Spevack, T. V., Jones, D. W., Pearlson, G. D., Schlaepfer, T. E., & Strauss, M. E. (1996). Computerized Wisconsin Card Sorting Test: comparison with manual administration. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 12(8), 479–485.
- Trantham-Davidson, H., & Chandler, L. J. (2015). Alcohol-induced alterations in dopamine modulation of prefrontal activity. *Alcohol*, 49(8), 773–779. <http://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.09.001>
- Trautmann, A. (2014). *Nikotin und Alkohol: Effekte von chronischem Konsum und sechsmonatiger Abstinenz auf neuropsychologische und magnetresonanzspektroskopische Indikatoren der Hirnfunktion*.
- Tuck, R. R., & Jackson, M. (1991). Social, neurological and cognitive disorders in alcoholics. *The Medical Journal of Australia*, 155(4), 225–229. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875835>
- Uekermann, J., Daum, I., Schlebusch, P., Wiebel, B., & Trenckmann, U. (2003). Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction*, 98(11), 1521–1529. <http://doi.org/526> [pii]
- Virag, M., Janacsek, K., Horvath, A., Bujdoso, Z., Fabo, D., & Nemeth, D. (2015). Competition between frontal lobe functions and implicit sequence learning: evidence from the long-term effects of alcohol. *Experimental Brain Research*, 233, 2081–2089. <http://doi.org/10.1007/s00221-015-4279-8>
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Roque, C. T., Cestaro, V. L., Hitzemann, R. J., Cantos, E. L., ... Dhawan, A. P. (1993). Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. *Radiology*, 186(1), 59–65. <http://doi.org/10.1148/radiology.186.1.8416587>
- Weiland, B. J., Sabbineni, A., Calhoun, V. D., Welsh, R. C., Bryan, A. D., Jung, R. E., ... Hutchison, K. E. (2014). Reduced left executive control network functional connectivity is associated with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(9), 2445–2453. <http://doi.org/10.1111/acer.12505>
- Weiss, E., Singewald, E. M., Ruepp, B., & Marksteiner, J. (2014). Alkohol induzierte kognitive Dysfunktion. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 164(1–2), 9–14. <http://doi.org/10.1007/s10354-013-0226-0>
- WHO. (2014). Global status report on alcohol and health. *World Health Organization*. http://doi.org/entity/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index.html
- Wiers, C. E., Gawron, C. K., Gröpper, S., Spengler, S., Stuke, H., Lindenmeyer, J., ... Berman, F. (2015). Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(2), 125–130.

<http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.05.006>

- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearb. d. amerikanischen Originalversion des SKID I. Retrieved from <http://pubman.mpdl.mpg.de/pubman/item/escidoc:1646480:1>
- Wolter, D. K. (2006). Alkohol-assoziierte kognitive Beeinträchtigungen. *Zeitschrift Für Gerontopsychologie & -Psychiatrie*, 19(4), 207–220. <http://doi.org/10.1024/1011-6877.19.4.207>
- Yalcin, E. B., Nunez, K., Tong, M., & de la Monte, S. M. (2015). Differential Sphingolipid and Phospholipid Profiles in Alcohol and Nicotine-Derived Nitrosamine Ketone-Associated White Matter Degeneration. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(12), 2324–2333. <http://doi.org/10.1111/acer.12909>
- Yang, F., & Luo, J. (2015). Endoplasmic Reticulum Stress and Ethanol Neurotoxicity. *Biomolecules*, 5(4), 2538–2553. <http://doi.org/10.3390/biom5042538>
- Yeh, P.-H., Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Sjöstrand, K., & Meyerhoff, D. J. (2007). Hierarchical linear modeling (HLM) of longitudinal brain structural and cognitive changes in alcohol-dependent individuals during sobriety. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2–3), 195–204. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.05.027>
- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43(13), 1878–1886. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013>
- Zhao, Y. N., Wang, F., Fan, Y. X., Ping, G. F., Yang, J. Y., & Wu, C. F. (2013). Activated microglia are implicated in cognitive deficits, neuronal death, and successful recovery following intermittent ethanol exposure. *Behavioural Brain Research*, 236(1), 270–282. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.052>
- Zinn, S., Stein, R., & Swartzwelder, H. S. (2004). Executive Functioning Early in Abstinence From Alcohol. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 28(9), 1338–1346. <http://doi.org/10.1097/01.ALC.0000139814.81811.62>

7 ANHANG

Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10

Die Diagnose einer Abhängigkeit kann gestellt werden, wenn mindestens drei der sechs Kriterien für mindestens einen Monat, oder wiederholt während eines Jahres, gleichzeitig vorliegen:

- Starkes oder zwanghaftes Verlangen nach dem Konsum von Alkohol (Craving)
- Kontrollverlust bezüglich des Beginns, der Menge und der Beendigung des Konsums
- Körperliche Entzugserscheinungen bei der Reduktion der Alkoholmenge
- Entwicklung einer Toleranz gegenüber der Wirkung des Alkohols: es werden größere Mengen Alkohol benötigt, um die gewünschte Wirkung zu erreichen
- Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkohols
- Weiterführen des Alkoholkonsums, trotz eindeutiger negativer Folgen für das Individuum (gesundheitlich, sozial und psychisch)
-

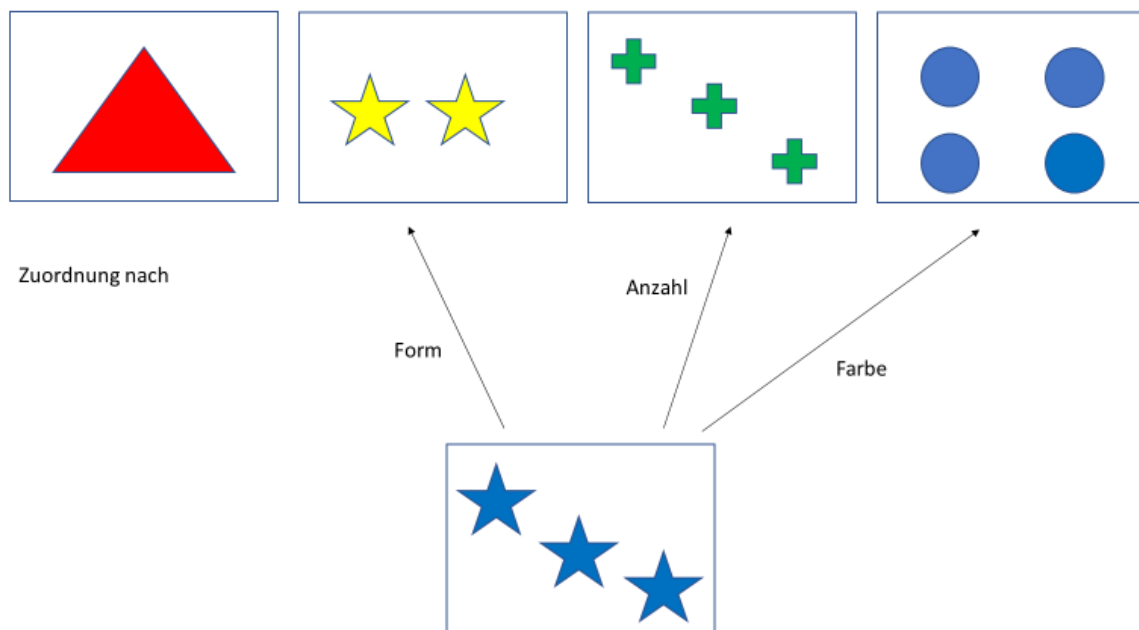
Diagnosekriterien der Alkoholabhängigkeit nach DSM IV

Die Diagnose einer Abhängigkeit gilt nach DSM IV-Kriterien gesichert, wenn mindestens drei der genannten Kriterien zu irgendeiner Zeit innerhalb eines Jahres gemeinsam aufgetreten sind:

- Toleranzentwicklung, welche sich durch ein Verlangen nach einer ausgeprägten Dosissteigerung bzw. eine reduzierte Wirkung bei gleichbleibender Dosis äußert
- Auftreten von Entzugssymptomen in Form des charakteristischen Alkoholentzugssyndroms bzw. der Einnahme von Alkohol mit der Intention, Entzugssymptome zu vermeiden bzw. zu lindern
- Kontrollverlust bezüglich der Menge und der Dauer des Konsums
- Es bestehen ein anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
- Es wird viel Zeit damit verbracht, Alkohol zu beschaffen, ihn zu konsumieren oder sich von seinen Wirkungen zu erholen.

- Wichtige soziale, berufliche oder freizeitliche Aktivitäten werden aufgrund des Alkoholgebrauches aufgegeben oder eingeschränkt.
- Weiterführen des Alkoholkonsums, trotz der Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, welches wahrscheinlich durch den Alkoholgebrauch verursacht oder verstärkt wurde.

Darstellung WCST



8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Katharina Stefanie Charlotte Boor
Geburtsdatum: 07.04.1990
Geburtsort: Mainz
Familienstand: Ledig
Vater: Priv. Doz. Dr. med. Rainer Michael Boor
Mutter: Dr. med. Helge Uta Ivo-Klee

SCHULISCHER WERDEGANG

1996 – 2000 Theodor-Heuss-Schule Mainz
2000 – 2006 Maria -Ward-Schule Mainz
2006 – 2009 Gutenberg-Gymnasium Mainz
17.03.2009 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2009/2010 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-
Karls-Universität Heidelberg
09.09.2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
2011 - 2015 Hauptstudium
09.10.2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
10.12.2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

BERUFLICHER WERDEGANG

04.2016 bis heute Weiterbildungsassistentin in der Gynäkologie und
Geburtshilfe des Heilig-Geist-Krankenhaus Köln

9 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Peter Kirsch für die Überlassung des hochinteressanten Themas, die geduldige und freundliche Betreuung sowie die fachkundige Unterstützung. Für Fragen und Probleme hatte er allzeit ein offenes Ohr und stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Zudem möchte ich mich bei Frau Alena Becker und Frau Martina Kirsch bedanken, die mir geholfen haben mich in die Thematik einzuarbeiten und mich bei der Datenerhebung betreut haben.

Herzlichst möchte ich zudem meinen Eltern danken, die mir das Studium und die Promotion ermöglicht und mich bei meinen Vorhaben immer unterstützt haben.

Meinem Großvater Heribert und meinem Vater danke ich für die eifrige, sorgfältige und stets zügige Durchsicht dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich meinem Partner Thomas Klußmann danken, dessen unermüdlicher Ansporn zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.