Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Strukturell-hirnmorphologische Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen mit und ohne affektive Komorbidität – eine retrospektive MRT-Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Stefan Bloch
aus
Bückeburg

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. med. D. Wedekind
II: Berichterstatter/-in: PD Dr. rer. nat. P. Dechent
III: Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Juli 2015

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis ..... **V**

Tabellenverzeichnis ..... **VI**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VII**

1. EINLEITUNG **1**

1.1 Alkohol und *Alkoholismus* **1**

1.1.1 Definition und Geschichte 1

1.1.2 Alkoholverbrauch in der Bevölkerung 1

1.1.3 Alkoholstoffwechsel beim Menschen 2

1.2 Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit **3**

1.2.1 ICD-10-Kriterien 3

1.2.2 Epidemiologie 3

1.2.3 Ätiopathogenese 4

1.2.4 Alkoholfolgeerkrankungen und Pathophysiologie 5

1.2.4.1 Somatische Folgeerkrankungen 5

1.2.4.2 Psychische Folgeerkrankungen 7

1.2.5 Neurobiologische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit 7

1.2.5.1 Akute psychotrope Wirkungen des Ethanols 7

1.2.5.2 Mesokortikolimbisches System 8

1.2.5.3 Allostase und Neuroadaption 9

1.2.6 Diagnostische Mittel zur Bestimmung des Alkoholgebrauchs 11

1.2.6.1 Mittleres korpuskuläres Volumen und mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten 11

1.2.6.2 Gamma-Glutamat-Transferase 12

1.2.6.3 Kohlenhydrat-defizientes Transferrin 13

1.2.7 Bildgebende Nachweisverfahren der äthyltoxischen Neuropathologie 13

1.2.7.1 Prinzip der Magnetresonanztomografie 14

1.2.7.2 Methodische Prinzipien morphometrischer Verfahren 14

1.2.8 Strukturell-hirnmorphologische Veränderungen bei chronischem Alkoholabusus 17

1.3 Affektive Störungen und Angsterkrankungen als Komorbiditäten der Alkoholabhängigkeit **19**

1.3.1 Epidemiologie 19

1.3.2 Ätiopathogenese 20

1.3.3 ICD-10-Kriterien 21

1.3.4 Neurobiologie 22

1.3.5 Strukturelle Bildgebung 24

1.3.5.1 Affektive Störungen 24

1.3.5.2 Angsterkrankungen 26

1.4 Bildmorphologie und Neurobiologie bei Koinzidenz der Alkohol-abhängigkeit mit affektiven Störungen und Angsterkrankungen **27**

1.5 Fragestellung **28**

2. MATERIAL UND METHODEN **30**

2.1 Patientenkollektiv **30**

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien 30

2.1.2 Vergleichsgruppenkriterien 31

2.2 MRT-Bilddatensätze **32**

2.3 Methodisches Vorgehen **33**

2.3.1 Datenerhebung mittels Aktensichtung 33

2.3.2 Softwaregestützte Auswertung der MRT-Bilddatensätze 33

2.2.4 Statistische Auswertung 36

2.2.4.1 Daten der Aktensichtung 36

2.2.4.2 Morphometrische Daten 37

3. ERGEBNISSE **39**

3.1 Patientenkollektiv **39**

3.1.1 Zusammensetzung der Vergleichsgruppen 39

3.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung 39

3.2 Alkoholspezifische Erkrankungsmerkmale **40**
3.2.1 Dauer der Alkoholabhängigkeit 40
3.2.2 Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge 41
3.2.3. Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen 42
3.3 Einsatz antidepressiver Medikamente **42**
3.4 Laborparameter **43**
3.4.1 GGT 43
3.4.2 MCV 44
3.4.3 MCH 45
3.4.4 CDT 45
3.5 Morphometrie **46**
3.5.1 Mittlere Kortexdicken im Gruppenvergleich 46
3.5.2 Mittlere Volumina kortikaler und subkortikaler Hirnregionen im Gruppenvergleich 46
3.5.3 Korrelationsanalysen zur Morphometrie 49
3.5.3.1 Alkoholabhängigkeitsdauer und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina 49
3.5.3.2 Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina 50
3.5.3.3 Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen und Kortexdicke sowie subkortikalen Volumina 50
3.5.3.4 GGT und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina 50
3.5.3.5 MCV und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina 52
3.5.3.6 MCH und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina 52
3.5.3.7 CDT und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina 53

4. DISKUSSION **54**
4.1. Bedeutung der Ergebnisse **54**
4.1.1 Interpretation des Patientenkollektivs 54
4.1.1.1 Größe des Patientenkollektivs 54

4.1.1.2 Zusammensetzung der Vergleichsgruppen 55
4.1.1.3 Alters- und Geschlechterverteilung 56
4.1.2 Interpretation der alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmale 57
4.1.2.1 Dauer der Alkoholabhängigkeit 57
4.1.2.2 Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge 58
4.1.2.3 Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen 59
4.1.2.4 Einsatz antidepressiver Medikamente 60
4.1.3 Interpretation der Laborparameter 60
4.1.4 Interpretation der morphometrischen Daten 63
4.1.4.1 Interpretation der Kortexdickedifferenzen sowie Differenzen der kortikalen und subkortikalen Volumina des Gruppenvergleichs 63
4.1.4.2 Interpretation der Korrelationsanalysen 66
4.1.4.3 Schlussfolgerungen 68
4.2 Limitation der Ergebnisse 70

5. ZUSAMMENFASSUNG 72

6. LITERATURVERZEICHNIS 74

7. ANHANG 83
6.1 ICD-10-Kriterien für Alkoholmissbrauch, -abhängigkeit und -entzugssyndrom 83
6.2 Tabellarische Übersichten der morphometrischen Messergebnisse 84
6.3 Grafische Darstellungen der Korrelationsanalysen 100
Lebenslauf 102

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Voxel- und Oberflächenbasierte Morphometrie 17
Abbildung 2: Grafische Darstellung der *Regions-of-Interest* 36
Abbildung 3: Altersverteilung innerhalb des Kollektivs 40
Abbildung 4: Dauer der Alkoholabhängigkeit 41
Abbildung 5: Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge 42
Abbildung 6: GGT-Werte des Kollektivs 44
Abbildung 7: MCV-Werte des Kollektivs 44
Abbildung 8: MCH-Werte des Kollektivs 45
Abbildung 9: Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ 48
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Korrelationsanalysen von GGT und Kortexdicke 100
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Korrelationsanalysen von MCV bzw. MCH und Kortexdicke 101

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Qualifizierte stationäre Entgiftungsbehandlungen 30

Tabelle 2: Komorbiditäten der Gruppe E+ 39

Tabelle 3: Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ 47

Tabelle 4: Signifikant geringere kortikale und subkortikale Volumina der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ 49

Tabelle 5: Übersicht der signifikanten negativen Korrelationen für die Variablen *Abhängigkeitsdauer* bzw. *GGT* und *kortikale* sowie *subkortikale Volumina* der Gruppe E 51

Tabelle 6: Übersicht aller signifikanten Cluster der Korrelationsanalysen für die Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke* 53

Tabelle 7: ICD-10-Kriterien für den schädlichen Gebrauch von Alkohol 83

Tabelle 8: ICD-10-Kriterien für das Alkoholabhängigkeitssyndrom 83

Tabelle 9: ICD-10-Kriterien für das Alkoholentzugssyndrom 84

Tabelle 10: Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ 84

Tabelle 11: Differenzwerte der kortikalen und subkortikalen Volumina des Gruppenvergleichs 85

Tabelle 12: Korrelationsanalysen für die Variablen *GGT* und *Kortexdicke* 86

Tabelle 13: Korrelationsanalysen für die Variablen *MCV* und *Kortexdicke* 89

Tabelle 14: Korrelationsanalysen für die Variablen *MCH* und *Kortexdicke* 93

Tabelle 15: Übersicht der Cluster mit signifikanten negativen Korrelationen für die Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke* 97

Tabelle 16: Übersicht der Cluster mit signifikanten positiven Korrelationen für die Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke* 99

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADH	Alkohol-Dehydrogenase
ALDH	Aldehyd-Dehydrogenase
BAK	Blutalkoholkonzentration
BMI	*body mass index*
CDT	*carboanhydrate-deficient transferrin*
cm^3	Kubikzentimeter
CRH	*corticotropin-releasing hormon*
CT	Computertomografie
d	*day*
EtG	Ethylglucoronid
FDR	*false discovery rate*
fl	Femtoliter
g	Gramm
GABA	*gamma-aminobutyric-acid*
GGT	Gamma-Glutamat-Transferase
GLM	*general linear model*
h	*hour*
5-HT	Serotonin
5-HTTLPR	*serotonin-transporter-linked polymophic region*
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Edition
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MANOVA	*multivariate analysis of variance*
MCH	*mean corpuscular haemoglobin*
MCV	*mean corpuscular volume*
Mio.	Million
ml	Milliliter
MP-RAGE	*magnetization-prepared rapid gradient echo*
MRT	Magnetresonanztomografie

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NAc	Nucleus accumbens
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	*prefrontal cortex*
pg	Pikogramm
R	*range*
ROI	*region of interest*
SBM	*surface-based morphometry*
SD	*standard deviation*
SNRI	*serotonin noradrenalin reuptake inhibitor*
SSRI	*selective serotonin reuptake inhibitor*
SPECT	*single photon emission computed tomography*
U	*unit*
VTA	*ventral tegmental area*
WHO	World Health Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem
α	alpha
β	beta
γ	gamma
δ	delta
κ	kappa
μ	my
%	Prozent
‰	Promille

1. EINLEITUNG

1.1 Alkohol und *Alkoholismus*

1.1.1 Definition und Geschichte

Synonyme Verwendung findet der Begriff *Alkohol* im heutigen Sprachgebrauch für Ethanol (Summenformel: C_2H_6O), das den Alkoholen angehört, einer chemischen Stoffklasse organischer Verbindungen. Auch als Äthylalkohol bezeichnet, ist Ethanol, das in reiner Form als klare und farblose Flüssigkeit vorliegt und hydro- als auch lipophil ist, Produkt eines Vergärungsprozesses, der anaeroben Umsetzung von Zucker oder Stärke durch Hefepilze oder andere Mikroorganismen (Mortimer und Müller 2010).

Ursprüngliche Bedeutungen des Begriffs Alkohol, der auf das arabische Wort *al-kuhl* zurückgeht, waren *feines Pulver* oder *Essenz*, bevor in der frühen Neuzeit erstmals der Arzt Paracelsus (1493 - 1541) unter Verwendung desselben explizit die berauschende Wirkung des Weines als *Geist des Weines* (= *alcohol vini*) beschrieb (Kluge und Seebold 2011).

Zur Herstellung von Bier und Wein besaßen bereits frühe Hochkulturen Techniken, Vergärungsprozesse herbeizuführen (Schott 2001). Bis zur Ausreifung von Destillationsverfahren im Mittelalter war die Herstellung ethanolhaltiger Flüssigkeiten von mehr als 15 Prozent (%) allerdings infolge des dann einsetzenden Absterbens der Hefe oder der Bakterien nicht möglich (Mortimer und Müller 2010).

Seit dem Mittelalter fand der Gebrauch von alkoholischen Getränken als Genuss-, Heil- oder kalorienhaltiges Nahrungsmittel weite Verbreitung und nahm spätestens aufgrund des Überangebots durch die industriellen Fertigungsmöglichkeiten der Moderne problematische Ausmaße an: In Beobachtung exzessiver Trinkverhaltensweisen formten Ärzte hierzu schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts unspezifische Begriffe wie *Trunksucht* oder *chronischer Alkoholismus* und mahnten deren gesundheitsschädliche Folgen zunehmend an. Erst nach Ende des Zweiten Weltkriegs entwickelte die Medizin aber ein definiertes Krankheitsbild *Alkoholabhängigkeit* und 1968 erfolgte die Einstufung dieser als Suchtkrankheit durch das Bundessozialgericht (Schott 2001).

1.1.2 Alkoholverbrauch in der Bevölkerung

Erhebungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) zum Pro-Kopf-Konsum reinen Alkohols unter Erwachsenen ergaben für das Jahr 2010 einen

weltweiten Durchschnittswert von 6,2 Litern (l) und für die Europäische Union sogar von 10,9 l. Deutschland und andere west- und osteuropäische Staaten zählen damit zu den Ländern des weltweit höchsten Alkoholkonsums (WHO 2014).
2011 lag der durchschnittliche Verbrauch reinen Alkohols in Deutschland bei 9,6 l je Einwohner; im Vergleich zum Jahre 2000, wo er 10,5 l betrug, ist er über die Jahre nur leicht abgesunken. Der bundesdeutsche Pro-Kopf-Konsum alkoholischer Getränke lag 2011 bei 136,9 l. Im Zehn-Jahres-Rückblick kann hier die Tendenz einer leichten Abnahme angenommen werden: 137,2 l (2010); 139 l (2009); 144,7 l (2005); 154,4 l (2000). In diesen Jahren bestand der Anteil des Bieres am Pro-Kopf-Konsum der Deutschen stets bei über 50 %, der des Weins bei über 20 %, der von Spirituosen bei 18 % und der des Schaumweins bei 4 %. (Gaertner et al. 2013).

1.1.3 Alkoholstoffwechsel beim Menschen

Resorbiert wird Ethanol zu etwa 20 % im Magen und zu etwa 80 % im Dünndarm. Die Geschwindigkeit dieses Vorgangs ist abhängig von der Ethanolkonzentration des aufgenommenen Getränks und dem Füllungszustand des Gastrointestinaltrakts. Aufgenommene Menge, Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit des Ethanols bestimmen die Blutalkoholkonzentration (BAK, Maßeinheit: Promille [‰]) ebenso wie das Verhältnis von Körperwasser zu Körperfett, wobei sich Ethanol aufgrund seiner Hydrophilie gleichmäßig im Körperwasser verteilt und aufgrund lipophiler Anteile auch umgehend über die Blut-Hirn-Schranke zentral wirksam wird (Lüllmann et al. 2010).
Unverändert renal, durch Abatmung oder andere Körperflüssigkeiten wird nur ein unwesentlicher Teil des Ethanols ausgeschieden. 90 - 98 % werden enzymatisch und überwiegend in der Leber metabolisiert. Hierbei oxidiert zunächst die Alkohol-Dehydrogenase (ADH) das Ethanol zu Acetaldehyd, die Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH) Acetaldehyd weiter zu Acetat, welches schließlich – dann allerdings überwiegend extrahepatisch – im Zitronensäurezyklus zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut wird (Lieber 1997).
Auch die Enzyme CYP2E1 (Isoenzym des Cytochrom-P450-Systems) und Katalase sind in geringem Maße zur Acetaldehyd-Bildung aus Ethanol fähig. CYP2E1 wird erst bei einer hohen BAK aktiv oder durch Induktion infolge langfristiger Ethanoleinwirkung, was möglicherweise zur Entwicklung der Alkoholtoleranz bei chronischem Alkoholkonsum beitragen könnte (Hendriks 2005).
Physiologischerweise verläuft die Eliminationsgeschwindigkeit des Ethanols nahezu linear, da

die Aktivität der ADH konstant ist. Beim Mann beträgt sie pro Stunde etwa 0,1 und bei der Frau etwa 0,085 Gramm (g) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht, wobei interindividuell Schwankungsbreiten von +/-30 % bekannt sind. Nach abgeschlossener Resorption ergibt sich ein durchschnittlicher Stundenabfallwert der BAK von etwa 0,1 - 0,2 ‰ (Lüllmann et al. 2010).

1.2 Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit

1.2.1 ICD-10-Kriterien

Die *Internationale Klassifikation psychischer Störungen* der WHO (ICD-10, Kapitel V [F]) definiert unter Abschnitt F1 verbindliche Diagnosekriterien für psychische Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen, wobei zwischen einem *schädlichen Gebrauch* und einem *Abhängigkeitssyndrom* unterschieden wird. Störungen durch Alkohol sind als F10 kodiert, wonach der schädliche Gebrauch (= Alkoholmissbrauch) als F10.1 Kodierung findet und das Abhängigkeitssyndrom (= Alkoholabhängigkeit) als F10.2 (Dilling et al. 2014).
Die Abgrenzung des schädlichen Gebrauchs vom Abhängigkeitssyndrom erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, dass das Risiko substanzbedingter Folgeerkrankungen und Organschäden bei letzterem deutlich erhöht und das substanzbezogene Verhalten deutlich dysfunktionaler ist (Rist et al. 2006).
Zudem geht das Abhängigkeitssyndrom mit anhaltenden psychischen und körperlichen Veränderungen einher. Nach ICD-10 zeigen sich diese vornehmlich als verminderte Kontrollfähigkeit im Umgang mit dem Alkohol, als Toleranzentwicklung bei ausbleibender Dosissteigerung und als Entzugssyndrom bei Reduktion oder Ausbleiben der Alkoholeinnahme (Dilling et al. 2014).
Die diesen Veränderungen zu Grunde liegenden neurobiologischen Korrelate werden im Abschnitt 1.2.5 dieser Arbeit behandelt. Auszüge aus den ICD-10-Kriterien für den Alkoholmissbrauch, das Alkoholabhängigkeits- und -entzugssyndrom sind im Anhang jeweils tabellarisch aufgeführt (Abschnitt 6.1, Tabellen 7 - 9).

1.2.2 Epidemiologie

Zu den weltweit bedeutensten Morbiditätsrisiken zählen Erhebungen der WHO den Alkoholkonsum auf Grundlage der *Global-Burden-of-Disease*-Studie von 2010 (Lim et al. 2012).

Die Befragung einer repräsentativen Stichprobe der US-Bevölkerung *(National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions [NESARC], 2001 - 2002)* ergab Lebenszeitprävalenzen von 17,8 % für den Missbrauch von Alkohol und von 12,5 % für die Alkoholabhängigkeit (Hasin et al. 2007).

Querschnittsdaten des *Epidemiologischen Suchtsurveys 2006* unter Förderung des Bundesgesundheitsministeriums lassen für Deutschland Schätzungen zu, die die Zahl der Alkoholabhängigen unter der deutschen Gesamtbevölkerung (18- bis 64-Jährige) bei 1,3 Millionen (Mio.) bemessen; 12-Monate-Prävalenz: 2,4 %. Etwa 2 Mio. betreiben nach jener Datenlage einen missbräuchlichen Alkoholkonsum; 12-Monate-Prävalenz: 3,8 % (Pabst und Kraus 2008).

Nach Definition der *British Medical Association* gelten tägliche Konsumengen von Ethanol größer 20 g für Frauen bzw. 30 g für Männer – die WHO gibt für Männer 40 g an – als riskant, da sie verbunden sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für körperliche Folgeschäden (Rist et al. 2006). In Deutschland werden weitaus niedrigere Schwellenwerte genannt. So im *Epidemiologischen Suchtsurvey 2009*, wonach ein riskanter Konsum, angegeben von rund 16,5 % Personen der repräsentativen Stichprobe, bereits bei Mengen größer 12 g für Frauen bzw. 24 g für Männer bestehe. Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung der 18- bis 64-Jährigen sind dies über 8,5 Mio. Betroffene (Pabst et al. 2010).

1.2.3 Ätiopathogenese

Zu den Ursachen von Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit gibt es keine einheitliche Theorie. Es wird von einer *multifaktoriellen* Ätiopathogenese ausgegangen für die soziale, lerntheoretische, genetische und neurobiologische Faktoren beschrieben sind. Der Alkoholkonsum als Bewältigungsstrategie zur *Stressdämpfung* im Rahmen psychosozialer Belastungen, die *Sozialisation* in ein Alkoholkonsum akzeptierendes Umfeld (z. B. Eltern, Freundeskreis) oder die simple *Verfügbarkeit* von Alkohol gelten als begünstigende Umweltbedingungen für die Entwicklung eines Alkoholismus (Kiefer und Soyka 2011).

Epidemiologisch zeigt sich eine *familiäre Häufung* von Alkoholismus, wonach Kinder von Alkoholikern im Vergleich zu jenen von Nicht-Alkoholikern ein vielfach erhöhtes Risiko besitzen, ebenfalls eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln. Die Heritabilität für die Alkoholabhängigkeit wird Zwillingsstudien zufolge bei 50 % veranschlagt. Hierbei werden *polygene* Einflüsse vermutet, die in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren unterschiedliche Phänotypen des Alkoholismus bedingen könnten. So wie bestimmte Polymorphismen von

Genen der ADH und ALDH eine erhöhte Sensitivität für die Wirkungen von Alkohol vermitteln, werden auch Polymorphismen vermutet, die mit einer geringeren Sensitivität für die akuten und im individuellen Falle *gewünschten* Wirkungen von Alkohol einhergehen und somit ein verschärftes Trinkverhalten des Betroffenen provozieren können, um diese Wirkungen zu erzeugen (z. B. *Stressdämpfung*). Zu den Kandidatengenen hierfür werden vornehmlich solche gezählt, die verbunden sind mit den Neurotransmittern *Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)* und *Serotonin* sowie Mechanismen der intrazellulären Signalübertragung (Schuckit 2009).
Biologische Faktoren der Abhängigkeitsentwicklung sind umfangreiche *Neuroadaptionen,* die infolge eines anhaltenden Alkoholkonsums zu verzeichnen sind. Sie werden in Abschnitt 1.2.5 dieser Arbeit behandelt.

1.2.4 Alkoholfolgeerkrankungen und Pathophysiologie

Grenzwerte für einen risikoarmen Alkoholkonsum sind schwer zu definieren. So heben zahlreiche Studien protektive Effekte eines moderaten Alkoholkonsums auf das kardiovaskuläre System hervor, wonach Abstinente und starke Trinker ein höheres Morbiditätsrisiko für koronare Ereignisse, ischämische Insulte und ferner auch Diabetes mellitus Typ 2 haben als Trinker von täglich etwa 10 - 30 g Ethanol (O´Keefe et al. 2014).
In Hinblick auf eine unter diesen Mengen bereits deutlich erhöhte Morbidität für Folgeerkrankungen anderer Organsysteme konnten aber beispielsweise Becker et al. (1996) zeigen, dass schon tägliche 12 - 24 g Ethanol hepatotoxisch wirken und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zirrhose bedeuten können.

1.2.4.1 Somatische Folgeerkrankungen

Die akuten Wirkungen des Ethanols sind von den langfristigen zu unterscheiden. Ethanol wirkt direkt zytotoxisch bereits auf die gastroenterale Mukosabarriere. So entstehende Membranschäden erleichtern Noxen den Körpereintritt, die über Endotoxine und weitere Pyrogene Zytokinreaktionen verursachen (Singer und Teyssen 2001). Ethanol und Acetaldehyd, als dessen karzinogener Metabolit, beeinflussen auf vielfältige Weise intrazelluläre Prozesse. Insbesondere in der Leber führen sie zur Steigerung der Fettsynthese, Hemmung der β-Oxidation und über die Aktivierung von Zytokinen und Makrophagen zu chronischen Umbauvorgängen und Entzündungsprozessen. Über 90 % der Alkoholkonsumenten mit riskanten

Trinkmengen bilden so im Verlauf eine Steatosis hepatis aus, etwa 35 % erleiden schwere Komplikationen wie die Alkoholhepatitis, Leberfibrose, -zirrhose oder das hepatozelluläre Karzinom (Gao und Bataller 2011).

Mit zunehmender Leberschwäche prädestinieren große Trinkmengen lebensbedrohliche Hypoglykämien und metabolische Ketoazidosen, da die Ethanoloxidation über eine Hemmung der Glukoneogenese Glykogenspeicher reduziert. Leberinsuffizienz schließlich geht einher mit portaler Hypertension, Aszites, Gerinnungsstörungen, hepatorenalem Syndrom und hepatischer Enzephalopathie (Akkumulation des toxischen Metabolits *Ammoniak*). Neben Lebererkrankungen sind Pankreatitiden und weitere Malignome des Aerodigestivtraktes die häufigsten Folgeerscheinungen anhaltenden Alkoholkonsums. Kardiovaskulär begünstigt Alkoholkonsum über die als protektiv nachgewiesenen Tagesmengen hinaus auch das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonie und die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (Singer und Teyssen 2001).

Eine aktuelle Übersichtsarbeit von de la Monte und Kril (2014) zu den alkoholassoziierten Effekten auf das zentrale Nervensystem (ZNS) benennt umfangreiche pathophysiologische Vorgänge in der Form glialer, vaskulärer und neuronaler Schädigungen: Diese führen einerseits zu Störungen der Synaptogenese und synaptischen Übertragung. Andererseits bedingen sie Dys- und Demyelinisationsprozesse. Neben direkten zytotoxischen Effekten von Ethanol und Acetaldehyd auf das ZNS haben im Verlauf des chronischen Alkoholkonsums auch die metabolischen Konsequenzen von Darmmukosa- und Leberschäden einen erheblichen Anteil an der Entwicklung neurologischer Folgeerkrankungen: Intestinale Resorptionsstörungen und die oft unzureichenden Ernährungsgewohnheiten Alkoholkranker können zum einen Mangelvitaminosen mitbedingen, die zur Entstehung einer Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie (Mangel an Thiamin [Vitamin B1]), der alkoholischen Kleinhirnatrophie und peripheren Polyneuropathie beitragen können. Zum anderen konnten nach neueren Untersuchungen neben der systemischen Akkumulation von Ammoniak auch die weiterer pathophysiologischer Metabolite – so aromatische Aminosäuren und toxische Lipide – mit den neurotoxischen Effekten des Alkoholkonsums in Verbindung gebracht werden (de la Monte und Kril 2014).

Tiefgreifende neuropsychologische Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen, des Wahrnehmungsvermögens und komplexerer exekutiver Funktionen lassen sich oftmals nach Jahren chronischen Alkoholkonsums bei den Betroffenen beobachten. Direkte Neurotoxizität, Thiamin-Mangel und unzureichende Ernährungsgewohnheiten werden auch hier als anteilhabende Ursachen diskutiert. Strikte Alkoholabstinenz kann zur Re-

versibilität der Beeinträchtigungen führen. Beim Ausbleiben dieser kann sich aber auch das klinische Bild einer alkoholassoziierten Demenz einstellen (Ridley et al. 2013).

1.2.4.2 Psychische Folgeerkrankungen

Neben den akuten zentralnervösen Wirkungen des Ethanols (Rauscherleben, Delirium tremens, Krampfanfälle), die im Rahmen einer Intoxikation oder eines Entzugssyndroms auftreten können (siehe Abschnitt 1.2.5), zeigt ein längerfristiger Alkoholkonsum klinischen Alltagsbeobachtungen und epidemiologischen Untersuchungen zufolge insbesondere signifikante Assoziationen mit Komorbiditäten aus dem Formenkreis der affektiven Störungen und Angsterkrankungen (siehe Abschnitt 1.3).
Ob diese parallel zu einer Alkoholabhängigkeit bestehen, Ursache derselben oder auch Folge sind, hat sowohl therapeutische als auch prognostische Bedeutung, ist aber nicht immer zweifelsfrei zu klären. Die einflussnehmenden Variablen und Prädispositionsfaktoren hierfür können vielfältig sein, z. B. psychosoziale Stressoren, Persönlichkeitsanteile, genetische Einflüsse oder das Vorbestehen psychiatrischer Störungen umfassen. Eine *sekundäre* Alkoholabhängigkeit kann aus dem Versuch der Selbsttherapie entstehen, wobei Betroffene beispielsweise Symptome einer affektiven Störung oder Angsterkrankung zu kupieren versuchen. Umgekehrt können die direkten oder indirekten Effekte einer *primären* Alkoholabhängigkeit Angst- und depressive Syndrome auslösen (Schuckit 2006).

1.2.5 Neurobiologische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit

1.2.5.1 Akute psychotrope Wirkungen des Ethanols

Die der Wirkung des Ethanols zu Grunde liegenden zentralnervösen Mechanismen sind bisher nur in Ansätzen verstanden. Zahlreiche experimentelle Studien, von denen hier nur exemplarische aufgeführt werden können, belegen komplexe Interaktionen mit mehreren Neurotransmittersystemen. Aber bereits die klinische Beobachtung eines breiten Symptomspektrums impliziert diese:
Alkohol kann enthemmende, antriebssteigernde oder euphorisierende Effekte auf den Konsumenten haben. Mit steigender Konsummenge treten zunehmende Störungen der Reaktionsfähigkeit und von Ziel- und Feinmotorik auf. Alkohol kann aber auch psychotisch wirken und Angst- oder psychomotorische Erregungszustände auslösen, bis hin zu Halluzinationen oder Paranoia (Kiefer und Soyka 2011). Prinzipiell weichen die psychomotorisch stimulierenden Effekte mit steigender BAK ab etwa 2 ‰ einer zunehmenden Sedation und

schließlich dem Koma. Erste zentralnervöse Effekte auf Rezeptorebene konnten bei einer BAK von 0,05 ‰ gemessen werden (Lovinger et al. 1989).
Molekulare Angriffspunkte des Ethanols scheinen vornehmlich membranständige Rezeptoren und Ionenkanäle der Nervenzellen zu sein, entgegen der früheren Theorie, nach der es sich primär destabilisierend auf zelluläre Lipidmembranen auswirke und nur indirekt Membranproteine beeinflusse (Peoples et al. 1996). Direkte biophysikalische Nachweise von Ethanol-Rezeptor-Bindungen müssen noch erbracht werden, experimentelle Methoden konnten aber Bindungsstellen charakterisieren und relevante Interaktionen insbesondere mit *GABA-Typ-A-(GABA$_A$-)* oder *N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)*Rezeptoren nachweisen (Lovinger et al. 1989, Tsai und Coyle 1998, Krystal et al. 2006).
Exzitatorisch wirkende NMDA- und inhibitorisch wirkende GABA$_A$-Rezeptoren sind für die schnelle Informationsverarbeitung im Kortex sowie subkortikal von entscheidender Bedeutung. Experimentell gut belegt ist, dass Ethanol präsynaptisch die GABA-Freisetzung stimuliert, sich funktionssteigernd auf extrasynaptische GABA$_A$-Rezeptoren auswirkt sowie durch Blockade von NMDA-Rezeptoren hemmend auf die glutamaterge Neurotransmission (Krystal et al. 2006). Das Auftreten der psychomotorischen Dämpfung und kongnitiven Defizite unter zunehmender BAK lässt sich durch dieses relative Übergewicht zentral-inhibitorischer Effekte verstehen. Die weite Verbreitung GABA- und glutamaterger Synapsen, insbesondere kortikal und im limbischen System, führt zu Interaktionen mit dem dopaminergen Neurotransmittersystem (Wang et al. 1994, Tsai und Coyle 1998).

1.2.5.2 Mesokortikolimbisches System

Ursprünglich lösten Olds und Milner (1954) durch Elektrostimulation des Mittelhirns bei Ratten das repetitive Verhalten aus, sich diesem Elektroimpuls fortan bis zur physischen Erschöpfung auszusetzen *(Verstärkungseffekt)*. Anstelle der Elektrostimulation erzielten mesenzephale Applikationen von Ethanol und weiteren Suchtstoffen vergleichbare Verstärkungseffekte: repetitiver Substanzkonsum unter Vernachlässigung anderer, auch essentieller Verhaltensweisen. Dem entsprechend konnten für physiologische Verhaltensverstärker – dies wären *essentielle* Verhaltensweisen wie die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, das Sexual- und Bindungsverhalten – nach Blockade der dopaminergen Neurotransmission des Mittelhirns tierexperimentell signifikante Verminderungen dieser Aktivitäten beobachtet werden. So wurde dem Mittelhirn die Funktion eines *Generators* für motivationales Verhalten zugeschrieben (Wise 1988).
Neuroanatomisch betrachtet, sind an der Vermittlung motivationalen Verhaltens insbesondere

dopaminerge Nervenbahnen beteiligt, die aus dem ventralen tegmentalen Areal (VTA) in den Nucleus accumbens (NAc) des ventralen Striatums projizieren. Diese Mittelhirnregionen sind eng verknüpft mit dem Cortex präfrontalis (*prefrontal cortex,* PFC), dem Corpus amygdaloideum (Amygdala) und dem Hippocampus und werden funktionell als *mesokortiko-limbisches System* bezeichnet (Le Merrer et al. 2009, Heinz et al. 2012).
50 - 100 % höhere extrazelluläre Dopaminkonzentrationen des NAc, nachgewiesen durch tierexperimentelle Mikrodialyseverfahren, konnten für physiologische Verhaltensverstärker gezeigt werden, bis zu zehnfach höhere Konzentrationen hingegen bei Suchtstoff-induzierten Dopaminfreisetzungen (Di Chiara und Bassareo 2007). Dopamin-vermittelte Verstärkungseffekte können allerdings nach Schultz et al. (1993) nicht mit Belohnungseffekten gleichgesetzt werden, infolge konditionierte Reize – zur Auslösung belohnungsversprechender Handlungen – bei Schimpansen mit einer erhöhten dopaminergen Entladungsrate assoziiert waren, nicht aber das anschließende Erhalten der Belohnung. Wissenschaftlich diskutiert wird, ob entscheidende Anteile an der Vermittlung von Belohnungseffekten *(Lustempfinden)* auch Endorphinen und Enkephalinen (endogene Opioidpeptide) über eine Wirkung an μ- und δ-Opioidrezeptoren des NAc zugeschrieben werden müssen. Hierfür spricht die klinische Wirksamkeit der Opioidrezeptor-Antagonisten *Naltrexon* und *Nalmefen*, die das Verlangen nach Alkohol *(craving)* mindern können *(Anti-Craving-Effekt)* (Le Merrer et al. 2009).
Funktionell übersetzt das mesokortikolimbische System der Theorie nach äußere Reize in dopaminerge Signale, die kognitiven und emotionalen Bewertungen unterzogen werden und aus denen dann konkrete, zielgerichtete Motivationen bzw. Handlungsimpulse abgeleitet werden können (Heinz et al. 2012). Das Arbeitsgedächtnis des PFC fungiert dabei als übergeordnete Exekutivinstanz. Es hat eine Impulskontrollfunktion über die subkortikalen Dopamintransmissionen, insbesondere für konditionierte Reize, und entwickelt Handlungsimpulse unter Einbeziehung einer emotionalen Bewertung (Amygdala) (Jackson und Moghaddam 2001) und von reizassoziierten Erinnerungsengrammen (Hippocampus) (Heinz et al. 2012).

1.2.5.3 Allostase und Neuroadaption

Das relative Übergewicht zentral-inhibitorischer Effekte, welches die akute Ethanolwirkung durch Agonismus an $GABA_A$- und Inhibition von NMDA-Rezeptoren bewirkt, führt infolge chronischen Alkoholkonsums zu einer Störung der intrazerebralen Homöostase *(Allostase)*. Der Theorie nach liegen Allostase-Mechanismen biologischen Systemen zu Grunde, um unter dem Einfluss äußerer Störfaktoren – in diesem Falle Ethanol – durch Adaptionsprozesse ihre

Funktionalität zu sichern (Koob 2003). Kompensatorisch resultiert hieraus eine veränderte zerebrale Sensitivität auf GABAerge Substanzen durch Herabregulierung bestimmter Untereinheiten der $GABA_A$-Rezeptoren (Krystal et al. 2006) sowie eine Heraufregulierung der Zahl an NMDA-Rezeptoren (Tsai und Coyle 1998). Wird der chronische Alkoholkonsum nun plötzlich beendet, entsteht ein relatives Übergewicht zentral-exzitatorischer Effekte, die allostatisch nicht sofort ausgeglichen werden können und eine *Hyperexzitabilität* des ZNS bedingen. Infolge dieser lassen sich die typischen vegetativen Symptome des akuten Alkohol-entzugssyndroms (*physische* Alkoholabhängigkeit) verstehen: psychomotorische Erregung, Angst, Deliranz, Krampfanfälle (Tsai und Coyle 1998, Koob 2003, Krystal et al. 2006), insbesondere aber auch kardiovaskuläre Störungen (Hypertonie und Tachykardie) wie beispielsweise Li et al. (2003) tierexperimentell unter Steigerung des Sympathikotonus durch Mikroinjektion von NMDA in den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus zeigen konnten.

Bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der *psychischen* Alkoholabhängigkeit spielen nach heutiger Auffassung weitreichende Neuroadaptionen des mesokortikolimbischen Systems auf Grundlage dopaminerger und opioiderger Mechanismen eine zentrale Rolle (Le (Merrer et al. 2009, Heinz et al. 2012). Hierbei wird vermutet, dass genetisch prädisponierte Individuen infolge wiederholten Alkoholkonsums eine starke Sensibilisierung des dopaminergen Systems erfahren *(Incentive Salience Theory)* und dadurch eine erhöhte Motivation verspüren, alkoholassoziierten Reizen nachzugeben, und auch ein erhöhtes Risiko haben, Kontrollverluste zu erleiden (Flagel et al. 2011). Eine weitere Theorie nimmt an, dass chronischer Alkoholkonsum dopaminerge Aktivierungen weniger in mesokortikolimbischen als zunehmend nigrostriatalen Bahnen bedingt *(Striatal Shift Theory)* und so stereotype und automatisierte Verhaltensweisen begünstigt (Everitt und Robbins 2005). Diese infolge alkoholassoziierter Reize auftretenden und den Konsum aufrecht erhaltenden stereotypen Automatismen, werden nicht allein Konditionierungsphänomenen zugeschrieben, sondern gleichfalls auch einer verminderten Impulskontrollfunktion des PFC (Heinz et al. 2012). Experimentell verzeichneten Jackson und Moghaddam (2001) unter Hemmung der glutamatergen Bahnen, die den PFC aktivieren, eine Verstärkung der durch die Amygdala vermittelten und nach striatal gerichteten Dopaminfreisetzung, die perseverierende Verhaltensweisen der Versuchstiere zur Folge hatte. Vor dem Hintergrund, dass die dem Arbeitsgedächtnis zugeschriebenen dorsolateralen Frontalhirnanteile äthyltoxisch bedingt atrophieren (Kril et al. 1997), konnte eine neuere Untersuchung zeigen, dass chronischer Alkoholkonsum über direkte äthyloxische Effekte hinaus wahrscheinlich auch eine

verminderte Expression von metabotropen Glutamat-Autorezeptoren (mGluR2) vermittelt, wonach die frontale Hypoaktivität auch auf einen Verlust an neuronaler Plastizität zurückzuführen wäre (Meinhardt et al. 2013).

Ein *negativer emotionaler Stressstatus*, wie er bei Betroffenen insbesondere in Phasen des Alkoholentzugs oder der Abstinenz zu beobachten ist und den Erhalt derselben erschwert, wird der erhöhten Aktivität von Dynorphinen, einer weiteren Fraktion endogener Opioidpeptide, an κ-Opioidrezeptoren des NAc zugeschrieben (Le Merrer et al. 2009) sowie auch neuroendokrinologischen Veränderungen. Sowohl eine vermehrte Ausschüttung des *Corticotropin-Releasing*-Hormons (CRH) als auch eine erhöhte Dichte eines CRH-Rezeptorsubtypens in der Amygdala (CRHR1) konnten bei Alkoholikern beobachtet werden (Heilig und Koob 2007).

1.2.6 Diagnostische Mittel zur Bestimmung des Alkoholgebrauchs

Die Aufnahme von Ethanol kann direkt über Serum- und Urinanalysen als auch Atemalkoholbestimmungen nachgewiesen werden, wobei das Zeitfenster entsprechend des metabolischen Stundenabfallwerts sehr klein sein kann. Mithilfe relativ aufwändiger Urin-, Serum- und auch Haaranalyseverfahren kann bereits seit einigen Jahren auch *Ethylglucoronid (EtG)*, ein hepatischer Metabolit des Ethanols, als *indirekter* Nachweis eines unmittelbar erfolgten Alkoholkonsums herangezogen werden. Bis zu 80 Stunden nach demselben kann EtG urinanalytisch nachgewiesen werden, wobei dieses Verfahren als Routinediagnostikum derzeit erst – und bisher als einziges der drei indirekten Verfahren – Einzug in den klinischen Alltag findet (Hannuksela et al. 2007).

Als diagnostische Hinweise auf einen längerfristigen Alkoholkonsum lassen sich sowohl auf hämatologischer, hepatischer und immunologischer Ebene als auch der des Fettstoffwechsels biochemische Parameterveränderungen vielfältiger Art messen (Sillanaukee 1996), vornehmlich aber folgende haben klinische Relevanz (Sillanaukee 1996, Hannuksela et al. 2007):

1.2.6.1 Mittleres korpuskuläres Volumen und mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten

Als Pathomechanismen der alkoholvermittelten Makrozytose gelten direkte äthyltoxische Effekte auf ausgereifte Erythrozyten und die Erythropoese sowie indirekte Folgen im Sinne von alkoholbedingten Leberschäden, Resorptionsstörungen oder einer alkoholassoziierten Fehlernährung (Vitamin-B12- und Folsäure-Mangel). Alkoholbedingte Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens der Erythrozyten (*mean corpuscular volume,* MCV) setzen

kontinuierliches Trinken über einen längeren Zeitraum voraus, wobei Frauen im Geschlechtervergleich signifikant höhere Volumina zeigen (Conigrave et al. 2003).
Zu erforderlichen Ethanolbelastungen konnten Koivisto et al. (2006) zeigen, dass bereits bei der Zuführung von weniger als 40 g/d über 4 Wochen erste MCV-Erhöhungen auftreten können und dass eine positive Korrelation von Ethanoldosis und MCV besteht. Aufgrund der mittleren Erythrozytenlebenszeit von 120 Tagen bilden sich Änderungen des Trinkverhaltens nur nach mehreren Monaten der Verzögerung über das Erythrozytenvolumen ab (Conigrave et al. 2003). Unter Abstinenzbedingungen ist innerhalb von 2 - 4 Monaten mit einem normalisierten MCV zu rechnen (Hannuksela et al. 2007).
Auch eine Zunahme des mittleren Hämoglobingehalts der Erythrozyten (*mean corpuscular haemoglobin,* MCH) kann infolge längerfristigen Alkoholkonsums zu verzeichnen sein, wobei es sich im Vergleich zum MCV aber um einen weniger alkoholspezifischen Parameter handelt (Koivisto et al. 2006).

1.2.6.2 Gamma-Glutamat-Transferase

Eine erhöhte Serumaktivität der Gamma-Glutamat-Transferase (GGT) lässt sich interpretieren als Ausschwemmung des eigentlich membrangebundenen Enzyms infolge hepatotoxischer Prozesse. Sind diese alkoholvermittelt, zeigen GGT-Erhöhungen unabhängig vom Trinkverhalten interindividuell große Unterschiede. Männer haben ferner eine höhere GGT-Aktivität als Frauen (Conigrave et al. 2003).
Einmalige Trinkexzesse können bereits zu milden GGT-Erhöhungen führen. In der Regel ist nach Mihas und Tavassoli (1992) aber ein kontinuierliches Trinken von mehr als 40 g/d über mehrere Wochen erforderlich. Wobei neuere Untersuchungen zeigen konnten, dass bereits geringere Ethanolbelastungen unter 40 g/d nach 4 Wochen milde GGT-Erhöhungen verursachen können (Hietala et al. 2005). Je nach Ausprägung der Leberschäden kann unter Abstinenzbedingungen die Serumaktivität der GGT bis zu 7 Wochen erhöht sein oder auch fortlaufend geringfügig erhöht bleiben (Conigrave et al. 2003).
Ferner können infolge längerfristigen Alkoholkonsums auch die leberständigen Enzyme Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase sowie die mitochondriale Glutamat-Dehydrogenase erhöht sein. Sie sind aber kaum alkoholspezifische Parameter (Hannuksela et al. 2007).

1.2.6.3 Kohlenhydrat-defizientes Transferrin

Verschiedene Isoformen des der Leber entstammenden Plasmaproteins Transferrin – übergreifende Bezeichnung: Kohlenhydrat-defizientes Transferrin *(carboanhydrate-deficient transferrin, CDT)* – haben aufgrund einer gestörten Glykosylierung unter äthyltoxischen Bedingungen erhöhte Serumaktivitäten (Hannuksela et al. 2007).
Ethanolbelastungen von 50 - 80 g/d über etwa 10 Tage sind erforderlich, um eine CDT-Erhöhung zu erzeugen. Der Anstieg des CDT-Wertes ist proportional zur Ethanoldosis und die Halbwertszeit beträgt unter Abstinenzbedingungen circa 2 Wochen (Sillanaukee 1996).

Zusammenfassend können Hannuksela et al. (2007) in ihrer Übersichtsarbeit zu erfolgten Studien zur diagnostischen Güte von biochemischen Parametern bei Alkoholismus breite Sensitivitäts- (MCV: 34 - 89 %, GGT: 34 - 85 %, CDT: 39 - 94 %) und Spezifitätsspektren (MCV: 26 - 95 %, GGT: 11 - 95 %, CDT: 82 - 100 %) aufzeigen, von denen sich ableiten lässt, dass als *relativ* spezifischer Marker für einen längerfristigen Alkoholkonsum CDT gelten und in jedem Falle eine klinische Kombination der Parameter die Gesamtspezifität erhöhen kann. Aussagen über einen Alkoholusus *hinaus*, also das Bestehen von Abusus oder gar Abhängigkeit, lassen die vorhandenen biochemischen Parameter aber nicht zu (Hock et al. 2005, Hannuksela et al. 2007).

1.2.7 Bildgebende Nachweisverfahren der äthyltoxischen Neuropathologie

Eine direkte Abbildung neurobiologischer Veränderungen bei der Alkoholabhängigkeit erlauben bildgebende Verfahren. Strukturelle Veränderungen der Hirnmorphologie können grundsätzlich mittels Computer- (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) gezeigt werden und dies in verschiedenen Schnittebenen durch das Gehirn (koronar, sagittal und transversal), wodurch sich ein dreidimensionaler Bilddatensatz ergibt. Letzteres Verfahren liefert eine bessere Kontrastierung der unterschiedlichen Gewebeanteile des Gehirns. Dies liegt im Prinzip des MRT-Verfahrens begründet, das auf der Diskrimination von Wasserstoffprotonendichten beruht, die je nach Gewebezusammensetzung unterschiedlich sind (Malhi und Lagopoulos 2008).
Aufgrund dessen wurden zur Analyse der strukturellen Hirnmorphologie (Morphometrie) des Patientenkollektivs dieser Arbeit MRT-generierte Bilddatensätze herangezogen (siehe Abschnitt 2.2). Die physikalischen Grundlagen der MRT werden in Abschnitt 1.2.7.1 dargestellt und die technischen Verfahrensweisen der Morphometrie in Abschnitt 1.2.7.2.

Weitere Verfahren der strukturellen Bildgebung sind die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) und die MRT mit Diffusionswichtung. Letzteres Verfahren erlaubt die Messung der Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen, die beispielsweise Rückschlüsse zulassen auf Nervenfaserverläufe und die Verschaltung von Nervenzellen (Konnektivität). Mittels MRS ist die Lokalisation bestimmter Neurotransmitter und anderer neurochemischer Substanzen möglich, wodurch sich wiederum Rückschlüsse auf die Integrität ausgewählter Hirnregionen ziehen lassen. Sowohl über funktionelle MRT-Verfahren (fMRT) sowie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (*single photon emission computed tomography,* SPECT) als auch Positronen-Emissionscomputertomografie (PET) lassen sich Durchblutungszustand und Stoffwechselaktivität des Gehirns darstellen und darüber Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität ausgewählter Hirnregionen ziehen (Van Elst et al. 2011, Bühler und Mann 2011).

1.2.7.1 Prinzip der Magnetresonanztomografie

Aufgrund des Eigendrehimpulses von Wasserstoffprotonen *(Kernspin)* richten sich diese unter dem Einfluss eines starken Magnetfeldes aus und vollführen um die Feldlinien desselben gleichfrequente Kreiselbewegungen. In diesem Zustand werden sie einem elektromagnetischen Impuls derselben Frequenz ausgesetzt *(Resonanzfrequenz)*, der senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes einstrahlt und so zu einer kurzen Ablenkung ihrer Ausrichtung führt. Während der Rückkehr aus dieser Ausrichtung *(Relaxationszeit)* geben sie die aufgenommene Energie als abgeschwächte Radiowellen ab, die detektiert und in Bildinformationen umgerechnet werden. Je nach Einstellung der MRT-Parameter können in der Relaxationszeit sensitiver neuroanatomische Regionen detektiert werden *(T1-Wichtung)* oder aber neuropathologische Veränderungen, beispielsweise Entzündungsherde *(T2-Wichtung)*. Zur Diskrimination von grauer und weißer Substanz ist die T1-Wichtung in der Regel kontrastreicher. Sie stellt fettreiche Gewebe (weiße Substanz) mit hoher und Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) mit niedriger Signalintensität dar (Malhi und Lagopoulos 2008).

1.2.7.2 Methodische Prinzipien morphometrischer Verfahren

Zur volumetrischen Bestimmung eines definierten Hirnareals (*region of interest,* ROI) ist auf allen Schichten einer Schnittebene eines MRT-generierten Bilddatensatzes, die dieses zur Darstellung bringen, dessen Fläche zu berechnen und mit der Schichtdicke zu multiplizieren. Das Volumen der ROI ergibt sich dann aus der Summe der Einzelvolumina. Diese Vermessung kann im einfachsten Sinne manuell erfolgen. Wenn zur Erforschung eines

Krankheitsprinzips ausgewählte ROIs (oder ganze Gehirne) einer Patienten- und ihrer Kontrollgruppe jeweils vermessen und miteinander verglichen werden müssen, birgt dieses Verfahren jedoch erhebliche Nachteile, da es relativ zeitaufwändig und qualitativ abhängig von der Sorgfalt des Untersuchers ist. Vor diesem Hintergrund sind computergestützte Quantifizierungsverfahren entwickelt worden, durch die sich nach Einlesung der Bilddatensätze automatisiert selbst subtile morphologische Differenzen zwischen einer Patienten- und ihrer Kontrollgruppe darstellen lassen (Van Elst et al. 2011).

Die morphometrische Vergleichsanalyse kann dabei über alle Bilddatensätze hinweg für jeden dreidimensionalen Bildpunkt (Voxel) nach dem Prinzip der *Voxelbasierten Morphometrie* erfolgen (Ashburner und Friston 2000) oder zur Vermessung der komplexen Oberflächenarchitektur des zerebralen Kortexes nach dem Prinzip der *Oberflächenbasierten Morphometrie (SBM, surface-based morphometry).* Insbesondere die Bestimmung der kortikalen Dicke ist bei der Quantifizierung neuropathologischer Prozesse von großer Bedeutung und mittels SBM zuverlässig möglich, die eine Weiterentwicklung voxelbasierter Verfahren darstellt (Fischl und Dale 2000).

Eine automatisierte Vergleichsanalyse von Bilddatensätzen erfordert zunächst den Angleich aller zu untersuchenden Gehirne an einen stereotaktischen Raum. Dies hat zur Folge, dass die Software über das Koordinatensystem eines Referenzgehirns (Talairach und Tournoux 1988), das dem vorprogrammierten Mittel gesunder Gehirne entspricht *(template),* den in Größe und Proportion voneinander abweichenden Gehirnen anatomische Fixpunkte zuordnen kann *(räumliche Normalisierung).* Die räumliche Normalisierung korrigiert lediglich globale Abweichungen zum Referenzgehirn. Lokale, feinere Unterschiede der Gyrierung bleiben – und dies notwendigerweise – erhalten. Anschließend erfolgen *Inhomogenitätskorrekturen*, wobei die Software artifizielle Helligkeitsschwankungen der Bilddatensätze ausgleicht, die bei der Bilderzeugung entstehen können. Im nachfolgenden Prozess der voxelweisen *Segmentierung* werden für jedes Gehirn anhand von Voxelintensitäten dann graue und weiße Substanz sowie Liquor cerebrospinalis bestimmt. Die Zuordnung jedes Voxels zu einer der drei Klassen erfolgt durch Wahrscheinlichkeitsberechnungen, in die vorprogrammierte Informationen zu den spezifischen Intensitätsspektren von grauer und weißer Substanz sowie Liquor cerebrospinalis einfließen (Ashburner und Friston 2000).

Vor der Durchführung voxelweiser Vergleiche gruppenübergreifend, d.h. zwischen der Studien- und ihrer Kontrollgruppe, werden die normalisierten und segmentierten Bilddatensätze Algorithmen der *Glättung (smoothing)* unterzogen. Hierbei wird jeder Voxel mit seinem Nachbarvoxel gemittelt. Dies führt zum Verlust der räumlichen Auflösung, wodurch nach

Aufaddierung aller Bilddatensätze einer Gruppe dem daraus resultierenden Gesamtdatensatz aber eine optimale Normalverteilung zukommt und parametrischen statistischen Tests wiederum eine höhere Validität (Van Elst et al. 2011).

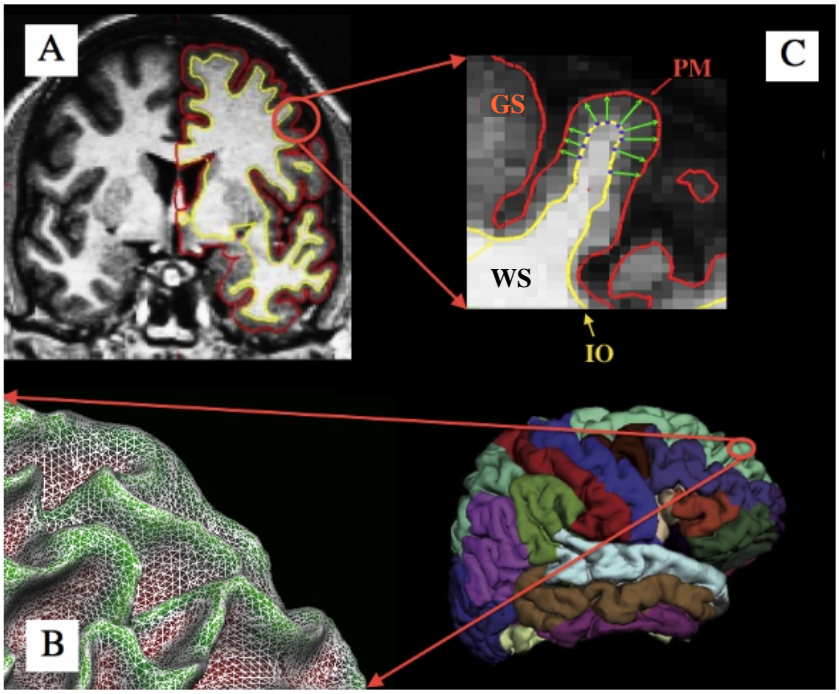
Aus Segmentierungsdaten lassen sich des Weiteren über spezielle Algorithmen der SBM der Grenzverlauf zwischen Subarachnoidalraum (Liquor cerebrospinalis) und Pia mater *(piale Oberfläche)* bzw. zwischen der grauen und weißen Substanz *(innere Oberfläche)* darstellen (siehe Abbildung 1A, Seite 17) und virtuelle Repräsentationen beider Oberflächen berechnen, die sich jeweils aus einem geometrischen Netz identischer Dreiecksflächen zusammensetzen (siehe Abbildung 1B) und für jede Winkelspitze (Vertex, Plural: Vertices) mit den Koordinaten X, Y und Z definiert sind (Dale et al. 1999). Unter Verrechnung der Distanzmaße zwischen pialer und innerer Oberfläche (siehe Abbildung 1C) können, ausgehend von jeder Vertexkoordinate, präzise Kortexdickebestimmungen erfolgen (Fischl und Dale 2000).

Anwendungen zur SBM (Kortexdickebestimmungen), zur Morphometrie subkortikaler Volumina als auch statistischen Gruppenvergleichsanalyse vereint das etablierte Softwarepaket *FreeSurfer,* das am *Martinos Center for Biomedical Imaging* (Charlestown, USA) entwickelt wurde; Entwickler-Homepage von *FreeSurfer*: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06. 2014).

Wie eine aktuelle Studie zur Reliabilität der Kortexdickebestimmung mittels *FreeSurfer* belegen konnte, liefert die Methode im Vergleich mit der histologischen Kontrolle präzise Ergebnisse (Cardinale et al. 2014). Auch die in *FreeSurfer* implementierten subkortikalen Segmentierungsalgorithmen zeigen keine signifikanten Unterschiede zur Methode der manuellen Morphometrie mittels erfahrener Untersucher, wie ebenfalls belegt wurde (Fischl et al. 2002).

Zum Nachweis strukturell-hirnmorphologischer Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen mit und ohne affektive Komorbidität wurde in dieser Arbeit *FreeSurfer* angewandt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Abbildung 1: Voxel- und Oberflächenbasierte Morphometrie



Erläuterungen: GS (graue Substanz), WS (weiße Substanz), PM (Pia mater), IO (*innere* Oberfläche); grüne Pfeile (oben rechts: jeweils einem Vertex entspringend) entsprechen jeweils den Distanzmaßen zwischen PM und IO, die zur Berechnung der Kortexdicke erforderlich sind.
Bild (modifiziert), Quelle: *QDEC/FreeSurfer* (Freeware), Download: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06.2014).

1.2.8 Strukturell-hirnmorphologische Veränderungen bei chronischem Alkoholabusus

Eine alkoholassoziierte Hirnatrophie ist durch zahlreiche Studien der strukturellen Bildgebung belegt, so dass hier nur exemplarische Arbeiten aufgeführt werden können.
In Darstellung ausgeprägter Ventrikelerweiterungen und Verbreiterungen der Sulci mit frontaler Betonung konnten CT-gestützte Studien die alkoholassoziierte Hirnatrophie indirekt beschreiben (Götze et al. 1978, Carlen et al. 1978, Cala 1987, Schroth et al. 1988, Maes et al. 2000, Mann et al. 2005).
Nach Maes et al. (2000) zeigten Konsumenten von mindestens 240 g reinen Alkohols täglich über 2 Jahre im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikante Erweiterungen des frontalen Subarachnoidalraumes und der Fissura longitudinalis als Atrophiezeichen des Lobus frontalis, Erweiterungen der Fissura silvii als solche des temporalen Lobus und signifikante Erweiterungen des dritten Ventrikels. Nach Götze et al. (1978) sind rund 96 % der Al-

koholiker von solchen morphologischen Veränderungen betroffen, wobei Cala (1987) zeigen konnte, dass erste bereits unter der täglichen Konsummenge von 40 g reinen Alkohols auftreten können. Frauen scheinen eine größere Vulnerabilität zu haben, da sie nach Mann et al. (2005) vergleichbare Ausprägungen kortikaler Atrophie schon bei deutlich geringerer Konsummenge und kürzerer Konsumdauer als Männer zeigten. Schließlich konnte auch gezeigt werden, dass Abstinenz zu einer partiellen Reversibilität der morphologischen Veränderungen führen kann, wobei diese aber mit zunehmendem Lebensalter abzunehmen scheint (Carlen et al. 1978, Schroth et al. 1988).

Nach morphometrischen Untersuchungen mittels MRT liegt der alkoholassoziierten Hirnatrophie ein signifikanter Verlust an grauer als auch weißer Substanz zu Grunde (Pfefferbaum et al. 1998, Fein et al. 2002, Chanraud et al. 2007, Makris et al. 2008, Fortier et al. 2011, Chen et al. 2012).

Pfefferbaum et al. (1998) zeigten diesen anhand einer Fünf-Jahres-Prospektivstudie bei Alkoholikern für die graue Substanz frontotemporal, Fein et al. (2002) für die graue Substanz frontoparietal, Fortier et al. (2011) für den occipitalen Kortex und Chanraud et al. (2007) für die Mantelkantenregionen, die Inselrinde, den Hirnstamm und das Cerebellum. Speziell für mesokortikolimbische Regionen konnten Makris et al. (2008) Verluste an grauer Substanz des dorsolateralen PFC, der anterioren Inselregion, des NAc und der Amygdala bei Alkoholikern nachweisen. Zudem scheint sowohl bei solchen eines hohen Lebensalters (Pfefferbaum et al. 1998) als auch bei jenen, die bei Trinkbeginn sehr jung waren (Chanraud et al. 2007), im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung eine besondere Vulnerabilität für kortikale Substanzschäden vorzuliegen. Chanraud et al. (2007) konnten insgesamt keine einzige Hirnregion bei Alkoholikern nachweisen, in der das Volumen der grauen, aber auch weißen Substanz im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe höhere Volumenwerte ergeben hätte, wobei die Verluste an weißer Substanz insbesondere für die Frontal- und Temporallappen, für den Balken, das Cingulum, die Brückenregion und das Cerebellum signifikant waren.

Wie in der Übersichtsarbeit von de la Monte und Kril (2014) zur Neuropathologie bei Alkoholismus dargelegt wird, scheint der Ausprägungsgrad der strukturell-morphologischen Veränderungen bei der alkoholassoziierten Hirnatrophie unter dem Einfluss zu stehen von verschiedenen Variablen wie der neuroanatomischen Lokalisation, dem Lebensalter der betroffenen Alkoholiker, der Alkoholkonsumdauer und -menge. Die Neigung eines Teils der Alkoholabhängigen zu unzureichendem Ernährungsverhalten, insbesondere die Ausbildung eines Thiamin-Mangels infolge, gelten als begünstigende Faktoren eines schwerwiegenden Verlaufs, so der Entwicklung einer Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie (de la Monte und

Kril 2014). Weitere Variablen scheinen zudem an mikrostrukturelle Bedingungen geknüpft zu sein, die die strukturelle Bildgebung nicht erfassen kann: So konnten z. B. Kril et al. (1997) bei Alkoholabhängigen post mortem sehr selektive Schädigungsmuster des Nervengewebes nachweisen. Sie stellten histopathologisch signifikante frontokortikale Nervenzellverluste dar – mit 23 % im frontalen Assoziationskortex am ausgeprägtesten –, wobei aber eine immunhistochemische Differenzierung ergab, dass GABAerge Neurone von den Degenerationen nicht betroffen waren.

In Hinblick auf erkennbare Beziehungen von Alkoholabhängigkeitsmerkmalen (Konsumdauer und -menge, Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen) bzw. biochemischen Parameterveränderungen (MCV, MCH, GGT oder CDT) und der alkoholassoziierten Hirnatrophie besteht insgesamt eine unzureichende Studiendatenlage. Mittels systematischer Literatursuche über die Online-Datenbank *PubMed* konnten nur zwei Studien gefunden werden:

Kril et al. (1997) konnten nachweisen, dass bei der weißen Substanz die Schwere der Volumenminderung in negativer Korrelation zur Menge des konsumierten Alkohols zu stehen und beim Vorliegen einer Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie am ausgeprägtesten zu sein scheint. Hierfür wurden 14 Alkoholabhängige untersucht und mit 21 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Und eine Arbeitsgruppe von Chen et al. (2012) konnte bei 124 alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu 111 gesunden Kontrollpersonen signifikante negative Korrelationen herausstellen von GGT und dem Volumen der grauen bzw. weißen Substanz als auch eine positive Korrelation zum Volumen des Zerebrospinalraums.

1.3 Affektive Störungen und Angsterkrankungen als Komorbiditäten der Alkoholabhängigkeit

1.3.1 Epidemiologie

Die Befragung einer repräsentativen Stichprobe der US-Bevölkerung (*Epidemiologic-Catchment-Area*-Studie, 1980 - 1985) lieferte unter der Gesamtheit psychiatrischer Störungen die höchsten Lebenszeit-, Ein-Jahres- und Sechs-Monate-Prävalenzen für affektive Störungen und Angsterkrankungen sowie den Alkoholismus. 37 % der Personen, die einen Missbrauch oder eine Abhängigkeit von Alkohol angaben, hatten psychiatrische Komorbiditäten. Umgekehrt erfüllten 32 % der Betroffenen einer depressiven Störung die Kriterien für einen schädlichen Gebrauch oder eine Abhängigkeit von Alkohol (Regier et al. 1990).

Für Deutschland zeigten Schneider et al. (2001) in einer multizentrischen Studie mit 556 alkoholabhängigen Patienten eine Sechs-Monate-Prävalenz von 53,1 % für das Auftreten

psychiatrischer Komorbiditäten. Mit 44,2 % waren diese vorrangig affektive Störungen und Angsterkrankungen. Patienten mit einer komorbiden Angsterkrankung zeigten hierbei des Weiteren einen deutlich früheren Trinkbeginn, höhere durchschnittliche Trinkmengen und waren vermehrt weiblich. In diesem Zusammenhang konnten Sinha et al. (1998) bekräftigen, dass genetische Einflüsse bei der Ausbildung von Komorbiditäten zu bestehen scheinen: Gesunde Probandinnen zeigten dann eine stark dämpfende Wirkung des Alkohols auf autonome Symptome, hatten sie eine positive Familienanamnese für eine Alkoholabhängigkeit oder Angsterkrankung.

In einer prospektiven Studie unter US-amerikanischen College-Studenten konnte im Beobachtungszeitraum von sieben Jahren ein signifikanter und sogar wechselseitiger Zusammenhang zwischen Missbrauch bzw. Abhängigkeit von Alkohol und Angsterkrankungen objektiviert werden: Das Vorliegen einer der beiden Störungen erhöhte demnach die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der anderen um das Zwei- bis Vierfache (Kushner et al. 1999).

Eine US-amerikanische Familienstudie zur Agoraphobie ergab unter den Betroffenen eine mit 30,8 % deutlich höhere Lebenszeitprävalenz für das Auftreten eines Alkoholismus als in der Normalbevölkerung (Noyes et al. 1986).

Basierend auf einer ursprünglich 1974 gezogenen Bevölkerungsstichprobe von West-Deutschen Studienteilnehmern, die in der *Münchner Follow-up*-Studie 1981 erneut befragt wurden, zeigten Alkoholiker mit 14,7 % für phobische und mit 8,7 % für Panikstörungen deutlich höhere Lebenszeitprävalenzen als die Normalbevölkerung (Bronisch und Wittchen 1992).

Als bisher größte repräsentative Befragung der US-Bevölkerung zur Prävalenz der Alkoholabhängigkeit ergab die *NESARC*-Studie (Hasin et al. 2007), dass bei 28 % der Betroffenen affektive Störungen und bei 23,5 % Angsterkrankungen als Komorbiditäten vorlagen (Grant et al. 2004).

1.3.2 Ätiopathogenese

Auch die Ursachen für affektive Störungen und Angsterkrankungen sind erst in Ansätzen verstanden. Es werden jeweils multifaktorielle Ätiopathogenesen angenommen, die weitestgehend auf theoretischen Überlegungen beruhen und genetische, psychosoziale, psychodynamische sowie neurobiologische Faktoren berücksichtigen. Bisher fehlen entscheidende empirische Beweise, da aufgrund der Komplexität des Zusammenwirkens schon weniger Faktoren experimentelle Überprüfungen schwierig werden. Unklar ist zudem auch, ob bei den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Angsterkrankungen

gleiche, ähnliche oder unterschiedliche Ätiologien und Pathogenesen vorherrschen (Laux 2011, Angenendt et al. 2011).

Als empirisch weitestgehend gesichert gelten vor allem *genetische* Einflüsse anhand des Nachweises erhöhter familiärer Lebenszeitrisiken sowohl für unipolare Depressionen (Schosser et al. 2006) als auch Angsterkrankungen (Hettema et al. 2001). Im Zuge der Identifizierung von Kandidatengenen steht vornehmlich ein Längenpolymorphismus der Promotorregion des Serotonin-Transportergens (*serotonin*-[5-HT-] *transporter-linked polymophic region,* 5-HTTLPR) im Fokus der molekulargenetischen Forschung. Träger der kurzen Allelvariante desselben bilden eine verminderte Verfügbarkeit von Serotonin aus und zeigen ein erhöhtes Risiko für Depressionen (Schosser et al. 2006) und auch *Ängstlichkeit* als verstärktes Persönlichkeitsmerkmal (Pezawas et al. 2005).

Einen integrativen wissenschaftlichen Erklärungsansatz zur Ätiopathogenese von affektiven Störungen und Angsterkrankungen bietet das *Vulnerabilitäts-Stress-Modell,* nachdem ein Individuum beeinflusst wird von biologischen, psychologischen und Umweltfaktoren, die sowohl Risiko- als auch Schutzfaktoren für die Entwicklung einer psychischen Erkrankung darstellen können. Grundannahme des Modells ist das Vorhandensein eines individuellen Schwellenwerts für die Symptombildung oder den Krankheitsausbruch. Im Zeitverlauf des Bestehens aller Belastungsfaktoren kann dieser dann überschritten werden, wenn eine Krankheit disponierende Faktoren (Gene, Persönlichkeits- und Verhaltensmuster) mit äußeren Stressoren (belastende Umweltereignisse oder Lebenssituationen) zusammenwirken und individuelle Ressourcen zur Kompensation der Stressoren nicht genügen oder fehlen (Hammen 2005).

1.3.3 ICD-10-Kriterien

Kapitel V, Abschnitt F3 der ICD-10 definiert Diagnosekriterien für *Affektive Störungen.* Deren Hauptsymptome gehen mit einer über das physiologische Maß hinaus veränderten Stimmungslage einher, die reduziert als Depression oder aber gesteigert als Hypomanie oder Manie vorliegen kann. Zumeist führt die veränderte Stimmungslage zu einer Veränderung des allgemeinen Aktivitätsniveaus (Antrieb, verringert oder gesteigert). Verschiedene Schweregrade können jeweils für depressive oder maniforme Störungen beschrieben werden. Es können nicht selten Rezidive auftreten. Sind diese Episoden von Wechseln der Stimmungslage gekennzeichnet (depressiv zu [hypo-]manisch oder umgekehrt) so lautet die Bezeichnung *bipolar* (Dilling et al. 2014).

Entgegen die multifaktorielle Ätiopathogenese affektiver Störungen (Laux 2011, Angenendt

et al. 2011) grenzt ICD-10 die *Anpassungsstörung* (F43.2) per definitionem als eine psychische Reaktion auf unmittelbar stattgehabte oder anhaltende psychosoziale Belastungen ab, das heißt auf zumindest ein klar definierbares Lebensereignis oder mehrere *erheblich* belastenden Charakters. In der Regel treten innerhalb eines Monats dann depressive Symptome auf, die bis zu sechs Monaten oder auch länger anhalten können (Dilling et al. 2014). Aufgrund des zeitlichen Rahmens von mehreren Monaten können bei der Anpassungsstörung ähnliche neurobiologische Auswirkungen angenommen werden wie bei depressiven Störungsbildern multifaktorieller Genese, zumal die differentialdiagnostische Abgrenzung zur depressiven Episode oft schwierig ist (Bengel et al. 2011).
Abschnitt F4 der ICD-10 definiert Diagnosekriterien für *Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen.* Hierzu zählen neben der Anpassungsstörung auch *phobische Störungen* (F40) und andere *Angststörungen* (F41). Die Stellung einer F40-Diagnose erfordert das Vorhandensein der Angst vor einer spezifischen Situation ungefährlichen Charakters, die zu Vermeidungsverhalten führen kann; die Stellung einer F41-Diagnose erfordert das Vorhandensein einer ungerichteten Angst, episodisch *(Panikstörung)* oder generalisiert. Häufig einhergehend mit F40- und F41-Diagnosen sind auch hier anhaltend depressive Stimmungslagen (Dilling et al. 2014).
Alle für diese Arbeit relevanten komorbiden Störungen sind unter Abschnitt 2.1.2 aufgelistet.

1.3.4 Neurobiologie

Bei depressiven Erkrankungen werden Störungen des Neurotransmitterstoffwechsels, insbesondere der Monoamine Serotonin, Noradrenalin und Dopamin angenommen. Die erfolgreiche Anwendnung verschiedener Klassen von antidepressiven Psychopharmaka, welche über unterschiedliche Wege zu einer Konzentrationserhöhung von Aminen im synaptischen Spalt führen, stützt diese Annahme. Unklar ist allerdings, ob den Neurotransmissionsstörungen ein Minderangebot an Monoaminen im synaptischen Spalt *(Monoaminmangel-Hypothese),* eine erhöhte Anzahl und Sensitivität noradrenerger Rezeptoren *(β-Rezeptoren-Hypothese)* oder aber andere Mechanismen zu Grunde liegen, so Störungen der α_2-Adrenorezeptorfunktionen, der Acetylcholin-Transmission oder der (intrazellulären) Signaltransduktion (Berger et al. 2011).
Wie eine umfangreiche Metaanalyse von 52 Studien zur Depletion von Monoaminen aufzeigt, bilden von einer Depression remittierte Patienten oder Personen mit einer positiven Familienanamnese für unipolare Depressionen infolge der Depletion signifikante Stimmungsverschlechterungen aus, nicht aber Gesunde. Unter den Remittierten zeigen zudem jene mit

antidepressiver Medikation stärkere Stimmungsverschlechterungen als jene ohne. Solche Beobachtungen widersprechen einfachen neurobiologischen Ursache-Wirkungs-Vorstellungen (Ruhé et al. 2007). Die klinische Beobachtung eines kurzfristigen antidepressiven Effekts unter der Gabe des NMDA-Antagonisten *Ketamin* – der im übrigen besonders ausgeprägt bei depressiven Patienten mit komorbider Alkoholabhängigkeit ausfällt – legt beispielsweise nahe, dass bei der Depression auch eine gestörte Glutamat-Transmission eine Rolle spielt (Zarate et al. 2010).

Auch bei Angsterkrankungen scheinen serotonerge und noradrenerge Neurotransmissionsstörungen vorzuliegen. So können serotonerge oder dual wirksame Antidepressiva *(SSRI, Selective-Serotonin-Reuptake-Inihibitor* bzw. *SNRI, Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor)* erfolgreich zur kausalen Therapie von Angsterkrankungen eingesetzt werden. Das Phänomen der Angstinduktion durch forcierte Hyperventilation, kann ferner darauf zurückgeführt werden, dass die Entladungsrate noradrenerger Neurone im Locus coeruleus des Hirnstamms größtenteils über α_2-Adrenozeptoren gehemmt wird, die von Kohlendioxid antagonisiert und von verschiedene Substanzen indirekt (Benzodiazepine, Opioide) oder direkt (Clonidin) aktiviert werden. Benzodiazepine wirken wiederum über GABA-erge Projektionen inhibitorisch auf noradrenerge, aber auch serotonerge und dopaminerge Neurone und vermitteln sowohl Anxiolyse als auch Sedation (Angenendt et al. 2011).

Mittels funktioneller Bildgebung konnten komplexe Netzwerkaktivitäten zwischen Stammhirn, dem limbischem System und spezifischen Frontalhirnregionen aufgedeckt werden, die sich je nach klinischer Erscheinungsform der Angsterkrankungen unterscheiden (Engel et al. 2009). Nach einer vereinfachten biologischen Modellvorstellung entstehen Angsterkrankungen bei der Einordnung sensorischer Reize infolge des dysfunktionalen Zusammenspiels eines Netzwerks aus Amygdala (emotionale Bewertung), Hippocampus (Gedächtnis- bzw. Erfahrungsabgleich) und PFC (Informationsintegration, Handlungsentscheidungen sowie dysfunktionale Kognitionen). Direkt über frontale Projektionen zum Hypothalamus oder indirekt über eine verminderte präfrontale Hemmung der Amygdala, die weitere vegetative Funktionszentren aktiviert (z. B. den Locus coeruleus), können dann vegetative Angstreaktionen erfolgen (Kapfhammer 2011). Nach Engel et al. (2009) können hierbei Panikstörungen und spezifische Phobien, denen eine relative Unterfunktion präfrontaler Areale obliegt und infolge eine verminderte frontale Amygdala-Hemmung zu starken Angstsymptomen führt, funktionell von generalisierten und sozialen Angststörungen unterschieden werden, die infolge einer starken frontalen Aktivierung wiederum eher mit Symptomen einhergehen wie Grübeltendenzen und Sorgenbildung. Trägern der kurzen

Allelvariante für 5-HTTLPR, die eine verstärkte Amygdala-vermittelte Furchtreaktionen auf angstauslösende Reize zeigen, konnte in diesem Zusammenhang sogar eine Entkopplung des amygdalaren Regelkreises von den Steuereinflüssen des PFC nachgewiesen werden (Pezawas et al. 2005).

Des Weiteren scheinen auch affektive Störungen und Angsterkrankungen mit Alterationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HHN-)Achse einherzugehen. Als Zeichen eines chronisch erhöhten, vegetativen Stresszustands können erhöhte Spiegel an CRH gemessen werden, das wiederum die Freisetzung des Glukokortikoids *Cortisol* und anderer Stresshormone vermittelt. CRH und Cortisol werden wiederum depressiogene und angstverstärkende Effekte zugeschrieben (Berger et al. 2011, Kapfhammer 2011).

1.3.5 Strukturelle Bildgebung

1.3.5.1 Affektive Störungen

Wie Campbell und MacQueen (2006) in einem Review zu hirnmorphologischen Veränderungen bei affektiven Störungen aufzeigen, ist, bemessen an der Zahl der Veröffentlichungen zum diesem Thema, die Studiendatenlage für einige Regionen verhältnismäßig klein (Frontallappen und Striatum) oder zum Teil widersprüchlich (Amygdala). Angenommen wird, wie die Autoren zur Inkonsistenz der Studiendatenlage anführen, dass multiple Faktoren wie das Alter der Betroffenen, der Zeitpunkt ihres individuellen Krankheitsbeginns, der Erkrankungsverlauf oder ihre jeweilige Pharmakotherapie auf die Hirnmorphologie Einfluss nehmen. Eine neuere MRT-basierte Querschnittsstudie der strukturellen Bildgebung zeigte hierzu beispielsweise, dass Depressive, die bereits vor dem 18. Lebensjahr erkrankt waren, signifikant geringere Volumina des präfrontalen Kortex aufwiesen als jene mit späterem Erkrankungsalter (van Tol et al. 2010).

Bilddiagnostisch als am umfangreichsten untersucht gelten bei Patienten mit affektiven Störungen der Hippocampus und die Amygdala. Videbech und Ravnkilde (2004) zeigten hierzu in einer Metaanalyse von 12 MRT-basierten Studien der strukturellen Bildgebung des Hippocampus bei unipolar Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine über die Studienergebnisse gemittelte hippocampale Volumenreduktion von 8 % auf der linken und 10 % auf der rechten Hirnhälfte. Ferner konnte eine signifikante negative Korrelation der Zahl an depressiven Episoden mit der Volumenreduktion des rechten, nicht aber linken Hippocampus gezeigt werden.

Die bilaterale Hippocampusreduktion bei Depressiven konnte auch in einer weiteren

umfangreichen Metaanalyse von Campbell et al. (2004) als signifikant ermittelt werden, wohingegen die Studiendatenlage inkonsistenter Ergebnisse für die Bemessung der Volumina der Amygdala so groß war, dass im Mittel keine signifikanten Volumenänderungen bei Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden konnten.

Ein dritte Metaanalyse von Koolschijn et al. (2009), die 64 MRT-Studien einschloss, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Hippocampusformation bei Depressiven im Mittel signifikante Volumendefizite zeigt, vielmehr aber noch Frontalhirnregionen betroffen sind. So konnten im Mittel die ausgeprägtesten Volumendefizite für das anteriore Cingulum sowie den orbitofrontalen und präfrontalen Kortex verzeichnet werden, aber auch für eine subkortikale Region, so das Striatum (Nucleus caudatus und Putamen).

Van Tol et al. (2010) konnten anhand ihrer Querschnittsstudie, die auch Patienten mit Angsterkrankungen umfasste, sogar zeigen, dass Volumendefizite des anterioren Cingulums sowohl bei unipolarer Depression als auch Angsterkrankungen offensichtlich charakteristisch und – entgegen der Annahme von Campbell und MacQueen (2006) – unabhängig von Krankheitsschwere, Geschlecht und Medikation sind.

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie konnten Grieve et al. (2013) schließlich die bisher ausgeprägtesten hirnmorphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer unipolaren Depression (N = 102) zeigen, wonach diese Volumendefizite ebenfalls für das anteriore Cingulum und den frontalen Kortex aufwiesen, Verluste an grauer Substanz des temporalen, parietalen und occipitalen Kortex sowie Volumendefizite des subkortikalen Graus (Basalganglien und Cerebellum). Volumendefizite limbischer Regionen konnten nicht verzeichnet werden. Keine signifikanten Volumendifferenzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen konnten auch Koolschijn et al. (2009) finden für das totale Hirnvolumen oder die Temporallappen, weder für die äußeren und inneren Liquorräume noch den Thalamus und auch hier nicht für die Amygdala depressiver Patienten. Eine höchst aktuelle Studie von Qiu et al. (2014) konnte bei behandlungsnaiven depressiven Patienten, die unmittelbar nach Erstmanifestation einer unipolaren Depression eine strukturelle Bildgebung (MRT) erhielten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nicht zuletzt sogar regionale Volumenzunahmen verzeichnen, insbesondere frontokortikal.

Neben Hirnregionen für die Verhaltenskontrolle scheinen bei der unipolaren Depression also insgesamt vor allem Areale betroffen, die funktionell für die Emotionsverarbeitung und Stressregulation verantwortlich gemacht werden. Die hierbei als zentrales Organ geltende Amygdala lässt sich in morphologischen Untersuchungen allerdings aus technischen Gründen nur schwer vom umliegenden Gewebe abgrenzen, wie verschiedene Autoren anführen, so

dass eine richtungsweisende Aussage über strukturelle Veränderungen derselben bei Depressiven noch aussteht (Videbech und Ravnkilde 2004, Campell und MacQueen 2006).

1.3.5.2 Angsterkrankungen

Im Vergleich zu affektiven Störungen ist die Zahl an Veröffentlichungen zu hirnstrukturellen Veränderungen bei Angsterkrankungen geringer und vornehmlich auf die der Panikstörung fokussiert, wie Damsa et al. (2009) in einer systematischen Literatursuche zu dieser Thematik für den Zeitraum 1978 - 2008 aufzeigen.

Signifikante Verluste an grauer Substanz konnten mittels struktureller Bildgebung bei Patienten mit einer Panikstörung für den orbitofrontalen Kortex (Atmaca et al. 2012, Na et al. 2013) und weitere Bereiche des Frontallappens, aber auch des Temporal- (Yoo et al. 2005, van Tol et al. 2010) und Parietallappens (Praecuneus) sowie der Basalganglien (Putamen) dargestellt werden (Yoo et al. 2005).

Volumenminderungen der Temporallappen konnten in anderen Studien ebenfalls nachgewiesen werden (Fontaine et al. 1990, Ontiveros et al. 1989, Vythilingham et al. 2000) sowie von Uchida et al. (2003), die bei Patienten mit einer Panikstörung aber auch einen Trend zu kleineren Volumina der Amygdala und des Hippocampus aufzeigen konnten. Massana et al. (2003) wiesen bei solchen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sogar signifikant kleinere Amygdalavolumen nach.

Für das anteriore Cingulum konnte bei Patienten mit einer Panikstörung (Uchida et al. 2008) als auch anderen Angsterkrankungen (van Tol et al. 2010) im Vergleich zu gesunden Kontrollen relative Defizite der grauen Substanz dargestellt werden, hingegen aber auch relative Volumenzunahmen der grauen Substanz der Insula, des Gyrus temporalis superior, des Mittelhirns und der Pons (Uchida et al. 2008). Diese also ebenfalls inkonsistente Studiendatenlage fordert weitere Untersuchungen ein, weist aber gleichfalls auf die Ergebnisse von zahlreichen Studien der funktionellen Bildgebung, die – dem Review von Damsa et al. (2009) entsprechend – bei Angsterkrankungen insgesamt erhöhte Aktivierungen der Amygdala, des anterioren Cingulums und der Insula und der damit verbundenen neuronalen Netzwerke aufzeigen und somit wiederum relative Volumenzunahmen in diesen Gebieten erklären könnten.

1.4 Bildmorphologie und Neurobiologie bei Koinzidenz der Alkoholabhängigkeit mit affektiven Störungen und Angsterkrankungen

Eine systematische Literatursuche über die Online-Datenbank *PubMed* zu den Schlagworten *mood, depression, anxiety, panic, phobia* und *comorbidity* in Verbindung mit *alcohol* bzw. *substance abuse* lieferte lediglich eine Studie zur strukturellen Bildgebung bei Koinzidenz von Alkoholabhängigkeit mit affektiven Störungen bzw. Angsterkrankungen.

Verglichen wurden in dieser MRT-basierten Studie von Sameti et al. (2011) subkortikale Hirnregionen von im Mittel 6,3 Jahre abstinenten Alkoholabhängigen mit und ohne psychiatrische Komorbiditäten (affektive Störungen und Angsterkrankungen, aber auch Verhaltens- und emotionale Störungen [F90 - 98 nach ICD-10]) mit gesunden Kontrollpersonen: Seitenventrikel, Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Hippocampus, Amygdala und NAc. Volumendefizite, wie sie für aktive oder unmittelbar entgiftete Alkoholabhängige in ausgeprägtem Maße beschrieben sind (siehe Abschnitt 1.2.8), konnten Sameti und Kollegen für Abstinente – entsprechend der Erwartung einer Rückbildung unter Abstinenzbedingungen – in geringerem Maße zeigen. Allerdings waren diese Volumendefizite lediglich signifikant unter jenen Abstinenten, die psychiatrische Komorbiditäten aufwiesen (24 Frauen, 28 Männern), nicht aber unter jenen ohne Komorbiditäten (23 Frauen, 25 Männer).

Trotz der zum Teil fehlenden oder inkonsistenten Studiendatenlage zu den Bildgebungsbefunden bei Alkoholabhängigkeit sowie affektiven Störungen und Angsterkrankungen lassen sich einige strukturell-hirnmorphologische Gemeinsamkeiten zusammenfassen (siehe Abschnitte 1.2.8, 1.3.5.1 und 1.3.5.2):

1) Volumendefizite in frontalen, temporalen und parietalen Hirnbereichen, insbesondere in frontokortikalen Arealen;
2) Volumendefizite des anterioren Cingulums;
3) Volumenalterationen in weiteren limbischen Regionen, insbesondere in der Amygdala.

Die Zusammenschau *funktioneller* Bildgebungsbefunde liefert ferner auch neurobiologische und neuroendokrinologische Gemeinsamkeiten: 1) Alterationen glutamaterger und GABAerger Bahnen; 2) mesokortikolimbische Alterationen, insbesondere von dopaminergen und noradrenergen Bahnen mit Herabsetzung der Aktivität des PFC und anterioren Cingulums und Alterationen der Aktivität der Amygdala; 3) Alterationen der HHN-Achse, insbesondere eine Erhöhung der CRH-Ausschüttung (Brady und Sinha 2005). 4) Auch eine verminderte sero-

tonerge Neurotransmission wird sowohl mit einer erhöhten Vulnerabilität für depressive und Angstsymptome in Verbindung gebracht (Schosser et al. 2006, Pezawas et al. 2005) als auch mit einer erhöhten Alkoholtoleranz (Heinz et al. 2012).

1.5 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der signifikanten Häufung von depressiven Störungen und Angsterkrankungen bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit war es Ziel dieser Arbeit, die Hirnmorphologie einer solchen Gruppe von komorbiden Alkoholabhängigen zu vergleichen mit einer Gruppe von Alkoholabhängigen ohne zusätzliche Komorbiditäten.

Die systematische Literatursuche zu dieser Fragestellung lieferte nur eine Studie der strukturellen Bildgebung, nach der abstinente Alkoholabhängige mit psychiatrischen Komorbiditäten, wie affektive Störungen und Angsterkrankungen, nicht aber jene ohne Komorbiditäten, subkortikale Volumendefizite aufwiesen (Sameti et al. 2011).

Demnach lautete die *erste* zu überprüfende Hypothese dieser Arbeit, dass Alkoholabhängige bei Vorherrschen von Komorbiditäten des beschriebenen Erkrankungsspektrums stärkere Hirnatrophien zeigen müssen als Alkoholabhängige ohne solche Komorbiditäten. Und diese seien zu erwarten in Bereichen des gesamten zerebralen Kortex mit Betonung frontokortikaler Regionen sowie auch subkortikal, hier insbesondere im limbischen System.

In dieser Arbeit wurde des Weiteren überprüft, ob innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen des Patientenkollektivs signifikante Unterschiede bei den Abhängigkeitsschweremerkmalen (Konsumdauer und -menge, Zahl an qualifizierten Entgiftungsbehandlungen), bei der Alters- und Geschlechterverteilung und den etablierten biochemischen Parametern für den Alkoholgebrauch bestehen.

Die *zweite* Hypothese dieser Arbeit nahm an, dass Alkoholabhängige mit bestehenden Komorbiditäten insgesamt einen schwereren Verlauf der Abhängigkeitserkrankung zeigen müssen (Schuckit et al. 2006), sich sowohl anhand einer längeren Abhängigkeitsdauer, höheren mittleren Konsummenge als auch höheren Zahl an Entgiftungsbehandlungen abbildend.

Als *dritte* Hypothese wurde angenommen, dass Frauen in der Gruppe der komorbiden Alkoholiker, gemäß bereits bestehenden Studienergebnissen (Regier et al. 1990, Mann et al. 2005), signifikant häufiger vertreten sein und insgesamt auch einen schwereren Verlauf der Abhängigkeitserkrankung zeigen müssen (Schneider et al. 2001).

Da negative Korrelationen zwischen der Höhe von Alkohol-Ususmarkern und der Aus-

prägung hirnstruktureller Substanzverluste nachgewiesen werden konnten (Chen et al. 2012), nahm eine *vierte* Hypothese an, dass sich der schwerere Verlauf der Abhängigkeitserkrankung bei komorbiden Alkoholikern auch abbildet in einem signifikanten Gruppenunterschied bei der Höhe der etablierten biochemischen Parameter GGT, MCV, MCH und CDT bzw. ausgeprägtere negative Korrelationen zwischen diesen und hirnstrukturellen Substanzverlusten vorherrschen müssen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Retrospektiv eingeschlossen wurden Patienten der Diagnose F10.2 nach ICD-10, die im Betrachtungszeitraum vom 01. Januar 2008 bis zum 31. Dezember 2012 in der psychiatrischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen eine qualifizierte stationäre Alkohol-Entgiftungsbehandlung durchgeführt haben und in dessen Rahmen eine MRT des Schädels der Feldstärke 3 Tesla erhielten.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein einer vorbekannten Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie oder anderer hirnorganischer Veränderungen, sofern sie sich nicht ausschließlich auf äthyltoxische Effekte zurückführen ließen, das Vorhandensein einer Epilepsie oder schizophrener Störungen (ICD-10: F20 - F29) sowie das Vorliegen des Gebrauchs psychotroper Substanzen nach ICD-10, ausgenommen F17.2 (Nikotin). Ein letztes Ausschlusskriterium waren Abweichungen der 3-Tesla-Bilddatensätze von den für morphometrische Verfahren und eine grundsätzliche Vergleichbarkeit dieser Bilddatensätze erforderlichen Scan-Parametern (siehe Abschnitt 2.2.2).

Die Gesamtzahl der Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, die im Betrachtungszeitraum einer Entgiftungsbehandlung unterzogen wurden, betrug 514, wobei zu 256 Patienten keine MRT-Bilddatensätze vorlagen und zu 59 Patienten lediglich 1,5-Tesla-Bilddatensätze. Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte ein Kollektiv von insgesamt 77 Patienten identifiziert werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Qualifizierte stationäre Entgiftungsbehandlungen

Gesamtzahl der Patienten (01.01.2008 - 31.12.2012)	514
Patienten (Pat.) ohne MRT	256
Pat. mit 1,5-Tesla-MRT	59
Pat. mit 3-Tesla-MRT	199
– Pat. mit abweichenden Scan-Parametern	74
– Pat. mit hirnorganischen Störungen, Epilepsie, schizophrenen Störungen und/oder dem Gebrauch psychotroper Substanzen	48
Patientenkollektiv nach Anwendung von Ein- und Ausschluss-kriterien	77

2.1.2 Vergleichsgruppenkriterien

Die Aufteilung des Patientenkollektivs erfolgte in zwei Vergleichsgruppen aufgrund des Vorliegens bzw. Fehlens folgender komorbider Störungen, die nach ICD-10-Kriterien unter den jeweiligen Abschnitten *Affektive Störungen* (F30 - F39) bzw. *Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen* (F40 - F49) wie folgt aufgeführt sind (Dilling et al. 2014):

1) F30 - F39 (Affektive Störungen)

– F31 (Bipolar affektive Störung)

  – F31.3 (Gegenwärtig [Ggw.] leichte oder mittelgradige depressive Episode)

  – F31.4 (Ggw. schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome)

  – F31.5 (Ggw. schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen)

– F32 (Depressive Episode)

  – F32.0 (Leichte depressive Episode)

  – F32.1 (Mittelgradige depressive Episode)

  – F32.2 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome)

  – F32.3 (Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen)

  – F32.8 (Sonstige depressive Episoden)

  – F32.9 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet)

– F33 (Rezidivierende depressive Störung)

  – F33.0 (Ggw. leichte Episode)

  – F33.1 (Ggw. mittelgradige Episode)

  – F33.2 (Ggw. schwere Episode ohne psychotische Symptome)

  – F33.3 (Ggw. schwere Episode mit psychotischen Symptomen)

  – F33.4 (Gegenwärtig remittiert)

  – F33.8 (Sonstige rezidivierende depressive Störungen)

  – F33.9 (Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet)

2) F40 - F48 (Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen)

– F40 (Phobische Störungen)

  – F40.0 (Agoraphobie)

  – F40.00 (Ohne Angabe einer Panikstörung)

  – F40.01 (Mit Panikstörung)

  – F40.1 (Soziale Phobien)

  – F40.2 (Spezifische [isolierte] Phobien)

  – F40.8 (Sonstige phobische Störungen)

– F40.9 (Phobische Störung, nicht näher bezeichnet)

– F41 (Andere Angststörungen)

– F41.0 (Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst])

– F41.1 (Generalisierte Angststörung);

– F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt)

– F41.3 (Andere gemischte Angststörungen)

– F41.8 (Sonstige spezifische Angststörungen)

– F41.9 (Angststörung, nicht näher bezeichnet)

– F43 (Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen)

– F43.2 (Anpassungsstörungen)

2.2 MRT-Bilddatensätze

Alle MRT-Bilddatensätze des Kollektivs waren mittels desselben Magnetresonanztomografen der Feldstärke 3 Tesla am Standort der Universitätsmedizin Göttingen generiert worden (*Siemens MAGNETOM Trio,* Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie). Zu Grunde lagen folgende Scan-Parameter:

– Pulswiederholzeit (*repetition time,* TR):	2000 oder 2300 ms
– Echozeit (e*cho time,* TE):	2.98 ms
– Sichtfeld (*field of view,* FOV):	256 mm
– Flipwinkel (*flip angle,* FA):	9°
– Schichtdicke:	1,1 mm
– Schichtenzahl:	160

Alle MRT-Bilddatensätze wurden hinsichtlich technischer Artefakte oder sichtbarer struktureller Abnormalitäten überprüft und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.1.1). Zur morphometrischen Auswertung wurde schließlich die T1-gewichtete Sequenz *MP-RAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo)* eines jeden MRT-Bilddatensatzes herangezogen, die einen optimalen Bildkontrast zwischen grauer und weißer Substanz sowie dem Liquor cerebrospinalis liefert (Mugler III und Brookeman 1991).

2.3 Methodisches Vorgehen

2.3.1 Datenerhebung mittels Aktensichtung

Alle Retrospektivdaten wurden, ausgenommen der elektronisch vorliegenden MRT-Bilddatensätze, anhand einer systematischen Sichtung der einzelnen Patientenakten des Kollektivs erhoben. Hatten sich Patienten innerhalb des Betrachtungszeitraums (2008 - 2012) wiederholt einer Alkohol-Entgiftungsbehandlung unterzogen, wurde jeweils die aktuellste, bei der eine MRT-Aufnahme erfolgt war, zur Datenerhebung ausgewählt.
Folgende untersuchungsrelevante Daten umfasste die Erhebung:

– Geschlecht
– Lebensalter zum Zeitpunkt des Aufnahmetages
– Länge der Abhängigkeit in Jahren
– durchschnittliche Alkoholkonsummenge in g Ethanol pro Tag innerhalb der letzten 3 Monaten vor dem Aufnahmetag
– Anzahl der insgesamt erfolgten qualifizierten Entgiftungsbehandlungen
– Heranziehung der ersten, nach Aufnahme erfolgten laborchemischen Untersuchung für folgende Parameter: GGT, MCV, MCH und CDT
– Erhebung von relevanten komorbiden Störungen gemäß ICD-10-Kriterien wie unter Abschnitt 2.1.2 aufgeführt
– Erhebung von verabreichten antidepressiven Wirkstoffen in den zurückliegenden 12 Monaten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Die Errechnung der konsumierten Alkoholmenge pro Tag in g reinen Ethanols erfolgte anhand der folgenden Formel (spezifisches Gewicht von Ethanol: 0,8 g/cm^3):

Menge in ml x (Volumen-%/100) x 0,8 = g reines Ethanol

2.3.2 Softwaregestützte Auswertung der MRT-Bilddatensätze

Zur Erhebung strukturell-hirnmorphologischer Gruppenunterschiede erfolgte die Anwendung des etablierten Softwarepakets *FreeSurfer, Version 5.1.0*. Entwickler-Homepage von *FreeSurfer*: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06.2014).
Details der komplexen Quantifizierungsalgorithmen *FreeSurfers* werden in ausführlicher Darstellung behandelt bei Dale et al. (1999), Fischl et al. (1999) und Fischl und Dale (2000) für die Algorithmen der SBM sowie bei Fischl et al. (2002) für die der subkortikalen

Morphometrie. Zu den Grundlagen morphometrischer Verfahren siehe auch Abschnitt 1.2.7.2 dieser Arbeit.

Nach Einlesung der MP-RAGE-Sequenzen erfolgte die Analyse jedes einzelnen Bilddatensatzes automatisiert über mehrere Arbeitsschritte zur Bestimmung von Kortexdicke (Fischl und Dale 2000) und subkortikalen Volumina (Fischl et al. 2002) für folgende ROIs: Kleinhirnrinde, weiße Substanz des Kleinhirns, Nuclei caudati, Putamina und Hippocampi.

Die wesentlichen Arbeitsschritte *FreeSurfers* lassen sich exemplarisch für einen Bilddatensatz wie folgt zusammenfassen:

– Stereotaktischer Angleich an das neuroanatomische Koordinatensystem von Talairach und Tournoux (1988) mittels affiner Transformationen *(lineare, räumliche Normalisierung)*

– Minimierung von artifiziellen Bildintensitätsunterschieden *(Inhomogenitätskorrektur)*, die im Rahmen der Bilderzeugung verursacht wurden (*Bias-Feld* u.a. Artefakte)

– Identifizierung und Entfernung des Schädelknochens und anderer extrazerebraler Strukturen (Dale et al. 1999)

– voxelweise *Segmentierung* zunächst der subkortikalen Volumina (Fischl et al. 2002) und dann der weißen Substanz (Dale et al. 1999)

– Trennung der Hemisphären und Entfernung von Kleinhirn und Hirnstamm

– Berechnung einer *inneren* Oberfläche entlang der Grenze (bzw. des Signalintensitätsgradienten) von weißer zu grauer Substanz (Dale et al. 1999)

– Aufdehnung einer inneren Oberflächenrepräsentation durch Deformationsprozeduren bis zur Angleichung entlag des Signalintensitätsgradienten von grauer Substanz (Pia mater) zum Liquor cerebrospinalis als *piale* Oberfläche

– Umrechnung beider Oberflächen jeweils in eine virtuelle Gitterstruktur aus Dreiecksflächen *(tesselation),* die nun nicht mehr voxel- sondern vertexweise, d.h. Für jede Winkelspitze (Vertex-Koordinatensystem), definiert sind (Dale et al. 1999)

– *Aufblähung (inflation)* der pialen Oberfläche bis zur Entfaltung der Gyri und Sulci *(flattening)* (Fischl et al 1999)

– Auftragung einer anatomischen Oberflächentopografie mittels atlasbasierter Daten (Desikan et al. 2006). Definiert durch Vertex-Koordinaten wurden für jede Hemisphäre 34 ROIs (siehe Abbildung 2)

– vertexweise Errechnung der Kortexdicke jeweils als Distanzmaß zwischen beiden Oberflächen (Fischl und Dale 2000)

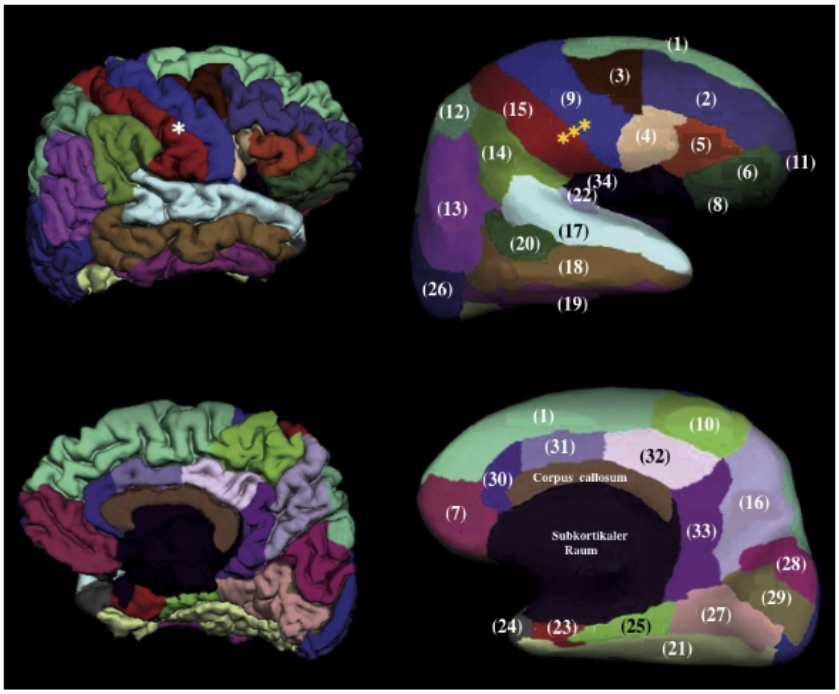
– *Glättung (smoothing)* des Bilddatensatzes (Dale et al. 1999) als Voraussetzung für die

Anwendung in der statistischen Gruppenanalyse unter parametrischen Testbedingungen (siehe Abschnitt 2.2.4).

Dem *Desikan-Atlas* entsprechende ROIs, 34 für jede Hemisphäre (Desikan et al 2006):

– Gyrus (G.) frontalis superior (1)
– G. frontalis medius, kaudaler (2) und rostraler Teil (3)
– G. frontalis inferior: Pars opercularis (4), Pars triangularis (5) und Pars orbitalis (6)
– Cortex orbitofrontalis, medialer (7) und lateraler Teil (8)
– G. praecentralis (9)
– Lobus paracentralis (10)
– Frontalpol (11)
– G. parietalis superior (12) et inferior (13)
– G. supramarginalis (14)
– G. postcentralis (15)
– Precuneus (16)
– G. temporalis superior (17), medius (18) et inferior (19)
– Sulcus temporalis superior (20)
– Gyrus fusiformis (21)
– Gyri temporales transversi (22)
– Area entorhinalis (23)
– Temporalpol (24)
– G. parahippocampalis (25)
– G. occipitalis lateralis (26)
– Gyrus lingualis (27)
– Cuneus (28)
– Sulcus calcarinus (29)
– Cingulum, rostraler (30), kaudaler (31), posteriorer Teil (32) und Isthmus (33)
– Insula (34)

Abbildung 2: Grafische Darstellung der *Regions-of-Interest*



Erläuterungen: Rechte Hemisphäre von lateral mit Gyri und Sulci (oben links) und nach Inflation (oben rechts); entsprechende Ansichten der rechten Hemisphäre von medial (untere Bildhälfte); Nummerierungen der ROIs entsprechend Abschnitt 2.2.2.
Bild (modifiziert), Quelle: *QDEC/FreeSurfer* (Freeware), Download: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06.2014).

2.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte computergestützt mittels des Programms *IBM SPSS Statistics (Version 20.0 für Windows)* sowie durch das im Softwarepaket *FreeSurfer (Version 5.1.0 für Windows)* enthaltene Programm *QDEC* für statistische Gruppenvergleiche von morphometrischen Daten.
Die grafische Darstellung univariater Daten erfolgte durch Balkendiagramme mittels der Software *Apache Open Office (Version 4.1.1 für OSX)*, die der morphometrischen Gruppenvergleiche mittels der in *QDEC* enthaltenen grafischen Visualisierungsalgorithmen (siehe Abbildungen 9 - 11).

2.2.4.1 Daten der Aktensichtung

Die deskriptive Datenanalyse mit *SPSS* umfasste die Prüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung in der Grundgesamtheit (Patientenkollektiv) mittels *Kolmogorov-Smirnov-*

Test, die Berechnung von Medianen und die Erhebung von minimalen und maximalen Werten als Streuungsmaße (Spannweite [*range,* R]) sowohl für die Grundgesamtheit als auch beide Vergleichsgruppen. Definierter Schwellenwert für das Vorliegen einer Normalverteilung beim *Kolmogorov-Smirnov-Test:* $p > 0,05$.

Gruppenvergleichsanalysen mit *SPSS*, zur Testung auf signifikante Gruppendifferenzen (unverbundene Stichproben), erfolgten mittels *Mann-Whitney-U-Test* für univariate metrische Variablen und mittels *Exakter Fisher-Test* für univariate kategoriale Variablen. Das Signifikanzniveau beider Teste lag bei $p \leq 0,05$.

Die Testung von Zusammenhängen bivariater Variablen (unverbundene Stichproben) erfolgte unter Errechnung des Rangkorrelationskoeffizienten *(r)* nach *Spearman (Spearman´s Rho)*; als Bewertungsgrundlage galten: $0,0 \leq r \leq 0,2$: kein bis geringer Zusammenhang (Zhg.); $0,2 < r \leq 0,5$: schwacher bis mäßiger Zhg.; $0,5 < r \leq 0,8$: deutlicher Zhg; $0,8 < r \leq 1,0$: hoher bis perfekter Zhg.

2.2.4.2 Morphometrische Daten

Der statistische Gruppenvergleich der zuvor vertexweise erhobenen Kortexdickemaße (siehe Abschnitt 2.3.2) erfolgte automatisiert innerhalb *FreeSurfers,* wobei signifikante Gruppendifferenzen – unter Einbeziehung der Kovariablen *Alter* und *intrakranielles Volumen* – als sogenannte *Cluster* ausgegeben wurden. Ein Cluster entsprach dabei einer lokalen Gruppierung von signifikanten Kortexdicken, die weniger als 10 mm *(Smoothing-Faktor)* auseinander lagen.

Infolge der nicht normalverteilten Grundgesamtheit wurden die Gruppenvergleichsanalysen der morphometrischen Daten zur Testung auf signifikante Gruppendifferenzen für die subkortikalen Volumina (unverbundene Stichproben) mittels *SPSS* unter Anwendung nichtparametrischer Tests durchgeführt, wobei wiederum der *Mann-Whitney-U-Test* für univariate metrische Variablen zur Anwendung kam und zur Errechnung von Rangkorrelationskoeffizienten für bivariate Variablen *Spearman´s Rho* (Bewertungsgrundlage der Rangkorrelationskoeffizienten siehe Abschnitt 2.2.4.1). Multivariate Varianzanalysen *(MANOVA)* erfolgten mittels *Pillai-Spur (Pillai´s trace).*

Das Signifikanzniveau für Gruppenunterschiede – sowohl innerhalb *FreeSurfers* als auch mittels *SPSS* – lag bei $p \leq 0,05$ und war bei allen statistischen Testungen nach den Verfahren *False Discovery Rate (FDR)* oder *Sidak* korrigiert für multiple Vergleiche.

Zur Visualisierung signifikanter Gruppendifferenzen für die Kortexdicke wurde die Gruppenvergleichsanalyse unter parametrischen Testbedingungen mittels *QDEC* wiederholt,

das auf jeden Bilddatensatz ein *Allgemeines Lineares Modell (General Linear Model, GLM)* – einer multiplen Regression entsprechend – anwendete, vertexweise Gruppenunterschiede ermittelte und dann alle Bilddatensätze auf dieselbe Zieloberfläche projizierte. Die so erzeugte Kortexoberflächentopografie zeigt unter farblicher Absetzung die lokalen statistisch signifikanten Kortexdickeunterschiede der Vergleichsgruppen (Cluster). Sie können durch die vorprogrammierten ROIs nach Desikan et al. (2006) anatomisch beschrieben werden (siehe Abbildungen 9 - 11).

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1 Zusammensetzung der Vergleichsgruppen

Von insgesamt 77 Patienten bestand bei 42 (54,6 %) ausschließlich die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit (Abkürzung dieser Vergleichsgruppe: Gruppe E[thanol]).
35 Patienten litten zusätzlich zumindest an einer der relevanten Komorbiditäten, siehe Abschnitte 1.3.1 und 2.1.2 (Abkürzung dieser Vergleichsgruppe: Gruppe E+).
29 Patienten der Gruppe E+ hatten eine depressive Störung (82,9 %) und 6 eine Anpassungsstörung (17,1 %). 14,3 % der Patienten litten an einer Angsterkrankung, hiervon 3 an einer phobischen Störung und 2 an einer Panikstörung. Alle Patienten mit einer Angsterkrankung litten auch an einer depressiven Störung. Tabelle 2 liefert zu den Komorbiditäten einen Gesamtüberblick, einschließlich der für diese Studie nicht relevanten Diagnosen (eingeklammert).

Tabelle 2: Komorbiditäten der Gruppe E+

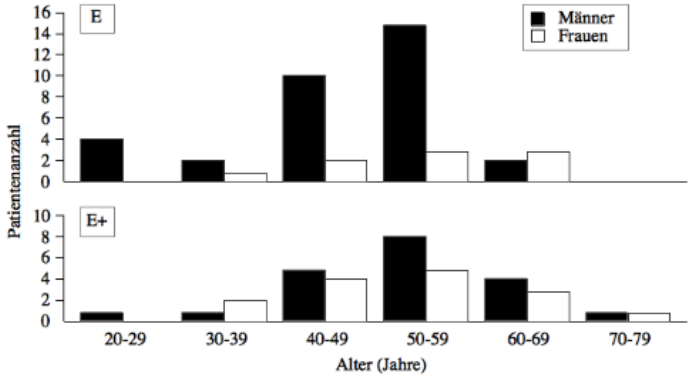
ICD-10	Patientenzahl
F32	9
F33	20
F40	3
F41	2
(F43.0/F43.1)	5
F43.2	6
(F45)	2
(F50)	2
(F60)	8

3.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 24 Frauen und 53 Männern zusammen. Das Geschlechterverhältnis lag in beiden Gruppen auf Seiten der Männer: 33 zu 9 für Gruppe E, 20 zu 15 für Gruppe E+. Der Gruppenvergleich ergab keinen signifikanten Unterschied bei den Geschlechterverhältnissen *(Exakter Fisher-Test: $p = 0,052$).*

Abbildung 3 zeigt, tabellarisch in Gruppen E und E+ aufgesplittet, eine linksschiefe Altersverteilung innerhalb des Kollektivs *(Kolmogorov-Smirnov-Test: p = 0,02)*.
Gruppenübergreifend lag das mediane Alter bei 52 Jahren. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 73 (Spannweite [*range,* R] 24 - 73). In Gruppe E lag das mediane Alter bei 51,5 Jahren (R 24 - 69) und in Gruppe E+ bei 52 Jahren (R 24 - 73); ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht festgestellt werden *(U = 617,0; p = 0,229)*.

Abbildung 3: Altersverteilung innerhalb des Kollektivs



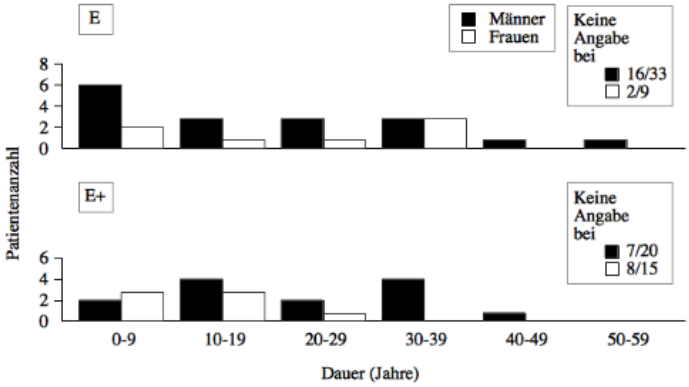
3.2 Alkoholspezifische Krankheitsmerkmale

3.2.1 Dauer der Alkoholabhängigkeit

13 von 77 Patienten gaben an, seit einem Zeitraum von bis zu 9 Jahren alkoholabhängig zu sein. 11 Patienten nannten eine Abhängigkeitsdauer von 10 - 19 Jahren, 7 eine Dauer von 20 - 29 Jahren und 10 eine von 30 - 39 Jahren. 3 Patienten nannten eine Abhängigkeitsdauer von über 40, wobei der längste Zeitraum mit 50 Jahren angegeben wurde. Bei 33 Patienten lieferten die Unterlagen keine Informationen zur Dauer der Abhängigkeit.
Gruppenübergreifend lag die mediane Abhängigkeitsdauer bei 17,5 Jahren (R 1 - 50), in Gruppe E bei 15,5 Jahren (R 1 - 50) und in Gruppe E+ bei 17,5 Jahren (R 2 - 41). Frauen zeigten in Gruppe E eine mediane Abhängigkeitsdauer von 20 Jahren (R 8 - 30), Männer eine von 11 Jahren (R 1 - 50). In Gruppe E+ zeigten die Frauen eine mediane Abhängigkeitsdauer von 10 Jahren (R 2 - 28) und die Männer von 20 Jahren (R 3 -41). Unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied *(Exakter Fisher-Test: p = 0,021)*.
Geschlechtsunabhängig stellte sich bei der Dauer der Alkoholabhängigkeit weder ein signifikanter Gruppenunterschied dar *(U = 238,5; p = 0,977)* noch ergaben sich signifikante

Korrelationen *(Spearman´s Rho)* der Abhängigkeitsdauern mit den Ususmarkern *GGT (r = -0,061;p = 0,699; N = 43)*, *MCV (r = -0,053; p = 0,732; N = 44)* oder *MCH (r = 0,051; p = 0,745; N = 44)*.

Abbildung 4: Dauer der Alkoholabhängigkeit



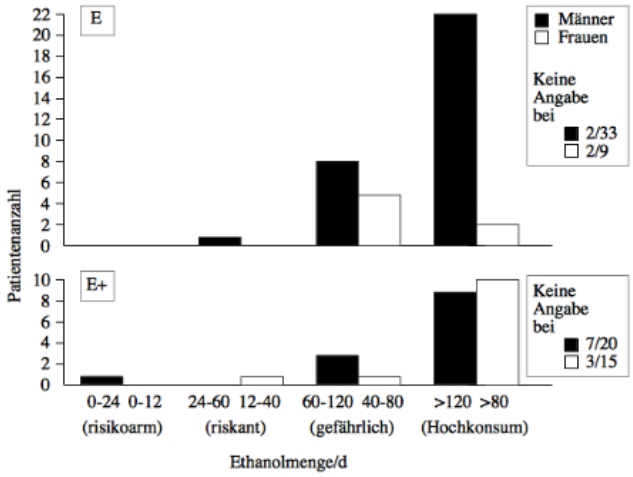
3.2.2 Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge

Als tägliche Alkoholkonsummenge galt die in g reines Ethanol umgerechnete durchschnittliche Alkoholtagesmenge, die der Patient innerhalb von 3 Monaten vor seiner stationären Aufnahme konsumierte. Bei 14 von 77 Patienten lieferten die Unterlagen dazu keine Informationen. Abbildung 5 (Seite 42) zeigt die für Frauen und Männer unterschiedlichen Mengen-Risiko-Bewertungen (Pabst et al. 2010). Nur 3 Patienten des Kollektivs gaben Konsummengen unterhalb des gefährlichen Bereichs von weniger als 40 bzw. 60 g pro Tag an. 17 Patienten konsumierten maximal 80 bzw. 120 g und 43 Patienten (55,8 %) nahmen mehr als 80 bzw. 120 g Ethanol zu sich.

Gruppenübergreifend lag der Median der täglichen Konsummenge insgesamt bei 152 g (R 18 - 429), in Gruppe E bei 127 g (R 42 - 429) und in Gruppe E+ bei 156 g (R 18 - 336). Frauen zeigten in Gruppe E den Median der täglichen Konsummenge von 77 g (R 42 - 115), Männer den von 139 g (R 51 - 429). In Gruppe E+ zeigten die Frauen den Median der täglichen Konsummenge von 158 g (R 29 - 336) und die Männer von 154 g (R 18 - 304). Unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung ergab sich ein hoch signifikanter Gruppenunterschied *(Exakter Fisher-Test: p = 0,0007)*.

Geschlechtsunabhängig stellte sich bei der täglichen Konsummenge weder einer signifikanter Gruppenunterschied dar (*U = 362,0; p = 0,113*) noch signifikante Korrelationen *(Spearman´s Rho)* der täglichen Konsummenge mit den Ususmarkern *GGT (r = -0,036; p = 0,779; N = 62)*, *MCV (r = -0,102; p = 0,426; N = 63)* oder *MCH (r = -0,016; p = 0,904; N = 63)*.

Abbildung 5: Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge



Anmerkung: Für Frauen und Männer gelten jeweils unterschiedliche Mengen-Risiko-Bewertungen (Pabst et al. 2010).

3.2.3 Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen

45,5 % des Kollektivs (35 Patienten) gaben an, dass sie sich erstmals in einer qualifizierten stationären Entgiftungsbehandlung befanden. 2 erfolgte Entgiftungsbehandlungen gaben 20 Patienten an, 4 - 8 gaben 16 Patienten an und 2 Patienten gaben an, dass insgesamt 11 bzw. 30 Entgiftungsbehandlungen erfolgt waren. Bei 4 Patienten lagen hierzu keine Informationen vor.

Die mediane Anzahl an Entgiftungsbehandlungen betrug gruppenübergreifend 2 (R 1 - 30), in Gruppe E betrug sie 1 (R 1 -30) und in Gruppe E+ betrug sie 2 (R 1 - 11).

Frauen zeigten in Gruppe E eine mediane Anzahl an Entgiftungsbehandlungen von 2 (R 1 - 4), Männer von 1 (R 1 - 30). In Gruppe E+ zeigten beide Geschlechter eine mediane Anzahl an Entgiftungsbehandlungen von 2 (Frauen: R 1 - 11, Männer: R 1 - 7). Weder unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied *(Exakter Fisher-Test: $p = 0{,}021$)* noch geschlechtsunabhängig *($U = 592{,}0$; $p = 0{,}422$)*.

3.3 Einsatz antidepressiver Medikamente

Eine antidepressive Psychopharmakologie innerhalb von 12 Monaten vor der stationären Aufnahme erfolgte bei insgesamt 17 Patienten des Kollektivs. 1 Patientin gehörte dabei nicht zur Gruppe E+. Die antidepressive Medikation erfolgte in diesem Falle aufgrund einer emotional-instabilen Persönlichkeitskomponente als *Off-Label-Pharmakotherapie* zur

Stimmungsstabilisierung. Zu 6 Patienten des Kollektivs waren über den Einsatz von Antidepressiva innerhalb der zurückliegenden 12 Monate zum Zeitpunkt der Entgiftungsbehandlungen keine Informationen dokumentiert.
In Gruppe E+ nahmen deutlich mehr Patienten Antidepressiva ein; der Gruppenunterschied war hoch signifikant *(Exakter Fisher-Test: $p < 0,0001$).*

3.4 Laborparameter

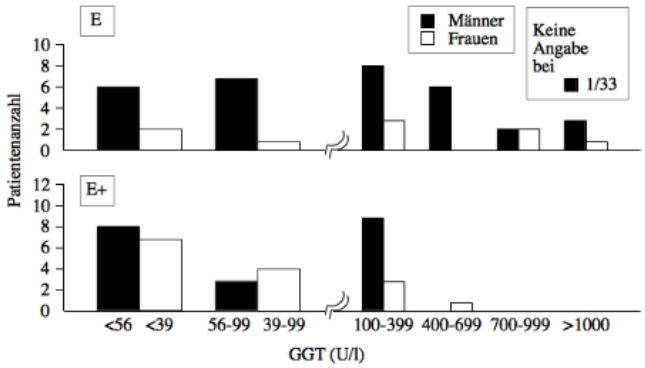
Folgend aufgeführte Normbereiche der Parameter GGT, MCV, MCH und CDT entsprechen den Vorgaben des Instituts für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen zum Zeitpunkt der Messungen (2008 - 2012):

– GGT: < 39 Enzymeinheiten pro Liter (Units per liter, U/l) bei Frauen, < 56 U/l bei Männern
– MCV: 81 - 95 Femtoliter (fl) für Frauen wie Männern
– MCH: 26,0 - 32,0 Pikogramm (pg) für Frauen wie Männer
– CDT: < 2,6 % des Gesamt-Transferrins

3.4.1 GGT

Bei 23 von 77 Patienten des Kollektivs zeigten sich normwertige Serumaktivitäten der GGT. Bei 15 Patienten zeigten sich deutliche Erhöhungen bis 100 U/l. Extreme Erhöhungen, mit Werten zwischen 100 und 3535 U/l, zeigten 38 Patienten (49,4 % des Kollektivs). 4 Patienten zeigten deutlich über 1000 U/l liegende GGT-Werte: 1216 U/l, 1340 U/l, 2070 U/l, 3535 U/l.
Der mediane GGT-Wert gruppenübergreifend betrug 99 U/l (R 10 - 3535), der der Gruppe E 147 U/l (R 10 - 3535) und der der Gruppe E+ 56 U/l (R 12 - 406). Vor dem Hintergrund, dass nur zu einem Patienten des Kollektivs keine Laboruntersuchung der GGT vorlag, zeigte sich ein hoch signifikanter Gruppenunterschied *($U = 444,5$; $p = 0,004$).*
Frauen zeigten in Gruppe E den medianen GGT-Wert 183 U/l (R 10 - 1340), Männer den medianen GGT-Wert 142 U/l (R 22 - 3535). In Gruppe E+ zeigten die Frauen einen medianen GGT-Wert von 46 U/l (R 12 - 406) und die Männer von 71 U/l (R 18 - 375). Unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung zeigte sich ebenfalls ein hoch signifikanter Gruppenunterschied *(Exakter Fisher-Test: $p = 0,002$).*

Abbildung 6: GGT-Werte des Kollektivs

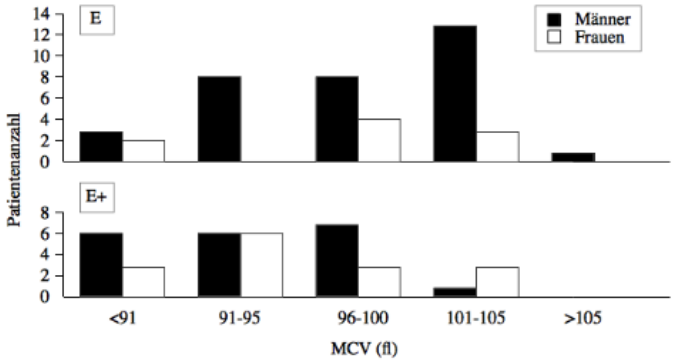


3.4.2 MCV

34 Patienten des Kollektivs zeigten ein normwertiges MCV, 22 eine Makrozytose von 96 - 100 fl, 20 eine Makrozytose von 101 - 105 fl und das MCV eines Patienten bemaß sich mit 112 fl.

Gruppenübergreifend ergab sich ein medianes MCV von 97 fl (R 77 - 112), für Gruppe E von 98,5 fl (R 77 - 112) und für Gruppe E+ von 93 fl (R 79 - 106). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Gruppenunterschied mit höheren MCV-Werten in Gruppe E *(U = 461,5; p = 0,005)*. Frauen zeigten in Gruppe E ein medianes MCV von 98 fl (R 77 - 102), Männer ein medianes MCV von 99 fl (R 82 - 112). In Gruppe E+ zeigten die Frauen ein medianes MCV von 94 fl (R 88 - 106) und die Männer von 92 fl (R 79 - 104). Unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied *(Exakter Fisher-Test: p = 0,919)*.

Abbildung 7: MCV-Werte des Kollektivs



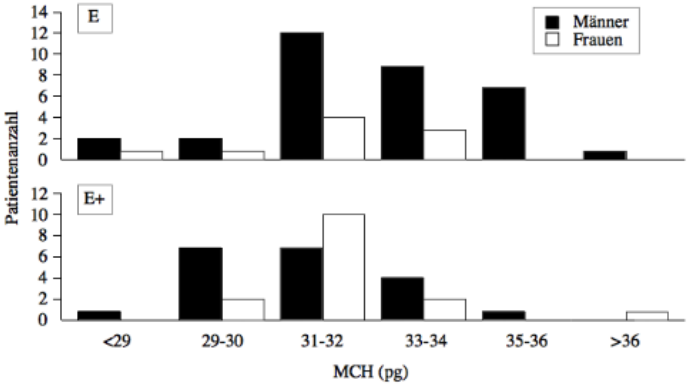
3.4.3 MCH

Bei 49 Patienten des Kollektivs (63,6 %) war das MCH im Normbereich. 18 Patienten zeigten erhöhte MCH-Werte von 33 - 34 pg, 8 Patienten Werte von 35 - 36 pg. Mit 43 pg und 43,2 pg zeigten 2 Patienten die höchsten MCH-Werte.

Gruppenübergreifend ergab sich ein medianes MCH von 32,4 pg (R 24,4 - 43,2), für Gruppe E von 32,9 pg (R 24,4 - 43) und Gruppe E+ von 31,7 pg (R 25 - 43,2). Es zeigte sich auch hier ein hoch signifikanter Gruppenunterschied *(U = 473,5; p = 0,007)*.

Beide Geschlechter zeigten in in Gruppe E ein medianes MCH von 33 pg (Frauen: R 24,4 - 33,5; Männer: 25,7 - 43). In Gruppe E+ zeigten die Frauen ein medianes MCH von 32 pg (R 29,1 - 43,2) und die Männer von 31 pg (R 25 - 34,1). Unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied *(Exakter Fisher-Test: p = 1)*.

Abbildung 8: MCH-Werte des Kollektivs



3.4.4 CDT

Gruppenübergreifend betrug der mediane CDT-Wert 2,3 % (R 1,6 - 4,8), wobei nur zu 25 Patienten des Kollektivs (32,4 %) jeweils ein CDT-Wert dokumentiert war. 11 von 25 CDT-Werten zeigten eine pathologische Erhöhung (> 2,5 %), wobei 5 unterhalb von 3,0 % lagen, 3 unterhalb von 4,0 % und 2 unterhalb von 5,5 %, dem höchsten CDT-Wert.

Gruppe E zeigte einen medianen CDT-Wert von 2,3 % (R 1,6 - 3,1) und Gruppe E+ von 2,4 % (R 1,6 - 5,5). Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht festgestellt werden *(U = 287,5; p = 0,697)*.

Gruppenunterschiede unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung wurden aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht untersucht.

3.5. Morphometrie

3.5.1 Mittlere Kortexdicken im Gruppenvergleich

Im statistischen Gruppenvergleich zeigte Gruppe E in 9 Clustern der rechten Hemisphäre und in 19 Clustern der linken signifikant geringere mittlere Kortexdicken als Gruppe E+ *(pFDR ≤ 0,05; Signifikanzniveau korrigiert für multiples Testen [FDR]).* Sofern mehrere Cluster pro ROI statistisch signifikant waren, lagen diese mindestens 10 mm auseinander *(Smoothing-Faktor).* Tabelle 3 (Seite 47) zeigt alle signifikanten Cluster in einer Übersicht und Abbildung 9 (Seite 48) die topografische Lage aller signifikanten Cluster und ROIs aufgetragen auf virtuelle Hirnhemisphären. Die Koordinaten zu jedem signifikanten Cluster – als Differenzwerte der mittleren Kortexdicken der Gruppen (Gruppe E+ - Gruppe E) und ihre jeweiligen p-Werte – sind im Anhang dieser Arbeit tabellarisch aufgeführt (Abschnitt 6.2, Tabelle 10).

3.5.2 Mittlere Volumina kortikaler und subkortikaler Hirnregionen im Gruppenvergleich

Der statistische Vergleich ergab für die mittleren Volumina des zerebralen Kortex, des subkortikalen Graus als auch global – also der grauen Substanz insgesamt – jeweils signifikant geringere Werte für Gruppe E als Gruppe E+ *(pSidak ≤ 0,05; Signifikanzniveau korrigiert für multiples Testen nach Sidak).*

Ebenfalls für alle untersuchten subkortikalen Hirnregionen im einzelnen (Cerebellum, Nucleus caudatus, Putamen und Hippocampus) ergaben die statistischen Vergleiche jeweils geringere mittlere Werte für Gruppe E als Gruppe E+. Wie Tabelle 4 (Seite 49) anhand der p-Werte zu den Differenzwerten der mittleren Volumenmaße für die einzelnen subkortikalen Hirnregionen der Vergleichsgruppen aufzeigt, waren hier gemäß der Testkorrektur für multiple Vergleiche *(pSidak ≤ 0,05)* allerdings nicht alle signifikant. Dies betraf, jeweils rechtshemisphärisch, den Nucleus caudatus *(p = 0,140),* das Putamen *(p = 0,237)* und die weiße Substanz des Kleinhirns *(p = 0,231)*. Die Signifikanzprüfung erfolgte ferner für die Volumina der grauen Substanz, der Kleinhirnrinde sowie weißen Substanz desselben und bihemisphärisch für die Putamina, Nuclei caudati und Hippocampi mittels *Pillai-Spur*. Hier ergaben sich für alle Messungen geringere mittlere Werte für Gruppe E als Gruppe E+.

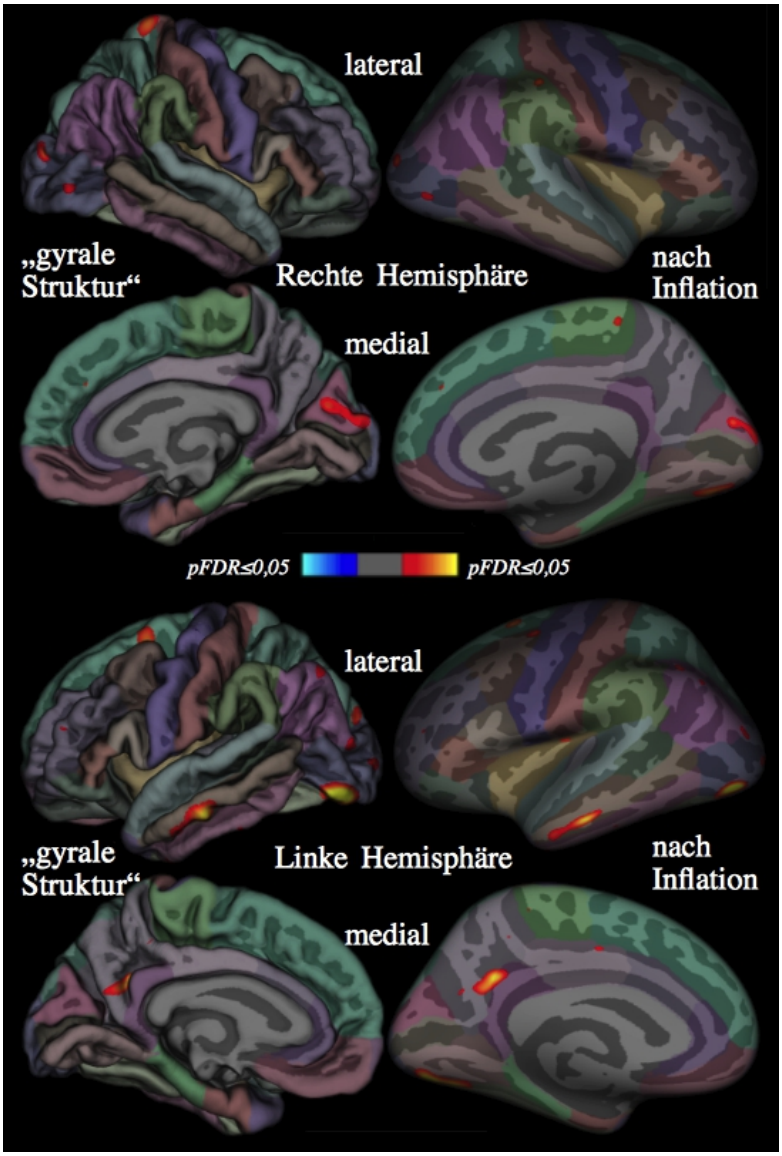
Die Differenzwerte der mittleren Volumenmaße für die einzelnen subkortikalen Hirnstrukturen der Vergleichsgruppen (Gruppe E - Gruppe E+) und ihre jeweiligen Streuungsmaße (Standardfehler und Quartile des 95%-Konfindenzintervalls) sind im Anhang dieser Arbeit tabellarisch aufgeführt (siehe Abschnitt 6.2, Tabelle 11).

Tabelle 3: Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+

ROI (Nr./Anatomische Bezeichnung)	Hemisphäre* (links/rechts)		Hemisphäre** (links/rechts)	
(1) Gyrus (G.) frontalis superior	1	2		
(2) G. frontalis medius, kaudaler Teil	1			
(3) G. frontalis medius, rostraler Teil		1		
(10) Lobus paracentralis	1	1		
(12) G. parietalis superior	1	1		1
(13) G. parietalis inferior	2		1	
(14) G. supramarginalis		1		1
(16) Precuneus	2			
(18) G. temporalis medius	1		1	
(19) G. temporalis inferior	2			
(26) G. occipitalis lateralis	4	2	2	1
(27) G. lingualis		1		1
(28) Cuneus		1		1
(32) Cingulum, posteriorer Teil	1			
(33) Isthmus cinguli	1		1	
(34) Insula	1			
Clusterzahl je Hemisphäre:	19	9	5	5

Erläuterungen: Alle p-Werte korrigiert für multiples Testen *(FDR)* und signifikant unterhalb des Niveaus 0,05; * = Cluster signifikant auf dem Niveau $p < 0{,}001$; ** = Cluster signifikant auf dem Niveau $p \leq 0{,}0001$.

Abbildung 9: Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+



Erläuterungen: Cluster in rot-gelbem Farbspektrum dargestellt (*pFDR ≤ 0,05*); Bild (modifiziert), Quelle: *QDEC/FreeSurfer* (Freeware), Download: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06.2014).

Tabelle 4: Signifikant geringere kortikale und subkortikale Volumina bei Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+

Hirnregion	p-Wert	Pillai-Spur
graue Substanz	0,0004**	0,169; F (69,5) = 2,810; p = 0,023
Großhirnrinde (Ghr.)	0,003*	
Ghr., linke Hemisphäre (li. H.)	0,002*	
Ghr., rechte Hemisphäre (re. H.)	0,002*	
subkortikales Grau	0,001**	
Kleinhirnrinde		0,132; F (72,2) = 5,465; p = 0,006
Kleinhirn (Kh.), Rinde der li. H.	0,001**	
Kh., Rinde der re. H.	0,002*	
Kh., weiße Substanz		0,083; F (72,2) = 3,243; p = 0,045
Kh., weiße Substanz der li. H.	0,028*	
Kh., weiße Substanz der re. H.	0,231	
Nuclei caudati		0,138; F (72,2) = 5,740; p = 0,005
Nucleus caudatus, li. H.	0,009*	
Nucleus caudatus, re. H.	0,140	
Putamina		0,140; F (72,2) = 5,861; p = 0,004
Putamen, li. H.	0,011*	
Putamen re. H.	0,237	
Hippocampi		0,134; F (72,2) = 5,569; p = 0,006
Hippocampus, li. H.	0,002*	
Hippocampus, re. H.	0,001**	

Erläuterungen: * = signifikant geringere mittlere Volumina der Gruppe E im Vergleich mit Gruppe E+ *(pSidak ≤ 0,05);* ** = hoch signifikanter Gruppenunterschied *(p ≤ 0,001).*

3.5.3 Korrelationsanalysen zur Morphometrie

Als signifikant angenommen wurden alle Korrelationen, die korrigiert für multiples Testen *(FDR)* p-Werte ≤ 0,05 zeigten.

3.5.3.1 Alkoholabhängigkeitsdauer und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Für die Beziehung der Variablen *Alkoholabhängigkeitsdauer* und *Kortexdicke* ergaben sich in keiner der Vergleichsgruppen signifikante Korrelationen.

Signifikante negative Korrelationen *(Spearman´s Rho)* zwischen der Alkoholabhängigkeitsdauer und der Bemessung kortikaler und subkortikaler Volumina konnten für Gruppe E gefunden werden und umfassen folgende Hirnregionen: graue Substanz *(r = -0,408; p = 0,048; N = 24)*, subkortikales Grau *(r = -0,579; p = 0,003; N = 24)*, die Kortexe der Kleinhirnhemisphären (links: *r = -0,475; p = 0,019; N = 24/*rechts: *r = -0,514; p = 0,010; N = 24*), die weiße Substanz der rechten Kleinhirnhemisphäre *(r = -0,490; p = 0,015; N = 24)*, die Nuclei caudati (links: *r = -0,514; p = 0,010; N = 24/*rechts: *r = -0,407; p = 0,049; N = 24*), das linke Putamen *(r = -0,430; p = 0,036; N = 24)* und die Hippocampi (links: *r = -0,552; p = 0,005; N = 24/*rechts: *r = -0,463; p = 0,023; N = 24*). Eine Übersicht hierzu bietet Tabelle 5 (Seite 51).

3.5.3.2 Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Für die Beziehung der Variablen *mittlere tägliche Alkoholkonsummenge* und *Kortexdicke* bzw. *subkortikale Volumina* ergaben sich in keiner der Vergleichsgruppen signifikante Korrelationen.

3.5.3.3 Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Für die Beziehung der Variablen *Anzahl an Entgiftungsbehandlungen* und *Kortexdicke* bzw. *subkortikale Volumina* ergaben sich in keiner der Vergleichsgruppen signifikante Korrelationen.

3.5.3.4 GGT und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Gruppe E zeigte in 35 Clustern der rechten und in 24 Clustern der linken Hemisphäre signifikante negative Korrelationen zwischen der Höhe der GGT und der Kortexdicke (p-Werte aufgeführt im Anhang: Abschnitt 6.2, Tabelle 12). In einem Cluster der linken Hemisphäre, innerhalb der ROI Nr. 15 (Gyrus postcentralis) gelegen, zeigte Gruppe E hingegen eine signifikante positive Korrelation zwischen der Kortexdicke und GGT-Höhe *(p = 0,005)*.
Gruppe E+ zeigte in 7 Clustern der rechten und in 24 Clustern der linken Hemisphäre signifikante negative Korrelationen zwischen GGT-Höhe und Kortexdicke. In einem Cluster der linken (ROI Nr. 7, Cortex orbitofrontalis medialis *[p = 0,009])* sowie der rechten Hemis-

phäre (ROI Nr. 15, Gyrus postcentralis *[p = 0,005])* zeigte Gruppe E+ jeweils eine signifikante positive Korrelation zwischen GGT-Höhe und Kortexdicke.

Eine Übersicht aller signifikanten Cluster der Gruppen E und E+ liefert Tabelle 6 (Abschnitt 3.5.3.6). Erweiterte Übersichten – alle signifikanten Cluster und deren jeweilige hirntopografische Lokalisationen (ROIs) – sind im Anhang dieser Arbeit aufgeführt (Abschnitt 6.2, Tabellen 15 und 16).

Signifikante negative Korrelationen *(Spearman's Rho)* zwischen der GGT-Höhe und der Bemessung kortikaler und subkortikaler Volumina konnten nur für Gruppe E gefunden werden und umfassen folgende Hirnregionen: graue Substanz *(r = -0,397; p = 0,009; N = 42)*, die Großhirnrinde *(r = -0,425; p = 0,005; N = 42)* sowie jeweils für die einzelnen Hemisphären derselben (links: *r = -0,413; p = 0,007; N = 42*/rechts: *r = -0,426; p = 0,005; N = 42*). Eine Übersicht hierzu bietet Tabelle 5.

Tabelle 5: Übersicht der signifikanten negativen Korrelationen für die Variablen *Abhängigkeitsdauer* bzw. *GGT* und *kortikale* sowie *subkortikale Volumina* der Gruppe E

Spearman-Korrelationskoeffizienten und entsprechende p-Werte [1)]

Hirnregion (Vol.) [2)]	Abhängigkeit in Jahren [3)]	GGT [4)]
graue Substanz	r = -0,408; p = 0,048*	r = -0,397; p = 0,009**
Großhirnrinde (Ghr.)		r = -0,425; p = 0,005**
Ghr., linke Hemisphäre (li. H.)		r = -0,413; p = 0,007**
Ghr., rechte Hemisphäre (re. H.)		r = -0,426; p = 0,005**
subkortikales Grau	r = -0,579; p = 0,003**	
Kleinhirn (Kh.), Rinde der li. H.	r = -0,475; p = 0,019*	
Kh., Rinde der re. H.	r = -0,514; p = 0,010*	
Kh., weiße Substanz der re. H.	r = -0,490; p = 0,015*	
Nucleus caudatus, li. H.	r = -0,514; p = 0,010**	
Nucleus caudatus, re. H.	r = -0,407; p = 0,049*	
Putamen, li. H.	r = -0,430; p = 0,036*	
Hippocampus, li. H.	r = -0,552; p = 0,005**	
Hippocampus, re. H.	r = -0,463; p = 0,023*	

Erläuterungen: 1) alle p-Werte korrigiert für multiples Testen *(pFDR)*; 2) Volumen der Hirnregion; 3) N = 24; 4) N = 42; * = Korrelation signifikant auf dem Niveau < 0,05 (2-seitig); ** = Korrelation signifikant auf dem Niveau ≤ 0,01 (2-seitig).

3.5.3.5 MCV und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Gruppe E zeigte in 46 Clustern der rechten und in 40 Clustern der linken Hemisphäre signifikante negative Korrelationen zwischen MCV-Höhe und Kortexdicke (p-Werte aufgeführt im Anhang: Abschnitt 6.2, Tabelle 13). In drei Clustern der rechten Hemiphäre zeigte Gruppe E signifikante positive Korrelationen zwischen MCV-Höhe und Kortexdicke: ROI Nr. 13, Gyrus parietalis inferior *(p = 0,0003);* ROI Nr. 21, Gyrus fusiformis *(p = 0,003);* ROI Nr. 34, In-sula *(p = 0,004).*

Gruppe E+ zeigte in 8 Clustern der rechten und in 12 Clustern der linken Hemisphäre signifikante positive Korrelationen zwischen MCV-Höhe und Kortexdicke. In zwei Clustern der rechten Hemisphäre (ROI Nr. 1, Gyrus frontalis superior *[p = 0,001];* ROI Nr. 9, Gyrus praecentralis *[p = 0,004]*) sowie drei Clustern der linken (ROI Nr. 1, Gyrus frontalis superior *[p = 0,003/p = 0,006];* ROI Nr. 31, kaudales Cingulum *[p = 0,007]*) zeigte Gruppe E+ signifikante negative Korrelationen zwischen MCV-Höhe und Kortexdicke.

Signifikante Korrelationen zwischen der MCV-Höhe und der Bemessung subkortikaler Volumina konnten für keine der Gruppen gefunden werden.

Eine Übersicht aller signifikanten Cluster der Gruppen E und E+ liefert Tabelle 6 (Seite 53). Erweiterte Übersichten – alle signifikanten Cluster und deren jeweilige hirntopografische Lokalisationen (ROIs) – sind im Anhang dieser Arbeit aufgeführt (siehe Abschnitt 6.2, Tabellen 15 und 16).

3.5.3.6 MCH und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Gruppe E zeigte in 44 Clustern der rechten und in 45 Clustern der linken Hemisphäre signifikante negative Korrelationen zwischen MCH-Höhe und Kortexdicke (p-Werte aufgeführt im Anhang: Abschnitt 6.2, Tabelle 14) . In einem Cluster der rechten Hemisphäre (ROI Nr. 13, Gyrus parientalis inferior *[p = 0,007]*) zeigte Gruppe E eine signifikante positive Korrelation zwischen MCH-Höhe und Kortexdicke.

Gruppe E+ zeigte in 15 Clustern der rechten und 8 Clustern der linken Hemisphäre signifikante positive Korrelationen zwischen MCH-Höhe und Kortexdicke. In einem Cluster der rechten (ROI Nr. 1, Gyrus frontalis superior *[p = 0,003]*) und drei Clustern der linken Hemisphäre (ROIs Nr. 5, Pars triangularis *[p = 0,007];* Nr. 1, Gyrus frontalis superior [*p = 0,007*]; Nr. 31, anteriores Cingulum *[p = 0,008]*) zeigte Gruppe E+ jeweils signifikante negative Korrelationen von MCH-Höhe und Kortexdicke.

Signifikante Korrelationen zwischen der MCH-Höhe und der Bemessung subkortikaler Volumina konnten für keine der Gruppen gefunden werden.
Eine Übersicht aller signifikanten Cluster der Gruppen E und E+ liefert Tabelle 6. Erweiterte Übersichten – alle signifikanten Cluster und deren jeweilige hirntopografische Lokalisationen (ROIs) – sind im Anhang dieser Arbeit aufgeführt (siehe Abschnitt 6.2, Tabellen 15 und 16).

Tabelle 6: Übersicht aller signifikanten Cluster der Korrelationsanalysen für die Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke*

	K	Gruppe E, Hemisphäre (links/rechts)		∑	Gruppw E+, Hemisphäre (links/rechts)		∑
GGT	-	24	35	59	24	7	31
	+	1	0	1	1	1	2
MCV	-	40	46	86	3	2	5
	+	0	3	3	12	8	20
MCH	-	45	44	89	3	1	4
	+	0	1	1	8	15	23

Erläuterungen: K = negative/positive Korrelation; ∑ = Clustergesamtzahl für einen Marker innerhalb einer Vergleichsgruppe

3.5.3.7 CDT und Kortexdicke sowie subkortikale Volumina

Aufgrund der unzureichenden Datenlage – nur zu 25 Patienten des Kollektivs (32,5 %) war jeweils ein CDT-Wert dokumentiert (siehe Abschnitt 3.4.4) – wurden keine Korrelationsrechnungen durchgeführt.

4. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde die strukturelle Hirnmorphologie von Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit untersucht, wobei das Kollektiv der alkoholabhängigen Patienten in Hinblick auf das Vorhandensein bzw. Fehlen affektiver Komorbiditäten in Gruppen unterteilt wurde. Diese wurden dann mittels softwaregestützter Morphometrie *(FreeSurfer)* auf Gruppendifferenzen verglichen. Die morphometrische Vergleichsanalyse umfasste hierbei die Kortexdicke, das Volumen der grauen Substanz und die subkortikalen Volumina des Cerebellums, der Basalganglien und Hippocampi.
Des Weiteren wurde die Zusammensetzung der beiden Vergleichsgruppen untersucht in Hinblick auf die Alters- und Geschlechterverteilung, auf die Abhängigkeitsschweremerkmale *Dauer der Alkoholabhängigkeit*, *mittlere Alkoholkonsummenge* und *Anzahl der insgesamt erfolgten qualifizierten Entgiftungsbehandlungen* sowie auf die Einnahme antidepressiver Substanzen und Höhe der Alkohol-Ususmarker *GGT*, *MCV*, *MCH* und *CDT*.
Zusammenhänge zwischen der strukturellen Morphologie und den Alkoholabhängigkeitsschweremerkmalen bzw. -Ususmarkern wurden zudem für beide Vergleichsgruppen mittels Korrelationsanalysen untersucht.

4.1. Bedeutung der Ergebnisse

4.1.1 Interpretation des Patientenkollektivs

4.1.1.1 Größe des Patientenkollektivs

Das 77 Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit umfassende Kollektiv erscheint im Vergleich zur Gesamtzahl von rund 514 Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, die im Betrachtungszeitraum der Jahre 2008 - 2012 einer qualifizierten Entgiftungsbehandlung unterzogen wurden, relativ klein. Da im Rahmen von qualifizierten Entgiftungsbehandlungen keine regelhafte Indikation für die Durchführung einer MRT des Schädels besteht, ist dies zum einen auf eine hohe Zahl an Patienten (256) ohne erfolgte MRT zurückzuführen und zum anderen auf eine nicht unerhebliche Anzahl an MRT-Bilddatensätzen (133), die aus technischen Gründen keinen Gruppenvergleich zuließen (1,5-Tesla-Bilddatensätze oder abweichende Scan-Parameter). Drittens wurden 48 Patienten aufgrund von bestimmten Komorbiditäten ausgeschlossen, unter deren Einfluss strukturelle Hirnveränderungen als Störfaktoren zu erwarten waren, beispielsweise schizophrene Störungen (siehe Tabelle 1).

Weitere potentielle Störfaktoren in Hinblick auf den statistischen Gruppenvergleich werden in den Abschnitten 4.1.1.3, 4.1.4 und 4.2 diskutiert.

In Betrachtung anderer MRT-basierter Studien zur zerebralen Morphometrie bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit – so exemplarische der zurückliegenden 20 Jahre, die Bühler und Mann (2011) in ihrer Übersichtsarbeit aufführen (10 Studien; Bildgebung erfolgte im Zuge einer qualifizierten Entgiftungsbehandlung) –, ist die Größe des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs mit den Kollektiven von Bühler und Mann vergleichbar, wobei den Patientengruppen jener Studien (mediane Patientenzahl: 48) in der Regel jeweils eine Kontrollgruppe von Nicht-Alkohol-Konsumierenden gegenübergestellt war (9 von 10 Studien, mediane Teilnehmerzahl: 86 [Alkoholabhängige und Kontrollgruppen]).

Wie bereits in Abschnitt 1.4 dargestellt, konnte mittels systematischer Literaturrecherche nur eine Studie zur strukturellen Bildgebung gefunden werden, die sich im engeren Sinne mit der Beziehung von Alkoholabhängigkeit und affektiven Komorbiditäten befasst, aber ebenfalls eine vergleichbare Kollektivgröße aufwies: Sameti et al. (2011) untersuchten hierbei insgesamt 52 Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, die jedoch zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel 6,3 Jahre abstinent waren, auf eine Rückbildung von äthyltoxisch-bedingten subkortikalen Schäden und stellten sie dazu 48 gesunden Kontrollpersonen gegenüber. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Gruppendifferenzen bei den subkortikalen Volumina. *Innerhalb* der Gruppe der abstinenten Alkoholabhängigen jedoch wiesen jene mit psychiatrischen Komorbiditäten deutlich geringere subkortikale Volumina auf als jene ohne Komorbiditäten. Signifikant war dies unter anderem für 19 Patienten mit einer Lebenszeitprävalenz für Angsterkrankungen im Vergleich zu jenen ohne (33 Patienten).

4.1.1.2 Zusammensetzung der Vergleichsgruppen

Die Aufteilung des Kollektivs der Patienten in Vergleichsgruppen ergab 42 Patienten ohne affektive (Gruppe E) und 35 Patienten mit affektiven Komorbiditäten (Gruppe E+). Mit einem Anteil von 54,6 % der Gruppe E am Patientenkollektiv bzw. einer Gruppengrößendifferenz von nur 7 Patienten ergab sich somit als günstige Voraussetzung für den morphometrischen Gruppenvergleich ein relativ ausgeglichenes Verhältnis.

Unter den für diese Arbeit relevanten Komorbiditäten in Gruppe E+ waren depressive Störungen mit einem Anteil von 82,9 % (29 Patienten) am häufigsten vertreten, wobei bei 20 der 29 Patienten die rezidivierende Verlaufsform der Depression vorherrschte. Mit einem Anteil von 17,1 % (6 Patienten) war die Anpassungsstörung zweithäufigste Diagnose,

während Angststörungen nur einen Anteil von 14,3 % (5 Patienten) aufwiesen. Alle Patienten mit einer Angststörung litten auch an einer depressiven Störung (siehe Tabelle 2).
Der hohe relative Anteil depressiver Störungen in Gruppe E+ ist vereinbar mit den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen zur Assoziation von Alkoholabhängigkeit und anderen psychiatrischen Komorbiditäten (Regier et al. 1990, Schneider et al. 2001, Grant et al. 2004, Hasin et al. 2007). So zeigte beispielsweise eine repräsentative Befragung der US-Bevölkerung von 2001 - 2002 *(NESARC-Studie)*, dass 28 % der Alkoholabhängigen affektive Störungen und 23,5 % Angststörungen als Komorbiditäten aufwiesen (Grant et al. 2004). Und eine deutsche multizentrische Studie von 1999 zeigte, dass bei über der Hälfte aller befragten Alkoholabhängigen (N = 556) eine Sechs-Monate-Prävalenz für komorbide psychiatrische Störungen vorlag und diese mit 44,2 % vornehmlich affektive Störungen und Angsterkrankungen waren (Schneider et al. 2001).
Gruppe E+ zeigte für die Angsterkrankungen eine relative Aufteilung in phobische Störungen (3 Patienten) und Panikstörungen (2 Patienten). Dieses Ergebnis weist auf eine bereits 1974 gezogene deutsche Bevölkerungsstichprobe *(Münchner Follow-up-Studie),* wonach die 1981 erneut befragten Alkoholiker mit 14,7 % für phobische und mit 8,7 % für Panikstörungen deutlich höhere Lebenszeitprävalenzen als in der Normalbevölkerung zeigten (Bronisch und Wittchen 1992).

4.1.1.3 Alters- und Geschlechterverteilung

Innerhalb des Patientenkollektivs zeigte sich eine linksschiefe Altersverteilung (siehe Abbildung 3). Ein signifikanter Gruppenunterschied bei der Altersverteilung konnte nicht gefunden werden *(p = 0,229).*
Prävalenzwerte für die Alkoholabhängigkeit haben nach dem *Epidemiologischen Suchtsurvey 2006,* einer repräsentativen Befragung in Deutschland, geschlechterübergreifend einen Altersgipfel zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr und nehmen danach deutlich ab (Pabst und Kraus 2008). Das mediane Alter des Patientenkollektiv dieser Arbeit lag bei 52 Jahren (R 24 - 73). 67,5 % der Patienten waren zwischen 40 und 59 Jahren alt. Dies könnte darauf hindeuten, dass erst in späteren Lebensphasen die Bereitschaft zunimmt, eine qualifizierte Entgiftungsbehandlung durchführen zu lassen – beispielsweise aufgrund der Zunahme körperlicher Folgeschäden (Singer und Teyssen 2001). Das mediane Alter des Kollektivs dieser Arbeit deckt sich mit den Durchschnittsaltern der Kollektive anderer Studien der strukturellen Bildgebung, die ebenfalls Patienten während der qualifizierten Entgiftungsbehandlung erfassten: Pfefferbaum et al. 1998 (45 Jahre; Standardabweichung [*standard*

deviation, SD] 11), Maes et al. 2000 (45,1 Jahre; SD 9,9), Chanraud et al. 2007 (47,7 Jahre; SD 7,1) oder Makris et al. 2008 (50,7 Jahre; SD 11,7).
68,8 % des Patientenkollektivs waren männlich (24 Frauen, 53 Männer). Dieses Geschlechterverhältnis ist vereinbar mit dem *Epidemiologischen Suchtsurvey 2006,* wonach signifikant mehr Männer als Frauen eine Alkoholabhängigkeit aufwiesen (Pabst und Kraus 2008). Bei einer das Patientenkollektiv insgesamt umfassenden Altersspanne von 24 - 73 Jahren waren vergleichsgruppenübergreifend unter der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen ausschließlich Männer, was ebenfalls mit epidemiologischen Untersuchungen vereinbar ist *(Global Status Report on Alcohol and Health 2014),* nach denen Männer früher als Frauen ein schädliches Trinkverhalten zeigen (WHO 2014).
Im Gruppenvergleich ergab sich eine Tendenz zu einem signifikant höheren Anteil an Frauen in Gruppe E+ *($p = 0,052$)* entsprechend des ersten Teils der dritten Hypothese dieser Arbeit. In Zusammenhang mit den Studien von Sinha et al. (1998) und Schneider et al. (2001) kann demnach angenommen werden, dass das Bestehen einer Angsterkrankung als Komorbidität der Alkoholabhängigkeit insbesondere für Frauen ein zusätzliches Risiko bedeutet: Sinha et al. (1998) konnten zeigen, dass gesunde Probandinnen mit einer positiven Familienanamnese für eine Angststörung durch Alkohol eine stärker dämpfende Wirkung auf autonome Symptome erfuhren als Probandinnen mit negativer. Und die deutsche multizentrische Studie von Schneider et al. (2001) konnte eine Assoziation von Angststörungen und der Schwere der Alkoholabhängigkeit bei Frauen herausstellen, demnach Frauen, die beide Erkrankungen hatten, durchschnittlich mehr Alkohol konsumierten und ihren Konsum auch früher begannen als jene mit ausschließlich einer Alkoholabhängigkeit.
Da kein signifikanter Gruppenunterschied bei der Geschlechterverteilung festgestellt werden konnte, muss der erste Teil der dritten Hypothese Ablehnung finden.

4.1.2 Interpretation der alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmale

4.1.2.1 Dauer der Alkoholabhängigkeit

Angaben zur jeweiligen Alkoholabhängigkeitsdauer waren den Patientenunterlagen nur für 56,6 % der Männer (30 Patienten) und 41,7 % der Frauen (10 Patientinnen) des Kollektivs zu entnehmen, wodurch eine Interpretation dieses Datensatzes nur begrenzt möglich ist. Gemäß der vorliegenden Daten waren die Männer des Kollektivs etwa 5,5 Jahre länger alkoholabhängig (Mediane: 13,5 Jahre [R 2 - 30] für Frauen; 19 Jahre [R 1 - 50] für Männer).
Entgegen der formulierten Erwartung der zweiten Hypothese dieser Arbeit stellte sich im

geschlechtsunabhängigen Vergleich der Gruppen E und E+ kein signifikanter Unterschied bei der Alkoholabhängigkeitsdauer dar ($p = 0,977$), wodurch sie als mögliche Variable für etwaige Gruppenunterschiede bei der Morphometrie ausschied. Die mediane Alkoholabhängigkeitsdauer lag geschlechtsunabhängig und gruppenübergreifend bei 17,5 Jahren und es zeigte sich ein breit gefächertes und relativ gleichmäßig verteiltes Spektrum der Alkoholabhängigkeitsdauern von mindestens einem Jahr bis maximal 50 Jahren (siehe Abbildung 4). Entgegen der hypothetischen Erwartung einer negativen Korrelation von Alkoholabhängigkeitsdauer und hirnstrukturellen Schäden – so die vierte Hypothese dieser Arbeit –, ist dies als besonders überraschend zu bewerten, da der morphometrische Gruppenvergleich nur in begrenztem Maße, und dann auch nur für Gruppe E, negative Korrelationen liefern konnte (siehe Abschnitt 3.5.3.1).

4.1.2.2 Mittlere tägliche Alkoholkonsummenge

Grundsätzlich gilt zu beachten, dass für die innerhalb von 3 Monaten vor der stationären Aufnahme konsumierte durchschnittliche tägliche Menge reinen Alkohols geschlechtsspezifische Mengen-Risiko-Bewertungen gelten, wie in den Abschnitten 1.2.2 und 1.2.4 dargestellt wurde, und die Frauen eine höhere äthyltoxische Vulnerabilität zuweisen (Rist et al. 2006, Singer und Teyssen 2001).

Gruppenübergreifend lag der Median der mittleren täglichen Alkoholkonsummenge insgesamt bei 152 g (R 18 - 429) bzw. für Frauen bei 154 g (R 29 - 336) und für Männer bei 148 g (R 18 - 429). Die höchste mittlere Tageskonsummenge mit 429 g Ethanol verzeichnete ein männlicher Patient. In Gegenüberstellung der deutschen multizentrischen Studie von Schneider et al. (2001) – mittlere tägliche Alkoholkonsummenge dort insgesamt 345 g (SD 218) bzw. für Frauen 285 g (SD 198) und für Männer 357 g (SD 220) – ergeben sich in dieser Arbeit deutlich niedrigere Mediane. Vor dem Hintergrund klinisch häufig zu beobachtender Bagatellisierungstendenzen seitens betroffener Patienten sind die Ergebnisse von Schneider et al. (2001) möglicherweise ein methodischer Effekt, da eine gezielte Befragungstechnik durch geschulte Rater angewandt wurde, während die Datenerhebung zu dieser Arbeit lediglich eine retrospektive Auswertung vorliegender Anamnesen war, die ursprünglich von unterschiedlichem Personal und unabhängig von einer Studienintention erfragt worden waren. Bei 18,2 % des Kollektivs (14 Patienten) lieferten die Unterlagen zudem keine Informationen über die mittlere tägliche Alkoholkonsummenge. Aber schon anhand der grafischen Darstellung der vorhandenen Daten (siehe Abbildung 6) wird offensichtlich, dass mit 55,8 % der überwiegende Teil des Patientenkollektivs (43 Patienten) dennoch täglich mehr als 80 g (Frauen)

bzw. 120 g (Männer) Ethanol zu sich nahm. Der Mengen-Risiko-Bewertung nach sind diese als gesundheitsschädlichste Bereiche definiert: die des *Hochkonsums*. 17 Patienten konsumierten täglich maximal 80 bzw. 120 g und nur 3 Patienten des Kollektivs zeigten Konsummengen unterhalb dieses *gefährlichen Bereichs* von täglich weniger als 40 bzw. 60 g, die dennoch aber einem *riskanten Konsum* entsprechen.

Für Gruppe E lag der Median der mittleren täglichen Alkoholkonsummenge bei 127 g (R 42 - 429) und für Gruppe E+ bei 156 g (R 18 - 336). Geschlechtsunabhängig stellte sich im Vergleich der Gruppen E und E+ – entgegen der zweiten Hypothese dieser Arbeit – kein signifikanter Unterschied bei der mittleren täglichen Alkoholkonsummenge dar *($p = 0,113$),* somit sie als mögliche Variable für etwaige Gruppenunterschiede bei der Morphometrie ebenfalls ausschied. Entgegen der vierten Hypothese dieser Arbeit konnten für diese Variable mittels morphometrischer Korrelationsanalysen zudem auch keine signifikanten Beziehungen zu hirnstrukturellen Schäden dargestellt werden.

Entsprechend der Annahme des zweiten Teils der dritten Hypothese deckte der Gruppenvergleich ferner einen hoch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mediane der mittleren täglichen Konsummengen der Frauen auf *($p < 0,0007$)*, wonach sich diese mit 77 g (R 42 - 115) für Gruppe E und 158 g (R 29 - 336) für Gruppe E+ bemaßen und der Median letzterer damit sogar höher war als die Mediane der Männer. Dieses Ergebnis entspricht ebenfalls den bereits angeführten Beobachtungen von Sinha et al. (1998) und Schneider et al. (2001), wonach alkoholabhängige Frauen mit einer Komorbidität offensichtlich eine besondere Risikogruppe darstellen. Auch Schneider et al. (2001) verzeichneten für diese Frauen höhere mittlere Konsummengen (318 g, SD 230) als für jene ohne Komorbiditäten (232 g, SD 148).

In dieser Arbeit ergaben die weiteren Gruppenvergleiche unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung weder für die Dauer der Alkoholabhängigkeit noch für die Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen und auch nicht für die einzelnen Ususmarker Signifikanzen, nach denen den Frauen der Gruppe E+ ein schwererer Verlauf der Alkoholabhängigkeit zuzurechnen wäre (siehe Abschnitte 3.2.1, 3.2.3 und 3.4). So muss der zweite Teil der dritten Hypothese insgesamt Ablehnung finden.

4.1.2.3 Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen

Die Schwere des Verlaufs einer Alkoholabhängigkeit kann anhand verschiedener Beobachtungen indirekt beschrieben werden, beispielsweise anhand der Ausprägung alkoholassoziierter Organschäden (Singer und Teyssen 2001) oder epidemiologischer Daten wie der

Anzahl an Entgiftungsbehandlungen, denen Rückfälle in den Alkoholkonsum vorausgehen.
Die Annahme der zweiten Hypothese dieser Arbeit entsprach den Ergebnissen von epidemiologischen Studien, die darauf hinweisen, dass das Bestehen affektiver Störungen oder Angsterkrankungen als Komorbiditäten der Alkoholabhängigkeit die Schwere derselben (Schneider et al. 2001) oder *Rückfallereignisse* begünstigen (Grant et al. 2004). Anhand der Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen konnte jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden *($p = 0,422$),* der diese Hypothese indirekt untermauert hätte. So betrug die mediane Zahl der erfolgten qualifizierten stationären Entgiftungsbehandlungen 1 (R 1 - 30) in Gruppe E und 2 (R 1 - 11) in Gruppe E+. 45,5 % des Kollektivs (35 Patienten) gaben an, sich erstmals in einer qualifizierten stationären Entgiftungsbehandlung zu befinden. 38 Patienten hatten sich bereits wiederholt einer entsprechenden Entgiftungsbehandlung unterzogen, 2 Patienten unter ihnen häufiger als 10 Male. Zu 4 Patienten lagen hierüber keine Informationen vor.

4.1.2.4 Einsatz antidepressiver Medikamente

45,7 % der Gruppe E+ (16 Patienten) und nur eine Patientin der Gruppe E nahmen innerhalb von 12 Monaten vor der stationären Aufnahme mindestens ein Antidepressivum ein, was einen hoch signifikanten Gruppenunterschied ergab *($p < 0,0001$)*, der vor dem Hintergrund des Studiendesigns dieser Arbeit als erwartungsgemäß zu beurteilen ist. Die Patientin in Gruppe E erhielt ihr Antidepressivum im Rahmen einer *Off-Label-Pharmakotherapie* zur Stimmungsstabilisierung. Ein depressives Syndrom oder eine Angsterkrankung bestanden bei ihr aber nicht. Zu 6 Patienten des Kollektivs lagen keine Medikamentenanamnesen vor.

4.1.3 Interpretation der Laborparameter

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv zeigte eine mediane Alkoholabhängigkeitsdauer von 17,5 Jahren und innerhalb von 3 Monaten vor der Erhebung der folglich diskutierten Laborparameter eine mediane durchschnittliche Tageskonsummenge von 152 g Ethanol. Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht festgestellt werden. Doch trotz deutlicher Überschreitung der unter Abschnitt 1.2.6 beschriebenen Ethanol-Belastungsgrenzen (Effektivdosen, unter denen pathologische Parameterabweichungen erwartet werden können) – 50 - 80 g/d über 10 Tage für CDT (Sillaneukee et al. 1996), 40 g/d nach 4 Wochen für MCV (Koivisto et al. 2006) und GGT (Hietala et al. 2005) –, ergaben sich hohe Anteile an Patienten mit jeweils normwertigen Laborparametern: 56,0 % der CDT-

Werte (14 Patienten), 30,3 % der GGT-Serumaktivitäten (23 Patienten), 44,2 % der MCV- (34 Patienten) und 63,6 % der MCH-Werte (49 Patienten). Aus mehreren Gründen sind diese allerdings nicht als ungewöhnlich zu bewerten, da für die hier aufgeführten Ususmarker auf Grundlage zahlreicher Studien zu ihrer diagnostischen Güte – wie die Übersichtsarbeit von Hannuksela et al. (2007) zeigt – zum einen breite Sensitivitätsspektren gelten und beispielsweise die Sensitivität des CDT-Wertes, dem alkoholspezifischsten Marker, zwischen 39 - 94 % angegeben wird. Zum anderen ist bekannt, dass langfristiger Alkoholkonsum mit dem Verlust funktionellen Lebergewebes verbunden ist (Steatosis hepatis, Leberfibrose oder -zirrhose) – nach Gao und Bataller (2011) in 90 % der Fälle – und somit niedrige GGT-Werte insbesondere bei schweren Verläufen der Alkoholabhängigkeit zu finden sind. Des Weiteren ist zu beachten, dass für die korpuskulären Ususmarker breite Normbereiche gelten (MCV: 81 - 95 fl, MCH: 26,0 - 32,0 pg), innerhalb dieser äthyltoxisch-bedingte Parameterveränderungen unerkannt bleiben, sofern keine Verlaufsmessungen erfolgen.

68,8 % des Kollektivs (53 Patienten) zeigten GGT-Erhöhungen (Median: 99 U/l [R 10 - 3535]), 54,6 % (42 Patienten) eine Makrozytose (Median: 97 fl [R 77 - 112]), 33,8 % (26 Patienten) hyperchrome Erythrozyten (Median: 32,5 pg [SD 2,9]) und nur 14,3 % (11 Patienten) zeigten Erhöhungen des CDT-Wertes (Median: 2,4 % [R 1,6 - 4,8]). In Gegenüberstellung von Untersuchungen zur diagnostischen Güte von Alkohol-Ususmarkern, wie die Studien von Hock et al. (2005) und Koivisto et al. (2006), liefern deren Kollektive von Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit vergleichbare mittlere bzw. mediane Werte: Koivisto et al. (2006) untersuchten 92 Patienten (mittleres Alter: 42 Jahre [SD 10], mittlere tägliche Konsummenge 147 g [SD 90]), die einen mittleres MCH von 33 pg (SD 2,2) für Männer bzw. 33 pg (SD 1,8) für Frauen zeigten. Das Kollektiv von Hock et al. (2005) (101 Patienten, Altersmedian: 45 Jahre [R 22 - 77], Median der mittleren täglichen Alkoholkonsummenge: 175 g [R 64 - 418]) zeigte für die GGT 117,5 U/l (95. Perzentil: 1183) bei Männern bzw. 98 U/l (95. Perzentil: 1794) bei Frauen und für das MCV 96,9 fl (95. Perzentil: 109), hingegen aber einen höheren medianen CDT-Wert mit 3,9 % (5. - 95. Perzentil: 2 - 14,9). Der deutlich niedrigere mediane, letztlich *normwertige* CDT-Wert des Kollektivs dieser Arbeit kann als nicht repräsentativ bewertet werden, da nur für 32,5 % desselben (25 Patienten) jeweils ein CDT-Wert vorlag.

Die Studiendatenlage zur Beziehung von biochemischen Parameterveränderungen und alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmalen, wie Konsumdauer und -menge, ist lückenhaft (Konsumdauer) oder inkonsistent (Konsummenge). Positive Korrelationen der Alkoholkonsummenge zu CDT, GGT (Conigrave et al. 2002, Hannuksela et al. 2007), MCV und

MCH (Koivisto et al. 2006) sind von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben worden. Andere Untersuchungen hingegen ergaben keine Korrelationen zwischen der Alkoholkonsummenge und der Höhe von GGT, MCV oder CDT (Hock et al. 2005). Wahrscheinlich sind diese Diskrepanzen auf interindividuelle Unterschiede zurückzuführen, die an weitere unbekannte Variablen gebunden sind. So konnten Sillanaukee et al. (2000) bei Alkoholkonsumierenden beispielsweise eine negative Korrelation von *Body-Mass-Index* (BMI) und CDT-Höhe zeigen und eine positive von Alter bzw. BMI und GGT-Höhe. Auch beim Patientenkollektiv dieser Arbeit konnten weder signifikante Korrelationen zwischen der mittleren täglichen Alkoholkonsummenge und den einzelnen Ususmarkern (GGT *[r = -0,036]*, MCV *[r = -0,102]*, MCH *[r = -0,016]*) noch zwischen der Dauer der Alkoholabhängigkeit und denselben (GGT *[r = -0,061],* MCV *[r = -0,053],* MCH *[r = 0,051])* offengelegt werden. Korrelationsrechnungen zwischen den alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmalen und CDT wurden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der schlechten Datenlage zu diesem Marker (siehe Abschnitt 3.4.4) nicht sinnvoll erschienen.

Hoch signifikante Unterschiede ergaben sich allerdings in den jeweiligen Gruppenvergleichen für die Ususmarker *GGT (p = 0,004)*, *MCV (p = 0,005)* und *MCH (p = 0,007)*. Demnach zeigten die Patienten der Gruppe E jeweils deutlich höhere Werte (Mediane: 147 U/l [R 10 - 3535] für GGT; 98,5 fl [R 77 - 112] für MCV; 32,9 pg [R 24,4 - 43] für MCH) als in Gruppe E+ (56 U/l [R 12 - 406] für GGT; 93 fl [R 79 - 106] für MCV; 31,7 pg [R 25 - 43,2] für MCH). Aufgrund der eindeutigen Signifikanz der p-Werte – ausgenommen CDT, für das infolge der schlechten Datenlage wahrscheinlich kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden konnte *(p = 0,697)* – kann angenommen werden, dass weitere unbekannte Variablen bestehen, die auf den Ausprägungsgrad der biochemischen Parameterveränderungen Einfluss nehmen.

Der erste Teil der vierten Hypothese dieser Arbeit nahm an, dass Gruppe E+ ausgeprägtere pathologische Abweichungen der biochemischen Parameter zeigen müsse als Gruppe E. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen jedoch Gruppe E signifikant höhere Parameterabweichungen zu. Als einflussnehmende Variablen könnten nicht allein individuelle Vulnerabilitätsfaktoren in Frage kommen, wie sie für biochemische Parameterabweichungen vorbeschrieben wurden (Sillanaukee et al. 2000), sondern auch die pathophysiologischen Bedingungen, die mit der affektiven Komorbidität zusammenhängen.

4.1.4 Interpretation der morphometrischen Daten

4.1.4.1 Interpretation der Kortexdickedifferenzen sowie Differenzen der kortikalen und subkortikalen Volumina des Gruppenvergleichs

Der Gruppenvergleich ergab, dass Gruppe E in 28 Clustern signifikant geringere mittlere Kortexdicken aufwies als Gruppe E+, wobei alle p-Werte, korrigiert für multiples Testen *(FDR)*, deutlich unterhalb des Niveaus von 0,05 signifikant waren *($p < 0,001$)*. Die höchste Signifikanz zeigten 10 der 28 Cluster *($p < 0,0001$)*.
Die 28 Cluster verteilten sich auf insgesamt 16 ROIs: Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius (rostraler und kaudaler Teil), Lobus paracentralis, Gyrus parietalis superior et inferior, Gyrus supramarginalis, Precuneus, Gyrus temporalis medius et inferior, Gyrus occipitalis lateralis, Gyrus lingualis, Cuneus, Cingulum (posteriorer Teil und Isthmus) sowie die Insula (siehe Tabelle 3 und Abbildung 9).
Der Gruppenvergleich zeigte für die kortikalen und subkortikalen Volumina des Weiteren, dass Gruppe E nahezu in allen untersuchten Hirnregionen signifikant geringere mittlere Volumina aufwies als Gruppe E+. Ausgenommen jeweils rechtshemisphärisch für den Nucleus caudatus *($p = 0,140$)*, das Putamen *($p = 0,237$)* und die weiße Substanz des Kleinhirns *($p = 0,231$)* waren alle p-Werte, korrigiert für multiples Testen *(Sidak)*, unterhalb des Niveaus von 0,05 signifikant und umfassten die Volumendifferenzen für die graue Substanz sowohl der Groß- als auch Kleinhirnrinde, für das subkortikale Grau, die Hippocampi und – jeweils linkshemisphärisch – den Nucleus caudatus, das Putamen und die weiße Substanz des Kleinhirns. Auch unter strengster Testbedingung, mittels *Pillai-Spur*, blieben diese Ergebnisse signifikant (siehe Tabelle 4).
Hiernach kann die erste Hypothese dieser Arbeit verworfen werden, die annahm, dass affektive Störungen oder Angsterkrankungen als Komorbiditäten der Alkoholabhängigkeit eine zusätzliche hirnstrukturelle Vulnerabilität bedingen müssen. Als Hinweis darauf konnte für Gruppe E+ kein einziger Cluster mit einer geringeren mittleren Kortexdicke als in Gruppe E gefunden werden, ebenso nicht für die mittleren kortikalen oder subkortikalen Volumina von Gruppe E+ im Vergleich zu Gruppe E. Diese Ergebnisse widersprechen zudem denen der Arbeitsgruppe von Sameti et al. (2011), die beobachten konnte, dass unter jenen Alkoholabhängigen, die eine zusätzliche psychiatrische Komorbidität aufwiesen, ausgeprägtere hirnstrukturelle Schäden – selbst noch nach im Mittel 6,3 Jahre bestehenden Abstinenzbedingungen – zu verzeichnen waren als bei nur Alkoholabhängigen.
In näherer topografischer Betrachtung des Verteilungsmusters der signifikanten Cluster über

die Regionen der Großhirnrinde – 6 Cluster frontal (ROIs: 1, 2, 3, 34), 3 Cluster temporal (ROIs: 18, 19), 10 Cluster parietal (ROIs: 10, 12, 13, 14, 16, 32) und 9 Cluster occipital (ROIs: 26, 27, 28, 33) – sind die Ergebnisse dieser Arbeit vereinbar mit denen anderer Studien zur strukturellen Bildgebung bei Alkoholabhängigen, wonach in Bereichen des gesamten zerebralen Kortex – sowohl frontal (Götze et al. 1978, Pfefferbaum et al. 1998, Maes et al. 2000, Fein et al. 2002, Chanraud et al. 2007, Fortier et al. 2011), temporal (Pfefferbaum et al. 1998, Chanraud et al. 2007, Fortier et al. 2011), parietal (Götze et al. 1978, Fein et al. 2002, Chanraud et al. 2007, Fortier et al. 2011) als auch occipital (Fortier et al. 2011) – Volumendefizite zu erwarten waren. Allgemein wurde für das Frontalhirn bisher eine besondere äthyltoxische Vulnerabilität beobachtet (Götze et al. 1978, Kril et al. 1997, Oscar-Berman und Marinković 2007, Bühler und Mann 2011), die sich in dieser Arbeit aber nicht bestätigen lässt. Als Kortexregionen, die die meisten signifikanten Cluster aufweisen, wären demnach dem Parietal- und Occipitallappen eine besondere Vulnerabilität zuschreiben.

Gemäß strukturellen Bildgebungsbefunden bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen (siehe Abschnitt 1.3.5) hätte ferner erwartet werden können, dass gerade Volumendefizite des Frontalhirns (Koolschijn et al. 2009, Atmaca et al. 2012, Na et al. 2013) und anterioren Cingulums (Uchida et al. 2008, Van Tol et al. 2010), die für beide Krankheitsgruppen – und erstere auch für die Alkoholabhängigkeit – als gemeinsam beschrieben wurden, besonders ausgeprägt zu verzeichnen wären. Volumendefizite des anterioren Cingulums konnten in dieser Arbeit jedoch gar nicht gefunden werden.

Die in dieser Arbeit für Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ aufgezeigten signifikanten Volumendefizite des Cerebellums, insbesondere der Kleinhirnrinde *(p = 0,006),* können vor dem Hintergrund der bisherigen Studiendatenlage als erwartungsgemäß gelten (Chanraud et al. 2007, Bühler und Mann 2011). Auch wenn strukturell erfassbare Kleinhirnschäden oft einhergehen mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen des Alkoholismus, so der Wernicke-Korsakow-Enzephalopathie (Kril et al. 1997, de la Monte und Kril 2014) oder aber der alkoholassoziierten Demenz (Ridley et al. 2013), können sie dennoch, wie die Arbeitsgruppe von Chanraud et al. (2007) bei Alkoholabhängigen (mittlere Abhängigkeitsdauer: 8 Jahre [SD 6,3], mittlere tägliche Konsummenge von Ethanol: 242 g [SD 144]) aufzeigen konnte, auch unabhängig von alkoholassoziierten Folgeerkrankungen nachgewiesen werden.

Signifikant geringere Volumina zeigte Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ auch für weitere subkortikale Regionen, so die Nuclei caudati *(p =0,005),* die Putamina *(p = 0,004)* und Hippocampi *(p = 0,006)*. Strukturelle Veränderungen der Basalganglien und des limbischen

Systems bei Alkoholabhängigen können der Studiendatenlage nach ebenfalls als erwartungsgemäß gelten. Veränderungen der Netzwerkfunktion des mesokortikolimbischen Systems (siehe Abschnitt 1.2.5.2), die mit der Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens (*Striatal-Shift-Theory* und andere) in Verbindung gebracht werden (Everitt und Robbins 2005), müssen mittels struktureller Bildgebung aber nicht zwingend erfassbare Korrelate bieten (Bühler und Mann 2011). So belegen MRT-basierte Hirnbefunde sowohl für das Striatum als auch die Hippocampusformation Volumendefizite insbesondere für Patienten mit einer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Campbell et al. 2004, Koolschijn et al. 2009), aber auch für das gesamte mesokortikolimbische System Alkoholabhängiger im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, selbst wenn diese zum Untersuchungszeitpunkt bereits im Mittel 5,9 Jahre abstinent waren (Makris et al. 2008). Bihemisphärisch für das ventrale Striatum (NAc) und die Hippocampusformation konnten nicht zuletzt auch Sameti et al. (2011) subkortikale Volumendefizite bei Alkoholabhängigen mit komorbider Angststörung im Vergleich zu nur Alkoholabhängigen nachweisen und dies ebenfalls selbst noch nach einer mittleren Abstinenzdauer von 6,3 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Insofern können in diesem Zusammenhang die Volumendefizite für Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+, entgegen eines hypothetisch erwarteten Summationseffekts hirnstruktureller Schäden durch Alkoholabhängigkeit und affektive Komorbiditäten, als besonders überraschend bewertet werden.

Die Betrachtung des hirntopografischen Verteilungsmusters der morphometrischen Gruppendifferenzen dieser Arbeit zeigt des Weiteren eine Linkslateralisierung insbesondere kortikal. So lag der überwiegende Teil der signifikanten Cluster – 19 von 28 Clustern (67,9 %) – auf der linken Hemisphäre (siehe Tabelle 3 und Abbildung 9). Hinsichtlich der Frage, ob hirnstrukturelle Schäden bei Alkoholabhängigen hemisphärische Lateralisierungseffekte zeigen, besteht eine inkonsistente Studiendatenlage. In Verbindung mit neurofunktionellen Defiziten, die Alkoholabhängige typischerweise klinisch zeigen, wird allerdings eher eine Rechtslateralisierung der Schäden angenommen *(Right Hemisphere Hypothesis)* (Oscar-Berman und Marinković 2007). Diese konnten nicht zuletzt auch von Makris et al. (2008) gezeigt werden, die speziell das mesokortikolimbische System auf strukturelle Veränderungen unter dem Einfluss äthyltoxischer Wirkung untersuchten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten hier Alkoholabhängige in allen mesokortikolimbischen Strukturen (dorsolateral-präfrontaler Kortex, orbitofrontaler Kortex, Cingulum, Insula,

Amygdala, Hippocampus und NAc) strukturelle Defizite, am ausgeprägtesten allerdings im rechten dorsolateral-präfrontalen Kortex, der rechten anterioren Insula, dem rechten NAc, aber auch der linken Amygdala.

4.1.4.2 Interpretation der Korrelationsanalysen

Im Gegensatz zum zweiten Teil der vierten Hypothese dieser Arbeit ergaben die Korrelationsanalysen zu den Variablen *Alkoholabhängigkeitsdauer* bzw. *-konsummenge* und *Kortexdicke* für keine der Vergleichsgruppen Signifikanzen, ebenso nicht zu den Variablen *Alkoholkonsummenge* und *kortikale* bzw. *subkortikale Volumina*.
Ausschließlich für Gruppe E ergaben die Korrelationsanalysen zu den Variablen *Alkohol-abhängigkeitsdauer* und *kortikale* bzw. *subkortikale Volumina* des Weiteren aber negative Beziehungen – alle p-Werte, korrigiert für multiples Testen *(FDR),* waren unterhalb des Niveaus von 0,05 signifikant –, jedoch nur in mäßiger Ausprägung für folgende Hirn-regionen (siehe Tabelle 5): graue Substanz insgesamt *(r = -0,408)*, subkortikales Grau *(r = -0,579),* die Kleinhirnrinde (linke Hemisphäre: *r = -0,475*/rechte Hemisphäre: *r = -0,514*), die weiße Substanz der rechten Kleinhirnhemisphäre *(r = -0,490)*, die Nuclei caudati (links: *r = -0,514*/rechts: *r = -0,407*), das linke Putamen (*r = -0,430*) und die Hippocampi (links: *r = -0,552*/rechts: *r = -0,463*). Diese Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen der bisherigen Beobachtung einer für äthyltoxische Effekte offensichtlich vulnerableren Gruppe E. Und in Betrachtung der Korrelationsanalysen zu den Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke* werden im Wesentlichen drei Ergebnisse augenscheinlich (siehe Tabelle 6), die dieser Beobachtung ebenfalls entsprechen: Erstens, es zeigten sich deutlich mehr Cluster mit Korrelationen für Gruppe E als Gruppe E+: 239 zu 86. Zweitens, es zeigten sich deutlich mehr Cluster mit negativen als positiven Korrelationen für Gruppe E als Gruppe E+: 234 zu 40. Und drittens, jeweils deutlich mehr Cluster mit positiven als negativen Korrelationen zeigte Gruppe E+ als Gruppe E für MCV (20 zu 3) und MCH (23 zu 1). Zudem ergaben die Korrelationsanalysen zu den Variablen *Ususmarker* und *kortikale* bzw. *subkortikale Volumina*, wenn auch nur in geringem Umfang, so wiederum aber ausschließlich für Gruppe E (siehe Tabelle 5) Signifikanzen als negative Beziehungen von GGT und dem Volumen der grauen Substanz insgesamt *(r = -0,397)* sowie der GGT und dem Volumen der Großhirnrinde (insgesamt: *r = -0,425*/nur linke Hemisphäre: *r = -0,413*/nur rechte Hemisphäre: *r = -0,426*).
Wie schon im Abschnitt 4.1.3 diskutiert, sollte eine Bewertung der infolge des Konsums von Alkohol auftretenden biochemischen Parameterveränderungen nur sehr zurückhaltend erfolgen, da die Studiendatenlage zu ihrer Eignung als Marker für die quantitative Bemessung

eines Alkoholkonsums inkonsistent ist (Conigrave et al. 2002, Hock et al. 2005, Koivisto et al. 2006, Hannuksela et al. 2007). Und obwohl dementsprechend in dieser Arbeit weder signifikante Korrelationen der Variablen *Ususmarker* und *Alkoholabhängigkeitsdauer* bzw. *-konsummenge* festgestellt werden konnten noch signifikante Gruppenunterschiede bei der Alkoholabhängigkeitsdauer *(p = 0,977)* bzw. -konsummenge *(p = 0,113),* kann zusammen mit den hoch signifikanten Gruppenunterschieden bei der Höhe der einzelnen Ususmarker *GGT (p = 0,004)*, *MCV (p = 0,005)* und *MCH (p = 0,007)* dennoch insgesamt angenommen werden, dass sich offensichtlich eine erhöhte äthyltoxische Vulnerabilität der Gruppe E herausgestellt hat: So zeigte diese in ausgeprägtem Maße negative Korrelationen von GGT (59 Cluster), MCV (86 Cluster) und MCH (89 Cluster) jeweils zur Kortexdicke. Hiermit vereinbar konnte bereits eine Arbeitsgruppe um Chen et al. (2012) als indirekte Hinweise auf den neurotoxischen Effekt von Ethanol bei Alkoholabhängigen signifikante negative Korrelationen der GGT zum Volumen der grauen bzw. weißen Substanz – als auch eine positive Korrelation zum Volumen des Zerebrospinalraums – herausstellen. In Gruppe E+ waren negative Korrelationen hingegen nur für die Beziehung von GGT und Kortexdicke ausgeprägt, dies mit 31 Clustern aber auch deutlich geringer.

Eine Interpretation nicht zuletzt der positiven Korrelationen von Ususmarkern und Kortexdicke – vornehmlich für Gruppe E+ (45 Cluster), aber auch Gruppe E (5 Cluster) – ist schwierig (siehe Tabelle 16), da ein solcher Zusammenhang bei Alkoholabhängigen, also die Beziehung einer mit zunehmender Leber- und Hämatotoxizität des Ethanols scheinbar abnehmenden Neurotoxizität, den bisherigen Erkenntnissen über äthyltoxische Effekte widerspricht. Im Gegenteil lassen gerade zunehmende äthyltoxische Leberschäden zusätzliche neurotoxische Effekte vermuten, so die systemische Akkumulation von Ammoniak und, wie neuere Untersuchungen belegen, auch die von aromatischen Aminosäuren und toxischen Lipiden als weitere pathophysiologische Metabolite eines gestörten Leberstoffwechsels (de la Monte und Kril 2014). Jedoch wurden vornehmlich für die korpuskulären Ususmarker positive Korrelationen zur Kortexdicke verzeichnet: 47 von 50 Clustern zeigten diese. Eine einfache Erklärung für diese Korrelationen könnte demnach in der Breite der Normbereiche von MCV und MCH liegen (siehe Abschnitt 4.1.3), innerhalb dieser sich – ohne erfolgte Verlaufsmessungen – äthyltoxisch-bedingte Parameterveränderungen nicht erfassen lassen. Dagegen spricht allerdings ein deutlicher Gruppenunterschied: So waren für Gruppe E+ 43 dieser 47 Cluster zu verzeichnen. Denkbar wäre demnach, dass hier direkte neurobiologische Effekte von affektiven Störungen bzw. Angsterkrankungen als Komorbiditäten eine protektive Rolle spielen. Denkbar wäre auch, dass die strukturelle Hirnmorphologie der

komorbiden Alkoholabhängigen vorhandene neurotoxische Effekte überdeckt: Sowohl für affektive Störungen (Qiu et al. 2014) als auch Angsterkrankungen (Uchida et al. 2008) wurden relative Volumenzunahmen u.a. der grauen Substanz der Insula, des Gyrus temporalis superior oder des Mittelhirns mittels struktureller Bildgebung, zumindest aber Aktivitätssteigerungen dieser Hirnregionen durch funktionelle Bildgebungsverfahren, nachgewiesen (Damsa et al. 2009). Nicht zuletzt wären auch pharmakologische Effekte denkbar, die als Störfaktoren Einfluss nehmen können.

Die Annahme des zweiten Teils der vierten Hypothese dieser Arbeit, dass in Erwartung eines Summationseffekts hirnstruktureller Schäden durch zusätzliche affektive Komorbiditäten bei Alkoholikern sich dieser auch in den Korrelationsanalysen abbilden müsse, konnte der Gruppenvergleich somit ebenfalls nicht bestätigen.

Lateralisierungseffekte, die im Sinne ausgeprägterer Schädigungsmuster der linken Hemisphäre bereits bei der Interpretation der kortikalen und subkortikalen Volumendifferenzen diskutiert wurden (siehe Abschnitt 4.1.4.1), konnten die Korrelationsanalysen ebenfalls liefern. So ergab sich für Gruppe E+ eine Linkslateralisierung mit einem Verhältnis von 30 zu 10 Clustern negativer Korrelationen, für Gruppe E aber – eher der *Right-Hemisphere-Hypothesis* (Oscar-Berman und Marinković 2007) entsprechend – ein Verhältnis von 109 zu 125 Clustern.

4.1.4.3 Schlussfolgerungen

Untersuchungsziel dieser Arbeit war es, strukturell-hirnmorphologische Unterschiede zwischen alkoholabhängigen Patienten mit (Gruppe E+) und ohne affektive Komorbiditäten (Gruppe E) herauszustellen. Auf Grundlage der Annahme, dass sich additiv zu äthyltoxischen Effekten auch die affektive Pathologie negativ auf die Hirnmorphologie auswirke, lautete die erste Hypothese, dass Gruppe E+ ausgeprägtere strukturelle Defizite zeigen müsse. Der morphometrische Gruppenvergleich lieferte allerdings gegenteilige Ergebnisse, wonach sich mittels oberflächenbasierter Morphometrie 28 Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken *(pFDR < 0,05 [10 der 28 Cluster: $p \leq 0{,}0001$)* für Gruppe E herausstellten. Auch der Gruppenvergleich kortikaler und subkortikaler Volumina ergab für alle untersuchten Hirnregionen keine einzige Hirnregion mit signifikant höheren Volumina für Gruppe E. Hingegen zeigte Gruppe E für die Groß- und Kleinhirnrinde, die weiße Substanz der linken Kleinhirnhemisphäre, den linken Nucleus caudatus, das linke Putamen und die Hippocampi signifikant geringere mittlere Volumina *(pSidak < 0,05)* und sogar hoch signifikante Ergebnisse *($p \leq 0{,}001$)* für das Volumen der grauen Substanz (global), das subkortikale Grau,

die Rinde der linken Kleinhirnhemisphäre und den rechten Hippocampus. Hiernach musste die erste Hypothese Ablehnung finden (siehe Abschnitt 4.1.4.1).

Im Verlauf der Diskussion konnte des Weiteren hergeleitet werden, dass offensichtlich keine simple Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Ausprägung der alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmale *Alkoholabhängigkeitsdauer* bzw. *-konsummenge* und der von äthyl-toxischen Hirnschäden zu bestehen scheint, die diesen signifikanten Gruppenunterschied hätte erklären können. So unterschieden sich beide Gruppen weder signifikant bei der medianen *Alkoholabhängigkeitsdauer* noch bei der medianen *mittleren täglichen Alkoholkonsummenge* und ferner auch nicht bei der medianen *Zahl an Entgiftungsbehandlungen*. Und signifikante Beziehungen dieser alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmale zur Morphometrie konnten lediglich in geringem Umfang für die Variablen *Alkoholabhängigkeitsdauer* und *kortikale* bzw. *subkortikale Volumina* gefunden werden, dies zudem in nur mäßiger Ausprägung *(Spearman´s Rho: alle r´s > 0,4 und < 0,6)* und auch nur für Gruppe E (siehe Abschnitt 4.1.4.2). Hiernach musste auch die zweite Hypothese abgelehnt werden, die annahm, dass Gruppe E+ anhand der Ausprägung von alkoholspezifischen Erkrankungsmerkmalen insgesamt einen schwereren Erkrankungsverlauf der Alkoholabhängigkeit erkennen lassen müsse als Gruppe E.

Im Weiteren ergaben die Korrelationsanalysen zu den Variablen *Ususmarker* (GGT, MCV bzw. MCH) und *Kortexdicke* in großem Umfang von 234 Clustern signifikante negative Beziehungen für Gruppe E, aber nur von 40 Clustern für Gruppe E+. Gruppe E+ zeigte hier hingegen in größerem Umfang signifikante positive Korrelationen, insbesondere für MCV (20 Cluster) und MCH (23 Cluster). Nicht zuletzt konnten signifikante Korrelationen zu den Variablen *Ususmarker* und *kortikale* bzw. *subkortikale Volumina* lediglich für die GGT in Gruppe E gefunden werden. Diese zeigten in geringem Umfang (graue Substanz [insgesamt] und Großhirnrinde) gering bis mäßig ausgeprägte negative Beziehungen *(Spearman´s Rho: alle r´s > 0,3 und < 0,5)*. Auch der zweite Teil der vierten Hypothese, in dem angenommen wurde, dass negative Korrelationen als Ausdruck eines insgesamt schwereren Krankheits-verlaufs ausgeprägter in Gruppe E+ zu verzeichnen seien (siehe Abschnitt 4.1.4.2), musste demnach Ablehnung finden.

Entsprechend nicht zuletzt auch den jeweils hoch signifikanten Gruppenunterschieden für die einzelnen Ususmarker *GGT (p = 0,004)*, *MCV (p = 0,005)* und *MCH (p = 0,007),* wonach Gruppe E höhere mediane pathologische Parameterabweichungen aufwies – dies widerlegt ferner den ersten Teil der vierten Hypothese, der ein entgegengesetztes Ergebnis annahm (siehe Abschnitt 4.1.3) – weisen die Ergebnisse dieser Arbeit somit Gruppe E insgesamt eine

höhere äthyltoxische Vulnerabilität zu. Und sie widerlegen damit die hypothetische Annahme, dass Gruppe E+ infolge eines vermuteten Summationseffekts der Pathomechanismen von Alkoholabhängigkeit und affektiver Komorbidität ausgeprägtere hirnstrukturelle Defizite zeigen müsse.

Die Ursachen hierfür können nur vermutet werden: *Alters-* oder *Geschlechterverteilung* als Variablen erscheinen effektlos, da jeweils keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden konnten und somit auch der erste Teil der dritten Hypothese dieser Arbeit Ablehnung fand (siehe Abschnitt 4.1.1.3). Und da *Alkoholabhängigkeitsdauer* und *mittlere tägliche Alkoholkonsummenge* als Variablen ohne signifikante Gruppenunterschiede ebenso effektlos erscheinen (siehe Abschnitt 4.1.2.1 und 4.1.2.2) – entsprechend ergaben sich schlussendlich auch keine signifikanten Korrelationen der Variablen *Ususmarker* und *Alkoholabhängigkeitsdauer* bzw. *-konsummenge* (siehe Abschnit 4.1.3) –, müssen weitere unbekannte Variablen vermutet werden, die möglicherweise nicht nur auf die Neurotoxizität des zugeführten Ethanols Einfluss nehmen, sondern auch auf dessen Hepato- und Hämatotoxizität. Naheliegend wäre es anzunehmen, dass die gegebenen Bedingungen der affektiven Pathophysiologie entsprechende Variablen erzeugen. Unter diesem Blickwinkel erscheinen zukünftige Untersuchungen sinnvoll, die insbesondere auch den Einfluss der antidepressiven Medikation in einen korrelativen Zusammenhang zu den strukturellen Bildgebungsbefunden setzen.

4.2. Limitation der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in Hinblick auf verschiedene Limitationen kritisch zu betrachten.

Da eine retrospektive Untersuchung vorgenommen wurde, waren zunächst die für *nicht-*interventionelle Studiendesigns typischen Fehlerquellen zu erwarten: Erstens konnten nicht alle Patienten des Betrachtungszeitraums in das Patientenkollektiv eingeschlossen werden *(selection bias)*, da nicht bei jedem Patienten eine MRT des Schädels erfolgt war (256 Patienten), abweichende Scan-Parameter eine Vergleichbarkeit der Bilddatensätze ausschlossen (74 Patienten) oder aber 1,5-Tesla-Bilddatensätze vorlagen (59 Patienten). Zweitens ergaben sich infolge der Aktensichtung lückenhafte Dokumentationen sowohl für die Abhängigkeitsschweremerkmale (Dauer der Alkoholabhängigkeit [42,9 % der Daten], mittlere tägliche Alkoholkonsummenge [18,2 % der Daten], Anzahl der erfolgten Entgiftungsbehandlungen [5,2 % der Daten]), einen Teil der Laborparameter (GGT [1 % der Daten], CDT [67,5 % der

Daten]) als auch über den Einsatz antidepressiver Substanzen in Gruppe E+ (17,1 % der Daten). Drittens bestanden keine einheitlichen Befragungsprozeduren, wie bereits in Abschnitt 4.1.2.2 diskutiert wurde. Viertens mussten für die Retrospektivdaten, die auf Anamnesen beruhten, *Erinnungsverzerrungen* seitens der Patienten *(recall bias)* angenommen werden. Fünftens erfolgten die im Rahmen der qualifizierten stationären Entgiftungsbehandlungen (Regeldauer: 3 - 6 Wochen) erhobenen strukturellen Bildgebungen jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Sechstens lieferten die Unterlagen keine Informationen über die *Händigkeit* der Patienten, wodurch weitergehende Interpretationen der erhobenen Lateralisierungseffekte nicht sinnvoll waren.

Des Weiteren zeigte sich bei der statistischen Auswertung der Grundgesamtheit des Patientenkollektivs nur näherungsweise eine Normalverteilung *(Kolmogorov-Smirnov-Test: $p = 0,02$)*.

Als Kovariable konnte der Effekt der antidepressiven Medikation auf die Hirnstruktur in Gruppe E+ nicht in die Korrelationsanalysen einfließen, da es sich um eine nominale Variable *(Ja-oder-Nein-Bedingung)* handelte.

Aus technischen Gründen konnten mittels der *FreeSurfer*-Methode die für die Mechanismen von Alkoholabhängigkeit, affektiven Störungen und Angsterkrankungen neurobiologisch relevanten Hirnregionen *NAc* und *Amygdala* nicht erfasst werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Infolge chronischen Alkoholmissbrauchs zeigen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit ausgedehnte neuropathologische Veränderungen, die mittels struktureller Bildgebung nachweisbar sind und in der Form von Atrophien des zerebralen Kortex (Carlen et al. 1978), des Kleinhirns (Chanraud et al. 2007) und subkortikaler Hirnregionen – insbesondere auch limbische Strukturen – imponieren (Makris et al. 2008). Vor dem Hintergrund der hohen Koinzidenz der Alkoholabhängigkeit mit affektiven Störungen und Angsterkrankungen (Schneider et al. 2001) war es Ziel dieser Arbeit, strukturell-hirnmorphologische Unterschiede zwischen Alkoholabhängigen mit und ohne affektive Komorbidität zu untersuchen. Da strukturelle Bildgebungsbefunde bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen Gemeinsamkeiten mit denen von Alkoholabhängigen aufweisen – insbesondere in frontokortikalen (Koolschijn et al. 2009, Na et al. 2013) und limbischen Regionen (Koolschijn et al. 2009, Uchida et al. 2003) – lautete die hypothetische Annahme, dass eine morphometrische und statistische Vergleichsanalyse für die Gruppe der Alkoholabhängigen *mit* affektiven Komorbiditäten signifikant ausgeprägtere Kortexdicke- bzw. Volumendefizite liefern müsse – im Sinne eines Summationseffekts der Pathologien. Des Weiteren war hypothetisch anzunehmen, dass die Gruppe der komorbiden Alkoholabhängigen, infolge wechselseitiger negativer Effekte der Pathologien auch auf der Ebene des Konsumverhaltens (Schuckit et al. 2006), einen über definierte Abhängigkeitsschweremerkmale sowie biochemische Parameterveränderungen sich abbildenden schwereren Krankheitsverlauf zeigen müsse. Nicht zuletzt sollten diesen Annahmen entsprechend Korrelationsanalysen signifikante Beziehungen zwischen den Abhängigkeitsschweremerkmalen bzw. biochemischen Parameterveränderungen und der Ausprägung von Kortexdicke- und Volumendefiziten liefern.

Das Patientenkollektiv umfasste 77 Patienten, die im Zeitraum von 2008 - 2012 an der psychiatrischen Klinik der Universitätsmedizin Göttingen eine qualifizierte stationäre Alkohol-Entgiftungsbehandlung durchführen ließen und in diesem Rahmen eine strukturelle Bildgebung mittels 3-Tesla-MRT erhielten. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich retrospektiv durch Patientenaktensichtung und Aquirierung der betreffenden MRT-Bilddatensätze. Die morphometrische Vergleichsanalyse erfolgte computergestützt mittels des etablierten Softwarepakets *FreeSurfer* (Cardinale et al. 2014) für morphometrische Gruppenvergleichsanalysen und eine grafische Darstellung der Ergebnisse als Kortexoberflächentopografie.

Vergleichbare Studien zur strukturellen Bildgebung bei Alkoholabhängigen mit komorbiden Störungen konnten mittels systematischer Literaturrecherche bis auf eine Ausnahme (Sameti et al. 2011) nicht gefunden werden. Während Sameti et al. (2011) im Ergebnis – entsprechend der Vermutung von Summationseffekten – subkortikale Volumendefizite des ventralen Striatums (NAc) und der Hippocampusformation für komorbide Alkoholabhängige im Vergleich zu nur Alkoholabhängigen zeigen konnten, ergaben sich in der vorliegenden Arbeit demgegenüber ausgeprägt konträre Ergebnisse, wonach alle aufgestellten Hypothesen abgelehnt werden mussten: In 28 oberflächentopografischen Clustern zeigte die Gruppe der nur Alkoholabhängigen im Vergleich zur Gruppe der komorbiden Alkoholabhängigen signifikant geringere Kortexdicken. Für die untersuchten subkortikalen Volumina (Cerebellum, Nucleus caudatus, Putamen und Hippocampus) zeigte sich dieser signifikante Gruppenunterschied ebenfalls – alle Rechnungen waren, korrigiert für multiples Testen, signifikant unterhalb des Niveaus 0,05. Auch die Korrelationsanalysen der Variablen *Abhängigkeitsschweremerkmale* (Alkoholabhängigkeitsdauer, mittlere tägliche Alkoholkonsummenge) bzw. *biochemische Parameter* (GGT, MCV und MCH) und *Kortexdicke* bzw. *subkortikale Volumina* zeigten in ausgeprägtem Maße signifikante *negative* Korrelationen ausschließlich für die Gruppe der nur Alkoholabhängigen.

Signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der Abhängigkeitsschweremerkmale konnten nicht festgestellt werden.

Vor dem Hintergrund der Limitationen der vorliegenden Arbeit sollten zukünftige Untersuchungen unter Erfassung eines größeren Patientenkollektivs zu konsequent parametrischen Testbedingungen die vorliegende Untersuchung wiederholen und dies insbesondere unter Einbeziehung der antidepressiven Medikation als Kovariable.

8. LITERATURVERZEICHNIS

Angenendt J, Frommberger U, Berger M: Angststörungen; in: Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, 4. Auflage; hrsg. v. Berger M unter Mitarbeit von Hecht H; Urban & Fischer Verlag, München 2011, 513-553

Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry – the methods. Neuroimage 11(6), 805-821

Atmaca M, Yildirim H, Gurok MG, Akyol M (2012): Orbito-frontal cortex volumes in panic disorder. Psychiatry Investig 9, 408-412

Becker U, Deis A, Sørensen TIA, Grønbæk M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G (1996): Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: A Prospektive Population Study. Hepatology 23(5), 1025-1029

Bengel J, Hecht H, Frommberger U: Anpassungsstörungen; in: Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, 4. Auflage; hrsg. v. Berger M unter Mitarbeit von Hecht H; Urban & Fischer Verlag, München 2011, 603-611

Berger M, Van Calker D, Brakemeier EL, Schramm E: Affektive Störungen; in: Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, 4. Auflage; hrsg. v. Berger M unter Mitarbeit von Hecht H; Urban & Fischer Verlag, München 2011, 421-512

Brady KT, Sinha R (2005): Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. Am J Psychiatry 162(8), 1483-1493

Bronisch T, Wittchen HU (1992): Lifetime and 6 month prevalence of abuse and dependence of alcohol in the Munich-Follow-up Study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 241, 273-282

Bühler M, Mann K (2011): Alcohol and the human brain: A systematic review of different neuroimaging methods. Alcohol Clin Exp Res 35 (10), 1771-1793

Cala LA (1987): Is CT scan a valid indicator of brain atrophy in alcoholism? Acta Med Scand 221(S717), 27-32

Campbell S, MacQueen G (2006): An update on region brain volume differences associated with mood disorders. Curr Opin Psychiatry 19, 25-33

Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM (2004): Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry 161(4), 598-607

Cardinale F, Chinnici G, Bramerio M, Mai R, Sartori I, Cossu M, Lo Russo G, Castana L, Colombo N, Caborni C, De Momi E, Ferrigno G (2014): Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. Neuroinformatics 12(4), 535-542

Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC, Wilkinson DA, Rankin JG (1978): Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. Science 200, 1076-1078

Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, Reynaud M, Martinot JL (2007): Brain Morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. Neuropsychopharmacology 32(2), 429-438

Chen CH, Walker J, Momenan R, Rawlings R, Heilig M, Daniel W. Hommer DW (2012): Relationship between liver function and brain shrinkage in patients with alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 36(4), 625-632

Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB (2003): Traditional markers of excessive alcohol use. Addiction 98(2), 31-43

Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999): Cortical surface-based analysis – I. segmentation and surface reconstruction. Neuroimage 9, 179-194

Damsa C, Kosel M, Moussally J (2008): Current status of brain imaging in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry 22(1), 96-110

De la Monte SM, Kril JJ (2014): Human alcohol-related neuropathology. Acta Neuropathol 127, 71-90

Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ (2006): An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. Neuro Image 31, 968-980

Di Chiara G, Bassareo V (2007): Reward system and addiction: what dopamine does and doesn´t do. Curr Opin Pharmacol 7(1), 69-76

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V(F), Klinische-diagnostische Leitlinien, 9. überarbeitete Auflage; hrsg. v. Weltgesundheitsorganisation; Verlag Hans Huber, Bern 2014

Engel K, Bandelow B, Gruber O, Wedekind D (2009): Neuroimaging in anxiety disorders. J Neural Transm 116, 703-716

Everitt BJ, Robbins TW (2005): Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nature Neurosci 8(11), 1481-1489

Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ (2002): Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. Alcohol Clin Exp Res 26(4), 558-564.

Fischl B, Dale AM (2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci 97(20), 11050-11055

Fischl B, Sereno MI, Dale AM (1999): Cortical surface-based analysis – II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. Neuroimage 9, 195-207

Fischl B, Salat DH, Busa E, Alber M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S (2002): Whole Brain Segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron 33, 341-355

Fischl B, Van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D (2004): Automatically parcellating the human cerebral cortex. Cereb Cortex 14(1),11-22

Flagel SB, Clark JJ, Robinson TE, Mayo L, Czuj A, Willhuhn I, Akers A, Clinton SM, Phillips PEM, Akil H (2011): A selective role for dopamine in reward learning. Nature 469 (7328), 53-57

Fontaine R, Breton G, Déry R, Fontaine S, Elie R (1990): Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. Biol Psychiatry 27, 304-310

Fortier CB, Leritz EC, Salat DH et al (2011): Reduced cortical thickness in abstinent alcoholics and association with alcoholic behavior. Alcohol Clin Exp Res 35(12), 2193–2201

Gaertner B, Meyer C, John U, Freyer-Adam J: Alkohol – Zahlen und Fakten zum Konsum; in: Jahrbuch Sucht 2013; hrsg. v. DHS - Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.; Pabst Science Publishers, Lengerich 2013

Gao B, Bataller R (2011): Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 141, 1572–1585

Götze P, Kühne D, Hansen J, Knipp HP (1978): Hirnatrophische Veränderungen bei chronischem Alkoholismus. Arch Psychat Nervenkr 226(2), 137-156

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K (2004): Prevalence and co-occurence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry 61(8), 807-816

Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM (2013): Widespread reductions in gray matter volume in depression. Neuroimage Clin 3, 332-339

Hammen C (2005): Stress and depression. Annu Rev Clin Psychol 1, 293-319.

Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AET, Savolainen MJ (2007): Biochemical markers of alcoholism. Clin Chem Lab Med 45(8), 953-961

Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF (2007): Prevalence, correlates, disability and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States. Arch Gen Psychiatry 64(7), 830-842

Heilig M, Koob GF (2007): A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. Trends Neurosci 30(8), 399–406

Heinz A, Batra A, Scherbaum N, Gouzoulis-Mayfrank E: Neurobiologie der Abhängigkeit – Grundlagen und Konsequenzen für Diagnose und Therapie von Suchterkrankungen, 1. Auflage; W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2012

Hendriks HFJ: Alkoholstoffwechsel; in: Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten, 2. Auflage; hrsg. v. Singer M, Teyssen S; Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2005, 89-98

Hettema JM, Neale MC, Kendler KS (2001): A Review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. Am J Psychiatry 158, 1568-1578

Hietala J, Puuka K, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O (2005): Serum gamma-glutamyl transferase in alcoholics, moderate drinkers and abstainers: Effect on GT reference intervals at population level. Alcohol Alcohol 40(6), 511-514

Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, Horster S, Limmer C, Stecker G, Soyka M (2005): Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), γ-glutamyltransferase (γ-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. Addiction 100, 1477-1486

Jackson ME, Moghaddam B (2001): Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. J Neurosci 21(2), 676-681

Kapfhammer HP: Angstörungen; in: Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, 4. Auflage; hrsg. v. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP; Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2011, 499-570

Kiefer F, Soyka M: Störungen durch Alkohol; in: Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, 4. Auflage; hrsg. v. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP; Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2011, 133-162

Kluge F, Seebold E: Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache, 25. Auflage; Walter de Gruyter Verlag, Berlin/Boston 2011, 31, s.v. „Alkohol“

Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemelä O (2006): Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. J Lab Clin Med 147(4), 191-196

Koob GF (2003): Alcoholism: Allostasis and beyond. Alcoholism Clin Exp Res 27(2), 232-243

Koolschijn PCMP, Haren NEM van, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2009): Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Hum Brain Mapp 30, 3719-3735

Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H (1997): The cerebral cortex damaged in chronic alcoholics. Neurosci 79(4), 983-998

Krystal JH, Staley J, Mason G, Petrakis IL, Kaufman J, Harris RA, Gelernter J, Lappalainen J (2006): Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism – Intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. Arch Gen Psych 63, 957-968

Kushner MG, Sher KJ, Erickson DJ (1999): Prospective analysis of the relation between DSM-III Anxiety disorders and alcohol use disorders. Am J Psychiatry 156(5), 723-732

Laux G: Depressive Störungen; in: Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, 4. Auflage; hrsg. v. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP; Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2011, 371-460

Le Merrer J, Becker JAJ, Befort K, Kieffer BL (2009): Reward processing by the opioid system in the brain. Physiol Rev 89(4), 1379-1412

Li YF, Cornish KG, Patel KP (2003): Paraventricular Nucleus of hypothalamus in rats with heart failure. Circ Res 93(10), 990-997

Lieber CS (1997): Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. Clinica Chimica Acta 257, 59-84

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Al Mazroa MA, Amann M, Anderson HR, Andrews KG (2012): A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380, 2224 - 2260

Lovinger DM, White G, Weight FF (1989): Ethanol inhibits NMDA activated ion current in hippocampal neurons. Science 243, 1721-1724

Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen, 17. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010

Maes M, Vandoolaeghe E, Degroote J, Altamura C, Roels C, Hermans P (2000): Linear CT-scan measurements in alcohol-dependent patients with and without delirium tremens. Alcohol 20(2), 117-123

Makris N, Oscar-Berman M, Kim S, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS, Phil D, Marinkovic K, Breiter HC, Gasic GP, Harris GJ (2008): Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. Biol Psychiatry 64 (3), 192-202

Malhi GS, Lagopoulos J (2008): Making sense of neuroimaging in psychiatry. Acta Psychiatr Scand 117(2), 100-117

Mann K, Ackermann B, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A (2005): Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are woman more vulnerable? Alcohol Clin Exp Res 29(5), 896-901

Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, Mercader Jm, Gómez B, Tobena A, Salamero M (2003): Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. Neuroimage 19(1), 80-90

Meinhardt MW, Hansson AC, Perreau-Lenz S, Bauder C, Stählin O, Markus Heilig M, Harper C, Drescher KU, Spanagel R, Sommer WH (2013): Rescue of infralimbic mGluR2 deficit restores control over drugseeking behavior in alcohol dependence. J Neurosci 33(7), 2794-2806

Mihas AA, Tavassoli M (1992): Laboratory markers of ethanol intake and abuse: A critical appraisal. Am J Med Sci 303(6), 415-428

Momenan R, Steckler LE, Saad ZS, van Rafelghem S, Kerich MJ, Hommer DW (2012): Effects of alcohol dependence on cortical thickness as determined by magnetic resonance imaging. Psychiatry Res 204(2-3), 101-111

Mortimer CE, Müller U: Chemie, 10. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010

Mugler III JP, Brookeman JR (1991): Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. J Magn Reson Imaging 1(5), 561-567

Na KS, Ham BJ, Lee MS, Kim L, Kim YK, Lee HJ, Yoon HK (2013): Decreased gray matter volume of the medial orbitofrontal cortex in panic disorder with agoraphobia: A preliminary study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 45, 195-200

Noyes R (Jr.), Crowe RR, Harris EL, Hamra BJ, McChesney CM, Chaudhry DR (1986): Relationship between panic disorder and agoraphobia. A famiy study. Arch Gen Psychiatry 43(3), 227-232

O´Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ (2014): Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison... or the Remedy. Mayo Clin Proc 89(3), 382-393

Olds J, Milner P (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 47, 419-427

Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Déry R (1989): Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1(4), 404-408

Oscar-Berman M, Marinković K (2007): Alcohol: Effects on neurobehavorial functions and the brain. Neuropsychol Rev 17(3), 239-257

Pabst A, Kraus L (2008): Alkoholkonsum, alkoholbezogene Störungen und Trends: Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2006. Sucht 54, S36-S46

Pabst A, Piontek D, Kraus L, Müller S (2010): Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen – Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009. Sucht 56(5), 327-336

Peoples RW, Li C, Weight FF (1996): Lipid vs. protein theories of alcohol action in the nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 36, 185-201

Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR (2005): 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. Nat Neurosci (8)6, 828-834

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Mathalon DH, Lim KO (1998): A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. Arch Gen Psychiatry 55(10), 905-912

Qiu L, Lui S, Kuang W, Huang X, Li J, Li J, Zhang J, Chen H, Sweeney JA, Gong Q (2014): Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. Transl Psychiatry 4(e378), 1-7

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990): Co-morbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse - Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 264(19), 2511-2518

Ridley NJ, Draper B, Withall A (2013): Alkohol-related dementia: an update of the evidence. Alzheimers Res Ther 5(1), 1-8

Rist F, Demmel R, Hapke U, Rumpf HJ: Alkoholbezogene Störungen; in: Evidenzbasierte Suchtmedizin – Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen, 2. Auflage; hrsg. v. Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006, 11-20

Ruhé HG, Mason NS, Schene AH (2007): Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies. Mol Psychiatry 12(4), 331-359

Sameti M, Smith S, Patenaude B, Fein G (2011): Subcortical volumes in long-term abstinent alcoholics: Associations with psychiatric comorbidity. Alcohol Clin Exp Res 35(3), 1067-1080

Schneider U, Altmann A, Baumann M, Bernzen J, Bertz B, Bimber U, Broese T, Broocks A, Burtscheidt W, Cimander KF et al. (2001): Comorbid anxiety and affektive disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: The first multicentre study in germany. Alcohol Alcohol 36(3), 219-223

Schosser A, Kindler J, Mossaheb N, Aschauer H (2006): Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 7(4), 19-24

Schott H (2001): Serie Alkoholismus - Das Alkoholproblem in der Medizingeschichte. Dtsch Arztebl 98(30), A1958 - A1962

Schuckit MA (2006): Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. Addiction 101(Suppl.1), 76-88

Schuckit MA (2009): An overview of genetic influences in alcoholism. J Subst Abuse Treat 36(1), S5-S14

Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993): Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. J Neurosci 13(3), 900-913

Sillanaukee P (1996): Laboratory markers of alcohol abuse. Alcohol Alcohol 31(6), 613-616

Sillanaukee P, Massot N, Jousilahti P, Vartiainen E, Sundvall J, Olsson U, Poikolainen K, Pönniö M, Allen JP, Alho H (2000): Dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population. Am J Epidemiology 152(8), 747-751

Singer MV, Teyssen S (2001): Serie: Alkoholismus – Alkoholassoziierte Organschäden: Befunde in der Inneren Medizin, Neurologie und Geburtenhilfe/Neonatologie. Dtsch Arztebl 98(33), A2109-A2120

Sinha R, Robinson J, O´Malley S (1998): Stress response dampening: effects of gender and family history of alcoholism and anxiety disorders. Psychopharmacology 137, 311-320

Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1988

Tsai G, Coyle JT (1998): The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism Annu Rev Med 49, 175-184

Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araújo D, Crippa JA, Guimaraes FS, Graeff FG (2003): Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. Braz J Med Biol Res 36(7), 925-929

Uchida RR, Del-Ben CM, Busatto GF, Duran Fl, Guimaraes FS, Crippa JA, Araújo D, Santos AC, Graeff FG (2008): Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry Res 163(1), 21-29

Van Elst LT, Walden J, Hesslinger B, Stieglitz RD: Zusatzdiagnostik; in: Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie, 4. Auflage; hrsg. v. Berger M unter Mitarbeit von Hecht H; Urban & Fischer Verlag, München 2011, 63-90

Van Tol MJ, Wee NJA van der, Heuvel OA van den, Nielen MMA, Demenescu LR, Aleman A, Renken R; Buchem MA van, Zitman FG, Veltman DJ (2010): Regional brain volume in depression and anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry 67(10), 1002-1011

Videbech P, Ravnkilde B (2004): Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. Am J Psychiatry 161(11), 1957-1966

Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2000): Temporal lobe volume in panic disorder – a quantitative magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res 99(2), 75-82

Wang T, O´Connor WT, Ungerstedt U, French ED (1994): N-methyl-D-aspartatic acid biphasically regulates the biochemical and electrophysiological response of A10 dopamine neurons in the ventral tegmental area: in vivo microdialysis and in vitro electrophysiological studies. Brain Res 666, 255-262

Wise RA (1988): The neurobiology of craving: Implications for the understanding and treatment of addiction. J Abnorm Psychol 97(2), 118-132

World Health Organisation: Global status report on alcohol and health; hrsg. v. World Health Organisation,Genf 2014;URL: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ (Zugriff am 10.01.2015)

Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, Sung YH, Sim ME, Lee YS, Yong Song S, Seok Kee B, Kyoon Lyoo I (2005): Putaminal gra matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. Eur J Neuroscience 22, 2089-2094

Zarate C Jr., Machado-Vieira R, Henter I, Ibrahim L, Diazgranados N, Salvadore G (2010): Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? Harv Rev Psychiatry 18(5), 293-303

8. ANHANG

6.1. ICD-10-Kriterien für Alkoholmissbrauch, -abhängigkeit und -entzugssyndrom

Tabelle 7: ICD-10-Kriterien für den schädlichen Gebrauch von Alkohol

F10.1 – Schädlicher Gebrauch von Alkohol

„Ein Konsummuster (…), das zu einer Gesundheitsschädigung führt. Diese kann eine körperliche Störung (…) sein oder eine psychische Störung, z. B. eine depressive Episode nach massivem Alkoholkonsum“. (Dilling et al. 2014, S. 113)
„Die Diagnose erfordert eine tatsächliche Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit des Konsumenten“. (Dilling et al. 2014, S. 114)

Tabelle 8: ICD-10-Kriterien für das Alkoholabhängigkeitssyndrom

F10.2 – Abhängigkeitssyndrom

„Es handelt sich um eine Gruppe körperlicher, Verhaltens- und kognitiver Phänomene, bei denen der Konsum einer Substanz oder einer Substanzklasse für die betroffene Person Vorrang hat gegenüber anderen Verhaltensweisen, die von ihr früher höher bewertet wurden. Ein entscheidendes Charakteristikum der Abhängigkeit ist der oft starke, gelegentlich übermächtige Wunsch (…) Alkohol (…) zu konsumieren“.
(Dilling et al. 2014, S. 114)
„Drei oder mehr der folgenden Kriterien sollten in den letzten 12 Monaten gleichzeitig vorhanden gewesen sein:
1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, psychotrope Substanzen zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom (…) bei Beendigung oder Reduktion des Konsums, nachgewiesen durch die substanzspezifischen Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder einer nahe verwandten Substanz, um Entzugssymptome zu mildern oder zu vermeiden.
4. Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichten Wirkungen der psychotropen Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich (…).
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten

des Substanzkonsums , erhöhter Zeitaufwand, um die Substanzen zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
6. Substanzkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen, wie z. B. Leberschädigung durch exzessives Trinken, depressive Verstimmungen infolge starken Substanzkonsums (…). Es sollte dabei festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist“. (Dilling et al. 2014, S. 115)

Tabelle 9: ICD-10-Kriterien für das Alkoholentzugssyndrom

F 10.3 – Entzugssyndrom

„Es handelt es sich um einen Symptomkomplex von unterschiedlicher Zusammensetzung und wechselndem Schweregrad, bei absolutem oder relativem Entzug einer Substanz, die wiederholt und zumeist über einen längeren Zeitraum oder in hoher Dosierung konsumiert worden ist. Beginn und Verlauf des Entzugssyndroms sind zeitlich begrenzt und abhängig von der Substanzart und der Dosis, die unmittelbar vor dem Absetzen verwendet worden ist. Das Entzugssyndrom kann durch Krampfanfälle kompliziert werden“. (Dilling et al. 2014, S. 117)

6.2 Tabellarische Übersichten der morphometrischen Messergebnisse

Tabelle 10: Cluster mit signifikant geringeren mittleren Kortexdicken der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+

Cl	p-Wert*	VMax	Größe (Cl) (mm²)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
1	0,00001	28508	298,81	21,8	-77,4	-7,6	360	27
2	0,00001	3138	239,15	5,5	-78,7	19,9	288	28
3	0,00002	27940	82,27	26,9	-91,5	11,2	113	26
4	0,00002	88117	47,73	45,4	-31,2	38,9	117	14
5	0,00003	133280	57,83	15,7	-42,6	71,8	111	12
6	0,00013	107700	37,03	43,6	-79,7	-4,1	56	26
7	0,00014	139706	17,71	8,4	-36,7	55,1	46	10
8	0,00025	149327	4,50	9,6	37,8	30,6	9	1
9	0,00033	3520	0,43	23,9	15,1	43,5	1	1

Cl	p-Wert*	VMax	Größe (Cl) (mm²)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
10	0,00000089	32701	315,36	-40,6	-84,4	-13,1	440	26
11	0,000002	75639	518,88	-22,3	-82,2	-7,8	658	26
12	0,0000083	69289	167,07	-10,9	-50,9	28,5	378	33
13	0,0000085	59171	265,87	-60,1	-19,3	-22,6	363	18
14	0,0001	147188	43,41	-39,5	-60,0	41,6	99	13
15	0,00011	109536	78,52	-20,0	8,0	58,3	120	1
16	0,00012	29771	33,16	-26,5	-4,2	44,6	86	2
17	0,00017	27935	76,00	-22,4	-98,8	-0,2	87	26
18	0,0002	120375	65,77	-15,2	-90,7	21,1	80	12
19	0,00033	45772	15,35	-34,6	-16,6	18,2	47	34
20	0,00041	87222	47,17	-33,9	-87,1	9,2	64	26
21	0,0005	102831	10,17	-9,6	-7,6	40,3	28	32
22	0,00051	90212	13,62	-39,2	-3,1	-42,1	27	19
23	0,00051	74216	22,77	-37,0	-72,7	42,1	37	13
24	0,00065	33922	8,44	-14,2	-62,0	25,1	15	16
25	0,00067	131568	4,32	-36,9	46,2	15,9	6	3
26	0,00069	57805	4,56	-54,0	-35,1	-27,4	8	19
27	0,00075	123913	1,03	-13,6	-38,4	55,0	3	10
28	0,00076	52421	1,56	-8,0	-44,2	45,5	3	16

** pFDR ≤ 0,05; Signifikanzniveau korrigiert für multiples Testen (FDR)*

Erläuterungen: Cl = Cluster (1 - 9 rechte, 10 - 28 linke Hemisphäre); Vmax = Vertexnummer mit maximaler Signifikanz; Größe (Cl) = Größe des Clusters; ZdV = Zahl der Vertices; ROI = *Region-of-Interest,* in der sich der betreffende Cluster befindet.

Tabelle 11: Differenzwerte der kortikalen und subkortikalen Volumina des Gruppenvergleichs

Hirnregion	MD (E - E+)	SF	95% KI (UQ/OQ)	
graue Substanz*	-0,023	0,006	-0,035	-0,011
Großhirnrinde (Ghr.)	-20239,745	6479,209	-33152,790	-7326,699
Ghr., linke Hemisphäre (li. H.)*	-0,020	0,006	-0,033	-0,007
Ghr., rechte Hemisphäre (re. H.)*	-0,020	0,006	-0,033	-0,008

Hirnregion	MD (E - E+)	SF	95% KI (UQ/OQ)	
subkortikales Grau	-10985,012	3257,354	-17476,908	-4493,115
Kleinhirn (Kh.), Rinde der li. H.	-3978,526	1195,948	-6362,046	-1595,005
Kh., Rinde der re. H.	-3979,902	1240,322	-6451,860	-1507,944
Kh., weiße Substanz der li. H.	-1008,450	451,082	-1907,454	-109,445
Kh., weiße Substanz der re. H.	-581,150	481,461	-1540,700	-378,400
Nucleus caudatus, li. H.	-255,457	95,453	-445,695	-65,218
Nucleus caudatus, re. H.	-139,568	93,569	-326,052	46,915
Putamen, li. H.	-407,538	156,866	-720,171	-94,905
Putamen, re. H.	-194,047	162,599	-518,107	130,013
Hippocampus, li. H.	-315,660	96,219	-507,425	-123,896
Hippocampus, re. H.	-367,537	111,222	-589,202	-145,873

Erläuterungen: * = Volumen als log (10) dargestellt; li./re. H. = linke/rechte Hemisphäre; MD = Differenz der mittleren Volumenwerte (Gruppe E- Gruppe E+); SF = Standardfehler; KI (UQ/OQ) = unteres bzw. oberes Quartil des Konfidenzintervalls.

Tabelle 12: Korrelationsanalysen für GGT und Kortexdicke

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
1	-5.6816	83618	88.33	-10.3	3.4	45.2	228	1
2	-4.7076	19551	104.65	-35.9	-46.7	33.7	304	12
3	-4.3473	138610	262.42	-48.3	-54.8	32.5	589	13
4	-3.8123	142501	272.12	-16.6	-87.6	21.8	346	12
5	-3.4507	140093	63.24	-31.3	-37.2	39.9	195	12
6	-3.4306	111497	408.61	-60.2	-31.6	7.5	983	17
7	-3.2439	98238	73.97	-46.8	-27.9	49.0	172	15
8	-3.1683	65995	220.85	-17.9	-73.9	41.4	391	12
9	-3.1335	36665	108.72	-21.9	-35.7	64.0	246	15
10	-3.1237	125893	180.11	-52.2	-60.2	3.2	303	18
11	-3.0138	100344	62.25	-19.5	6.4	52.0	121	1
12	-2.8423	151633	101.07	-15.6	-36.0	50.1	270	10
13	-2.8382	85842	80.09	-49.0	-44.1	20.4	187	14
14	-2.7458	44866	44.87	-20.8	-14.7	58.3	101	9

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
15	-2.7186	49588	173.28	-12.2	-96.7	-12.5	226	26
16	-2.6933	148290	117.02	-48.0	-7.9	-12.9	234	17
17	-2.6287	125301	95.58	-57.6	-9.7	0.6	216	17
18	-2.4175	5600	112.07	-41.5	-51.1	-12.4	188	21
19	-2.4040	112508	81.61	-3.3	-90.8	13.3	85	28
20	-2.3929	46307	55.02	-53.5	-8.0	-23.8	89	18
21	-2.3721	7925	59.27	-42.8	9.9	-26.3	105	17
22	-2.2969	63871	30.64	-32.6	16.6	47.1	44	2
23	-2.2956	138487	59.50	-51.7	2.9	3.6	132	9
24	-2.2853	131539	16.16	-41.2	34.6	23.0	29	3
25	-2.2688	143984	79.12	-28.8	-79.0	-8.7	94	21
26	-2.2569	44033	50.23	-17.2	-73.1	2.1	88	29
27	-2.2559	108163	16.37	-43.7	26.0	28.3	30	3
28	-2.2506	156825	34.59	-37.4	-59.6	22.5	73	13
29	-2.2422	23624	25.28	-36.6	1.4	-16.0	76	34
30	-2.2354	16890	18.23	-29.0	16.0	10.4	58	34
31	-2.1734	79888	22.84	-13.0	-49.0	2.4	60	33
32	-2.1622	32057	19.94	-29.2	-41.1	-19.1	38	21
33	-2.1508	105939	12.32	-14.3	-34.9	60.5	37	15
34	-2.1278	61961	10.82	-15.0	-20.0	37.7	35	32
35	-2.0067	59688	0.97	-59.4	-10.7	20.0	2	15
36	-3.8525	30812	185.87	-11.9	17.7	31.1	421	31
37	-3.8445	47635	147.17	-54.9	-35.8	29.1	276	14
38	-3.6836	95110	187.78	-50.9	-55.4	24.7	421	13
39	-3.5805	134381	156.51	-10.5	36.6	-9.2	317	7
40	-3.4518	43486	211.64	-40.9	-81.3	5.8	363	26
41	-3.3851	98488	164.96	-37.9	44.7	2.5	222	3
42	-3.1536	55091	87.79	-21.3	25.8	49.3	128	1
43	-3.0146	23968	113.40	-36.9	31.8	16.8	195	3
44	-2.8947	79624	150.38	-10.8	-95.4	-8.3	186	26
45	-2.7828	49770	107.52	-34.3	13.3	24.9	276	2
46	-2.6238	11205	42.16	-36.6	19.2	49.1	70	2

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
47	-2.5093	42156	97.35	-63.4	-41.0	9.5	203	17
48	-2.4140	25958	29.91	-39.5	-23.8	20.4	83	14
49	-2.3844	150924	30.56	-28.9	-53.7	51.5	73	12
50	-2.3536	137206	27.92	-45.9	-26.7	-24.6	50	19
51	2.2987	17787	18.19	-26.8	-30.3	65.3	40	15
52	-2.2146	118238	63.74	-44.3	-1.9	-34.6	85	19
53	-2.1748	147652	10.29	-10.5	-60.7	52.4	22	16
54	-2.1707	37557	12.78	-26.5	24.3	-7.1	36	8
55	-2.1403	84587	32.60	-50.6	26.2	10.1	42	5
56	-2.1205	34798	22.67	-19.5	0.2	53.8	46	1
57	-2.0528	126072	5.13	-54.3	-31.5	-0.7	10	17
58	-2.0484	27717	5.61	-19.2	-62.9	46.8	13	12
59	-2.0453	60104	3.82	-14.6	-54.4	59.5	10	12
60	-2.0006	120272	0.54	-40.7	-72.8	32.9	1	13
61	-3.3545	23084	71.35	9.4	-54.1	46.2	203	16
62	-2.6912	20543	103.66	11.9	37.3	-6.2	234	7
63	-2.6827	113329	36.21	58.7	-32.7	4.1	77	20
64	-2.3506	113148	19.32	39.9	-24.8	21.8	47	14
65	-2.1969	4499	14.59	16.9	-26.9	41.6	45	10
66	-2.1896	69952	16.62	38.9	-10.1	-28.5	37	21
67	2.0788	51286	7.70	6.9	55.2	-15.9	11	7
68	-2.0728	27974	4.81	60.0	-26.5	34.7	12	14
69	-3.8525	30812	185.87	-11.9	17.7	31.1	421	31
70	-3.8445	47635	147.17	-54.9	-35.8	29.1	276	14
71	-3.6836	95110	187.78	-50.9	-55.4	24.7	421	13
72	-3.5805	134381	156.51	-10.5	36.6	-9.2	317	7
73	-3.4518	43486	211.64	-40.9	-81.3	5.8	363	26
74	-3.3851	98488	164.96	-37.9	44.7	2.5	222	3
75	-3.1536	55091	87.79	-21.3	25.8	49.3	128	1
76	-3.0146	23968	113.40	-36.9	31.8	16.8	195	3
77	-2.8947	79624	150.38	-10.8	-95.4	-8.3	186	26
78	-2.7828	49770	107.52	-34.3	13.3	24.9	276	2

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
79	-2.6238	11205	42.16	-36.6	19.2	49.1	70	2
80	-2.5093	42156	97.35	-63.4	-41.0	9.5	203	17
81	-2.4140	25958	29.91	-39.5	-23.8	20.4	83	14
82	-2.3844	150924	30.56	-28.9	-53.7	51.5	73	12
83	-2.3536	137206	27.92	-45.9	-26.7	-24.6	50	19
84	2.2987	17787	18.19	-26.8	-30.3	65.3	40	15
85	-2.2146	118238	63.74	-44.3	-1.9	-34.6	85	19
86	-2.1748	147652	10.29	-10.5	-60.7	52.4	22	16
87	-2.1707	37557	12.78	-26.5	24.3	-7.1	36	8
88	-2.1403	84587	32.60	-50.6	26.2	10.1	42	5
89	-2.1205	34798	22.67	-19.5	0.2	53.8	46	1
90	-2.0528	126072	5.13	-54.3	-31.5	-0.7	10	17
91	-2.0484	27717	5.61	-19.2	-62.9	46.8	13	12
92	-2.0453	60104	3.82	-14.6	-54.4	59.5	10	12
93	-2.0006	120272	0.54	-40.7	-72.8	32.9	1	13

Erläuterungen: Cl = Cluster (Cl 1 - 35: Gruppe E, rechte Hemisphäre; Cl 36 - 60: Gruppe E, linke Hemisphäre; Cl 61 - 68: Gruppe E+, rechte Hemisphäre; Cl 69 - 93: Gruppe E+, linke Hemisphäre); Vmax = Vertexnummer mit maximaler Signifikanz; Größe (Cl) = Größe des Clusters; ZdV = Zahl der Vertices; ROI = *Region-of-Interest,* in der sich der betreffende Cluster befindet.

Tabelle 13: Korrelationsanalysen für MCV und Kortexdicke

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
1	-4.5443	9461	533.24	13.7	-79.8	27.6	736	28
2	-4.4138	125525	169.42	7.9	-47.8	45.1	470	16
3	-3.7383	126493	277.00	47.6	-63.7	26.4	460	13
4	-3.6477	118661	755.32	34.6	-12.8	61.8	1712	10
5	-3.6240	62807	383.93	21.9	-84.4	-8.4	498	26
6	-3.5383	115454	228.84	5.6	-31.6	61.9	580	10
7	3.5020	130388	50.62	52.1	-51.9	29.3	106	13

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
8	-3.4686	62259	403.33	44.6	-30.8	8.2	892	17
9	-3.4536	21220	235.27	29.0	-49.7	46.0	524	12
10	-3.4077	127814	501.93	17.9	-99.8	-10.0	649	26
11	-3.3844	54923	202.10	10.0	-5.0	52.1	493	1
12	-3.2259	69532	401.74	56.9	-38.6	11.1	962	20
13	-3.1705	47905	117.07	53.9	-31.5	44.0	264	14
14	-3.0090	26388	136.88	8.5	28.0	48.1	240	1
15	-2.8998	144546	71.09	23.9	14.7	43.8	157	1
16	-2.8872	30177	112.09	14.5	-68.3	4.0	164	27
17	-2.8696	29704	139.69	18.1	5.3	61.9	285	1
18	-2.8608	159634	234.94	46.7	-18.7	3.5	629	22
19	-2.7923	153071	40.40	34.3	-12.4	17.3	142	34
20	-2.7394	157516	88.46	33.6	-69.8	31.6	159	13
21	-2.6806	135016	30.90	7.7	-43.6	31.1	71	33
22	-2.6388	67164	42.51	54.6	-15.7	47.1	120	15
23	-2.6225	3935	159.31	40.2	-59.8	-15.5	278	21
24	-2.5731	111643	152.76	10.6	-85.8	8.6	226	29
25	-2.5655	36621	87.66	29.7	-44.8	59.2	203	12
26	-2.5521	99238	78.07	38.1	21.3	25.3	164	3
27	-2.4985	4409	89.13	64.3	-33.5	-8.6	186	18
28	2.4600	28296	35.09	38.0	-4.4	-41.7	59	21
29	-2.4405	105808	67.66	10.6	-35.0	64.2	200	15
30	-2.4182	32009	45.23	41.2	-72.7	-3.4	55	26
31	-2.4063	85717	37.33	5.7	-21.6	39.7	85	32
32	-2.4038	152063	41.43	33.3	-33.6	45.7	115	15
33	2.3691	39833	23.20	30.0	15.2	-10.9	68	34
34	-2.3615	46410	30.74	28.3	-58.4	-13.9	68	21
35	-2.3526	73194	53.02	42.8	38.2	-4.7	78	6
36	-2.3515	68832	42.20	23.7	-70.5	37.3	59	12
37	-2.3513	86757	12.83	32.4	-59.8	44.4	31	13
38	-2.3450	17204	36.03	53.1	-46.9	36.2	67	14
39	-2.2974	7015	21.03	38.9	1.0	-21.8	60	34

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
40	-2.2861	112680	21.49	58.3	-23.9	30.2	55	14
41	-2.2262	124208	30.57	38.8	15.0	51.5	43	2
42	-2.2194	54105	19.65	6.2	34.2	-6.2	37	30
43	-2.2191	84236	30.44	37.9	-2.1	3.3	68	34
44	-2.1758	80348	23.96	12.7	36.8	48.5	39	1
45	-2.1095	49152	17.57	14.4	-73.8	44.3	32	12
46	-2.0535	118764	11.45	38.1	41.3	15.4	18	3
47	-2.0183	94714	2.79	29.3	8.3	48.9	6	2
48	-2.0058	41600	1.48	27.7	-85.2	14.0	2	26
49	-2.0039	32120	0.62	51.0	-10.8	-21.6	1	18
50	-4.6816	148915	1371.44	-19.7	-92.5	-9.9	1826	26
51	-3.7030	36986	235.93	-16.8	-42.2	56.9	611	10
52	-3.5030	19131	87.37	-43.2	25.6	28.1	156	3
53	-3.3966	155976	523.48	-56.5	-49.4	32.5	1181	14
54	-3.3597	16118	147.40	-12.2	-70.0	49.0	288	12
55	-3.2100	159291	196.75	-4.6	-50.1	24.7	500	33
56	-3.1020	112093	140.96	-32.3	-71.0	44.6	229	13
57	-3.0609	42988	246.44	-33.0	-46.6	44.0	551	12
58	-3.0419	30729	178.45	-5.8	-1.3	60.4	334	1
59	-2.9784	64482	414.76	-39.4	-31.8	8.5	1064	22
60	-2.9506	100685	113.36	-53.7	16.1	14.8	226	4
61	-2.7833	55108	110.90	-20.3	4.5	53.8	206	1
62	-2.7453	81126	115.73	-56.5	-11.0	21.0	266	15
63	-2.7068	120398	93.96	-21.4	-89.1	13.8	134	26
64	-2.6487	14476	25.35	-10.6	-46.1	3.7	75	33
65	-2.6385	132725	228.02	-45.2	0.8	42.2	353	9
66	-2.5763	88247	87.70	-7.5	-39.2	43.0	171	16
67	-2.5427	147954	63.51	-7.0	-16.0	31.5	215	32
68	-2.5012	76237	30.10	-38.0	-25.9	45.9	92	15
69	-2.4942	69130	131.85	-24.8	-89.4	5.1	187	26
70	-2.4746	151609	33.36	-13.5	-29.6	47.0	87	10
71	-2.4632	102014	34.88	-4.5	-79.7	2.6	59	27

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
72	-2.4168	135296	31.49	-37.8	-56.3	21.3	68	13
73	-2.3672	19765	39.50	-16.4	-50.5	66.2	82	12
74	-2.3637	104559	183.07	-13.4	-86.6	26.6	273	12
75	-2.3558	119704	86.91	-8.5	39.6	33.6	126	1
76	-2.3478	48625	43.38	-18.2	-33.0	65.7	101	15
77	-2.3340	6227	32.73	-39.7	-20.5	19.7	95	34
78	-2.2285	59735	18.80	-26.6	-57.7	60.4	45	12
79	-2.1800	87700	42.41	-10.7	-93.1	6.8	49	29
80	-2.1697	85768	25.26	-48.2	-33.0	23.6	45	14
81	-2.1454	41167	12.79	-30.0	-7.9	44.3	32	9
82	-2.1288	88039	11.16	-9.8	-21.3	38.1	27	32
83	-2.1284	36321	12.28	-29.5	32.0	29.0	21	3
84	-2.1272	23626	7.57	-36.9	0.1	-19.1	24	34
85	-2.1263	116936	6.82	-36.4	-35.7	36.1	20	14
86	-2.1077	148520	16.96	-59.0	-54.2	-1.9	28	18
87	-2.0910	103135	20.70	-37.5	22.4	43.2	36	2
88	-2.0876	33780	18.95	-9.6	-74.4	19.4	30	28
89	-2.0112	141661	0.84	-58.4	-35.6	35.5	2	14
90	-2.9969	72238	59.53	7.8	1.8	58.6	110	1
91	2.8302	72131	29.12	12.7	-37.0	54.9	83	10
92	2.6985	19461	23.91	20.9	-55.4	61.9	54	12
93	2.5766	153788	28.84	21.5	23.1	-15.7	64	8
94	-2.4068	115206	24.55	22.8	-12.3	56.6	56	9
95	2.3694	150378	20.27	6.8	-20.6	53.6	38	10
96	2.2830	15955	15.58	37.3	33.2	17.4	28	3
97	2.1558	75137	18.60	44.7	-0.5	-33.0	29	18
98	2.1419	153924	29.85	33.3	48.7	-10.6	34	6
99	2.0120	51014	1.13	35.5	38.4	-7.4	2	6
100	2.8484	18970	20.76	-13.5	-43.0	-3.5	61	33
101	2.6924	54310	81.39	-53.7	-23.0	-27.0	128	19
102	2.6270	32512	92.19	-11.4	-70.2	49.8	176	12
103	2.5686	147172	43.27	-44.1	-60.6	42.1	96	13

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
104	2.5613	134318	80.18	-11.4	46.9	-22.1	137	8
105	2.5316	143518	78.20	-37.5	9.6	-37.4	97	24
106	-2.4638	14778	29.43	-19.9	29.3	51.3	46	1
107	-2.2397	100340	12.53	-20.8	5.0	49.2	28	1
108	2.2300	106244	10.26	-21.0	53.5	-1.9	16	3
109	-2.1719	83395	23.64	-8.7	32.5	18.9	37	31
110	2.1629	48455	9.23	-35.7	-24.9	44.9	33	9
111	2.1273	138336	8.15	-15.7	58.3	13.4	11	1
112	2.1017	125288	9.81	-54.3	-15.8	4.1	22	22
113	2.0869	18820	9.65	-58.8	-30.0	-12.0	15	18
114	2.0347	116807	4.29	-47.7	-20.6	44.5	7	15

Erläuterungen: Cl = Cluster (Cl 1 - 49: Gruppe E, rechte Hemisphäre; Cl 50 - 89: Gruppe E, linke Hemisphäre; Cl 90 - 99: Gruppe E+, rechte Hemisphäre; Cl 100 - 114: Gruppe E+, linke Hemisphäre); Vmax = Vertexnummer mit maximaler Signifikanz; Größe (Cl) = Größe des Clusters; ZdV = Zahl der Vertices; ROI = *Region-of-Interest,* in der sich der betreffende Cluster befindet.

Tabelle 14: Korrelationsanalysen für MCH und Kortexdicke

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
1	-4.7500	72612	463.14	34.4	-30.5	59.1	1056	15
2	-4.1506	59649	136.56	14.0	-13.6	43.8	371	10
3	-4.0174	133185	189.75	24.1	-43.7	59.5	452	12
4	-3.9479	36345	124.24	6.4	-46.2	46.7	333	16
5	-3.5912	139684	284.72	11.8	-36.4	54.1	732	10
6	-3.4564	111688	615.89	15.2	-79.7	28.1	911	16
7	-3.4061	107294	256.81	49.8	-35.6	31.1	658	14
8	-3.3754	124247	155.95	38.2	3.7	39.4	245	2
9	-3.3382	115683	122.07	5.7	32.7	-6.5	234	30
10	-3.2092	4625	407.83	53.8	-15.0	45.3	1079	15
11	-3.1513	17186	109.85	54.2	-30.2	43.1	253	14

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
12	-3.1440	53213	251.25	26.2	-83.5	-9.9	347	26
13	-2.9753	112437	204.92	48.1	-63.4	25.2	354	13
14	-2.9393	66310	109.05	16.8	-67.8	3.0	158	27
15	-2.9140	28140	117.33	44.8	-30.3	7.8	254	17
16	-2.8858	111335	88.90	5.1	-23.5	39.6	204	32
17	-2.8495	76429	174.65	15.4	-33.3	64.3	389	15
18	-2.7832	51734	388.82	18.3	-99.4	10.4	505	26
19	-2.7306	125595	38.35	8.7	-43.9	31.1	92	33
20	-2.7043	78583	117.50	34.4	-73.0	34.8	211	13
21	-2.6613	10541	76.68	42.5	-52.4	41.5	172	13
22	-2.6317	84236	89.81	37.9	-2.1	3.3	198	34
23	-2.5471	69532	51.35	56.9	-38.6	11.1	127	20
24	-2.5267	127372	10.74	35.7	3.0	-27.6	26	24
25	-2.4706	42382	82.43	30.5	9.1	49.8	166	2
26	-2.4587	42821	103.90	7.6	29.8	49.4	198	1
27	-2.4546	147617	115.41	46.4	-40.7	37.9	266	14
28	-2.4316	102043	40.79	41.3	-73.6	-2.5	50	26
29	-2.4086	104753	33.80	34.7	-14.6	17.5	117	34
30	-2.3912	95488	55.58	64.6	-34.0	-8.7	114	18
31	-2.3544	108663	120.51	36.2	-47.8	55.0	295	12
32	-2.2796	97361	20.62	37.2	2.2	-20.0	57	34
33	-2.2771	57073	12.05	37.0	24.3	9.8	32	5
34	2.1826	17220	6.75	52.7	-51.6	29.4	14	13
35	-2.1625	100384	21.25	51.1	0.8	32.6	38	9
36	-2.1476	51780	24.97	9.2	-88.8	7.8	31	29
37	-2.1469	153619	19.36	63.5	-8.5	23.5	55	15
38	-2.1359	118544	20.59	56.2	-26.5	-24.4	30	19
39	-2.1162	159645	14.02	48.1	-17.7	5.0	38	22
40	-2.0791	19771	6.08	32.0	-34.6	45.6	18	15
41	-2.0680	16144	4.42	34.0	-47.0	36.7	13	12
42	-2.0569	162298	8.88	38.8	-48.1	-20.0	16	21
43	-2.0564	50190	17.73	23.8	-33.4	68.8	43	15

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
44	-2.0110	142602	0.64	35.3	-83.8	15.5	1	13
45	-2.0051	80346	1.19	13.1	36.9	48.0	2	1
46	-4.6277	95418	489.31	-15.4	-96.7	-14.2	609	26
47	-3.9718	123708	275.68	-35.9	-46.5	48.2	587	12
48	-3.9370	82234	267.88	-16.7	-42.0	57.4	686	10
49	-3.8267	91445	546.14	-27.3	-52.7	-14.4	845	21
50	-3.7890	155899	335.05	-55.1	-50.0	31.5	765	14
51	-3.4295	152505	94.75	-19.3	6.7	54.3	162	1
52	-3.3675	122277	592.19	-20.7	-83.8	36.0	877	12
53	-3.2543	123495	198.09	-57.5	-10.9	20.5	459	15
54	-3.2102	30950	155.88	-53.5	15.0	14.0	293	4
55	-3.1951	28042	106.27	-6.4	-51.5	24.3	246	33
56	-3.0758	2884	61.14	-36.8	1.0	-15.4	182	34
57	-3.0637	45402	136.45	-35.9	-35.9	36.1	369	14
58	-2.9747	68614	71.69	-38.0	-55.7	20.3	157	13
59	-2.9547	145323	113.75	-19.2	-32.1	68.1	272	15
60	-2.7868	64024	64.80	-9.3	-11.6	68.7	171	1
61	-2.6959	29261	239.69	-40.4	-31.2	7.8	630	22
62	-2.6094	2999	155.18	-18.8	-51.9	58.7	327	12
63	-2.5932	4736	79.77	-7.1	0.5	59.6	140	1
64	-2.5657	108094	118.72	-38.9	10.8	38.3	162	2
65	-2.5101	114625	71.24	-4.3	-87.0	-7.1	78	27
66	-2.4999	16119	54.43	-13.0	-69.6	48.5	105	12
67	-2.4970	42835	87.27	-50.5	-0.8	44.1	174	9
68	-2.4945	21313	61.62	-32.4	-71.7	44.6	95	13
69	-2.4776	47379	109.66	-7.9	37.4	38.2	158	1
70	-2.4667	4036	53.84	-17.6	-23.3	70.5	138	9
71	-2.4602	27724	53.97	-25.8	-62.6	46.8	115	12
72	-2.4175	147959	36.99	-5.9	-15.2	32.2	138	32
73	-2.3658	57128	45.55	-47.6	35.7	-3.1	78	5
74	-2.3492	125627	50.45	-55.2	-30.5	21.0	82	14
75	-2.2901	59768	43.26	-31.3	-54.2	55.4	98	12

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
76	-2.2851	39365	21.80	-11.9	-41.1	43.5	52	16
77	-2.2710	36259	26.01	-42.0	24.8	28.0	48	3
78	-2.2604	25241	32.69	-19.2	-72.8	23.2	63	16
79	-2.2515	131771	24.53	-39.3	-22.2	19.5	71	34
80	-2.2091	32850	21.11	-42.3	-21.7	35.8	44	15
81	-2.1699	14476	6.42	-10.6	-46.1	3.7	21	33
82	-2.1527	125693	10.48	-52.6	-43.2	17.3	21	17
83	-2.1348	150302	15.14	-49.6	-25.0	40.2	32	15
84	-2.1309	155690	8.85	-31.4	9.5	6.4	22	34
85	-2.1236	154886	5.93	-37.5	26.1	7.2	16	5
86	-2.1182	143928	12.58	-4.7	-80.9	2.1	21	27
87	-2.0805	76239	3.79	-38.6	-25.4	46.1	11	15
88	-2.0403	15951	3.22	-26.2	-15.6	63.9	7	9
89	-2.0320	74278	3.47	-38.6	-79.8	25.9	5	13
90	-2.0279	151611	2.60	-13.0	-29.7	47.4	7	10
91	3.2246	123632	75.16	20.2	-54.1	60.5	156	12
92	2.9309	40664	55.32	53.6	-33.2	-22.2	91	19
93	2.6818	153789	32.55	22.0	22.6	-16.0	68	8
94	-2.6100	30415	63.96	7.8	-5.7	55.6	118	1
95	2.5729	159224	57.02	55.9	-38.4	27.5	120	14
96	2.4603	120923	45.71	49.7	-57.3	-0.4	79	18
97	2.4512	139685	18.04	12.1	-36.3	53.6	49	10
98	2.3261	98815	43.65	46.7	13.0	-26.9	60	17
99	2.3125	102451	22.45	37.7	32.0	17.1	42	3
100	2.2307	18076	14.07	38.0	40.7	6.0	26	3
101	2.2165	16060	6.88	5.3	15.0	28.9	18	31
102	2.1444	80446	20.66	21.5	46.7	32.6	32	3
103	2.1286	15407	13.14	55.1	-41.0	32.5	26	14
104	2.1224	36470	7.06	6.9	-21.9	53.1	13	10
105	2.0968	162222	12.57	41.1	-48.7	-19.7	23	21
106	2.0226	78700	1.93	40.1	-43.1	34.7	6	14
107	3.0130	149171	12.59	-13.0	-41.3	-2.5	44	33

Cl	p-Wert (-log[10])	VMax	Größe (Cl) (mm2)	Koordinaten (VMax) (x)	(y)	(z)	ZdV	ROI
108	2.9082	17718	41.11	-44.3	-21.8	53.7	94	15
109	2.5576	56434	68.88	-11.0	-71.8	49.4	130	12
110	-2.1750	134670	9.12	-39.3	29.4	-7.4	15	5
111	-2.1514	117087	11.62	-20.1	5.0	52.5	22	1
112	2.1049	147172	7.59	-44.1	-60.6	42.1	16	13
113	-2.0910	83398	12.29	-6.3	32.5	18.6	20	31
114	2.0662	143610	5.06	-33.3	-3.2	-36.3	11	21
115	2.0315	143619	4.50	-40.1	-67.7	-0.5	8	26
116	2.0253	79495	2.40	-56.8	-29.9	-11.8	4	18
117	2.0006	20889	0.65	-58.6	-29.6	20.0	1	14

Erläuterungen: Cl = Cluster (Cl 1 - 45: Gruppe E, rechte Hemisphäre; Cl 46 - 90: Gruppe E, linke Hemisphäre; Cl 91 - 106: Gruppe E+, rechte Hemisphäre; Cl 107 - 117: Gruppe E+, linke Hemisphäre); Vmax = Vertexnummer mit maximaler Signifikanz; Größe = Größe des Clusters; ZdV = Zahl der Vertices; ROI = *Region-of-Interest,* in der sich der betreffende Cluster befindet.

Tabelle 15: Übersicht der Cluster mit signifikanten negativen Korrelationen für die Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke*

	Gruppe E			Gruppe E+		
ROI	GGT (li./re.*)	MCV (li./re.*)	MCH (li./re.*)	GGT (li./re.*)	MCV (li./re.*)	MCH (li./re.*)
(1)	2/2	3/5	4/2	2/-	2/1	1/1
(2)	2/1	1/2	1/2	2/-	-/-	-/-
(3)	2/2	2/2	1/-	2/-	-/-	-/-
(4)	-/-	1/-	1/-	-/-	-/-	-/-
(5)	1/-	-/-	2/2	1/-	-/-	1/-
(6)	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-
(7)	1/-	-/-	-/-	1/1	-/-	-/-
(8)	1/-	-/-	-/-	1/-	-/-	-/-
(9)	-/2	2/1	3/1	-/-	-/1	-/-
(10)	-/1	2/1	2/2	-/1	-/-	-/-

	Gruppe E			Gruppe E+		
ROI	GGT (li./re.*)	MCV (li./re.*)	MCH (li./re.*)	GGT (li./re.*)	MCV (li./re.*)	MCH (li./re.*)
(12)	3/4	5/4	6/2	3/-	-/-	-/-
(13)	2/2	2/3	3/4	2/-	-/-	-/-
(14)	2/1	4/3	3/3	2/2	-/-	-/-
(15)	-/4	3/3	5/6	-/-	-/-	-/-
(16)	1/-	1/1	2/2	1/1	-/-	-/-
(17)	2/4	-/1	1/1	2/-	-/-	-/-
(18)	-/2	1/2	-/1	-/-	-/-	-/-
(19)	2/-	-/-	-/1	2/-	-/-	-/-
(20)	-/-	-/1	-/1	-/1	-/-	-/-
(21)	-/3	-/2	1/1	-/1	-/-	-/-
(22)	-/-	1/1	1/1	-/-	-/-	-/-
(24)	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-
(26)	2/1	3/4	1/3	2/-	-/-	-/-
(27)	-/-	1/1	2/1	-/-	-/-	-/-
(28)	-/1	1/1	-/-	-/-	-/-	-/-
(29)	-/1	1/1	-/1	-/-	-/-	-/-
(30)	-/-	-/1	-/1	-/-	-/-	-/-
(31)	1/-	-/-	-/-	1/-	1/-	1/-
(32)	-/1	2/1	1/1	-/-	-/-	-/-
(33)	-/1	2/1	2/1	-/-	-/-	-/-
(34)	-/2	2/3	3/3	-/-	-/-	-/-
∑:	24/35	40/46	45/44	24/7	3/2	3/1

Erläuterungen: * = linke/rechte Hemisphäre (Cluster-position); ROI = *Region-of-Interest,* in der sich der betreffende Cluster befindet; ∑ = Clustergesamtzahl für einen Marker innerhalb einer Vergleichsgruppe (linke/ rechte Hemisphäre).

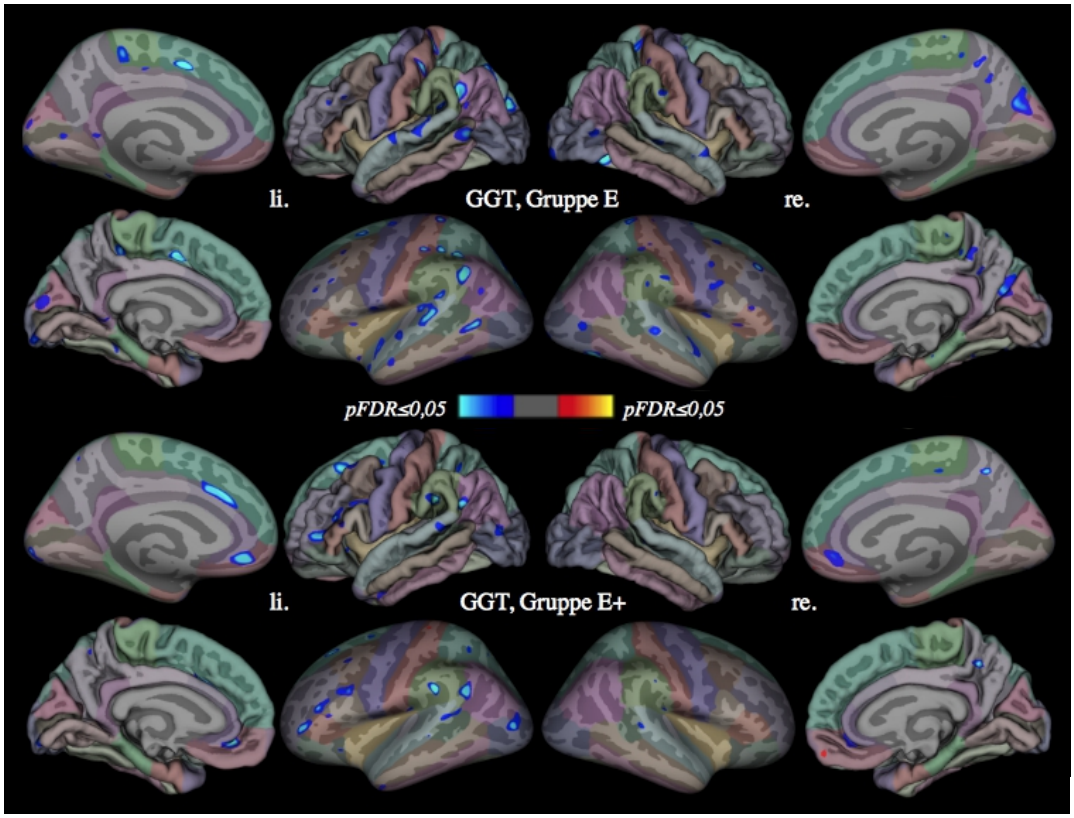
Tabelle 16: Übersicht der Cluster mit signifikanten positiven Korrelationen für die Variablen *Ususmarker* und *Kortexdicke*

	Gruppe E			Gruppe E+		
ROI	GGT (li./re.*)	MCV (li./re.*)	MCH (li./re.*)	GGT (li./re.*)	MCV (li./re.*)	MCH (li./re.*)
(1)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	-/-
(3)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/3
(6)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/2	-/-
(7)	-/-	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-
(8)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/1
(9)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	-/-
(10)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/2	-/2
(12)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	1/1
(13)	-/-	-/1	-/1	-/-	1/-	1/-
(14)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/3
(15)	1/-	-/-	-/-	1/-	1/-	1/-
(17)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1
(18)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	1/1
(19)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	-/1
(21)	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-	1/1
(22)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	-/-
(24)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	-/-
(26)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-
(31)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1
(33)	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	1/-
(34)	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-
∑:	1/-	-/3	-/1	1/1	12/8	8/15

Erläuterungen: * = linke/rechte Hemisphäre (Cluster-position); ROI = *Region-of-Interest,* in der sich der betreffende Cluster befindet; ∑ = Clustergesamtzahl für einen Marker innerhalb einer Vergleichsgruppe (linke/ rechte Hemisphäre).

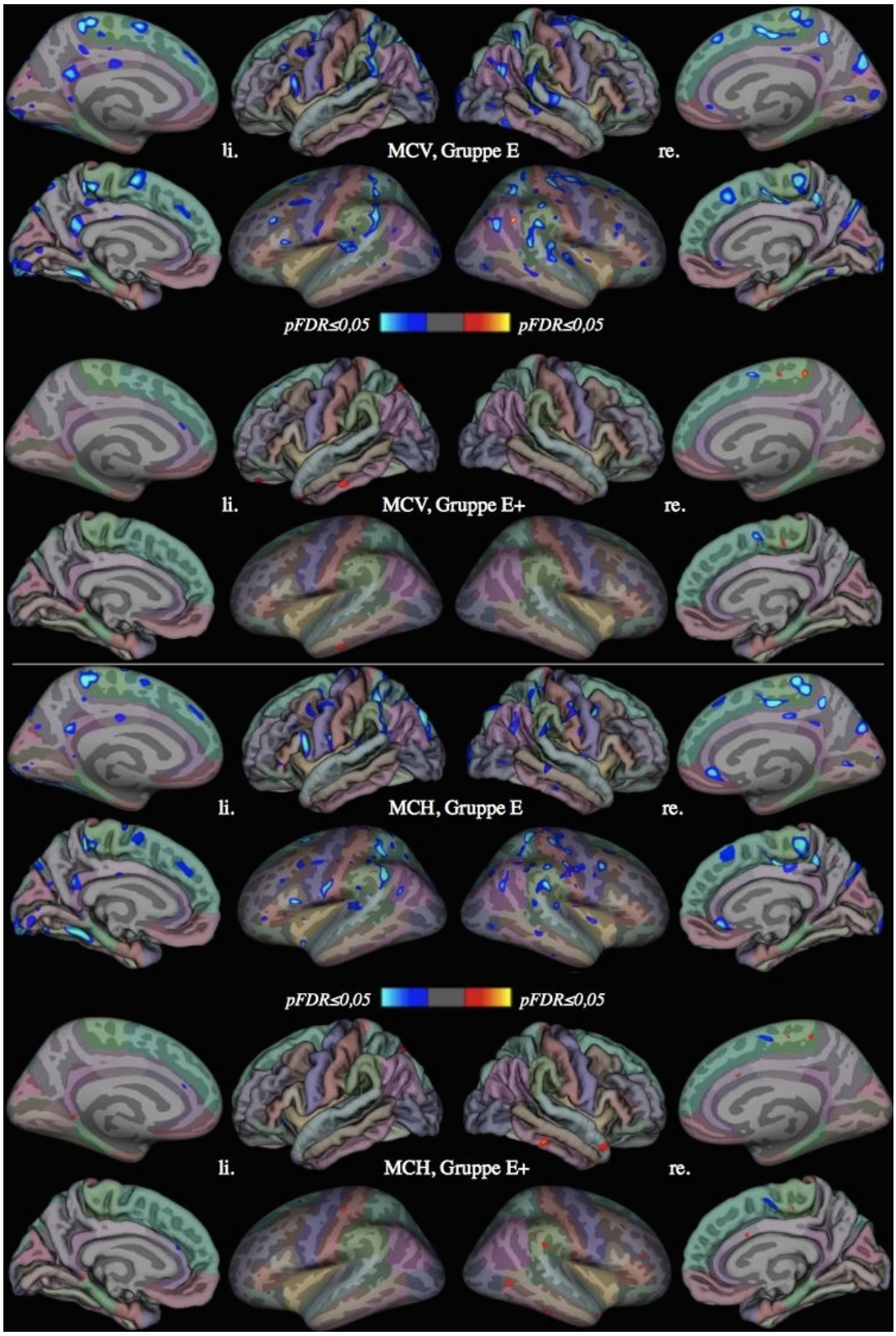
6.3 Grafische Darstellungen der Korrelationsanalysen

Abbildungen 10: Grafische Darstellung der Korrelationsanalysen von GGT und Kortexdicke



Erläuterungen: Cluster mit signifikanten Korrelationen (*pFDR ≤ 0,05*) der Gruppe E im Vergleich zu Gruppe E+ (blaues Farbspektrum: negative Korrelationen, rot-gelbes Farbspektrum: positive Korrelationen); Bild (modifiziert), Quelle: *QDEC/FreeSurfer* (Freeware), Download: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06.2014).

Abbildungen 11: Grafische Darstellung der Korrelationsanalysen von MCV bzw. MCH und Kortexdicke



Erläuterungen entsprechend Abbildung 10; Bild (modifiziert), Quelle: *QDEC/ FreeSurfer* (Freeware), Download: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu (Zugriff am 02.06.2014).

LEBENSLAUF

Am 1. August 1980 wurde ich, Stefan Bloch, in Bückeburg geboren als Sohn der Verwaltungsangestellten Jutta Doris Bloch, geborene Lindner, und dem Diplom-Ingenieur Erich Bloch.

Von 1987 - 1991 besuchte ich die Grundschule in Nienstädt und im Anschluss das Schulzentrum Helpsen. Dort durchlief ich zunächst die Orientierungsstufe und ab dem Jahre 1993 die Realschule. Im Jahre 1997 erwarb ich dort den erweiterten Realschulabschluss und setzte meine Schullaufbahn fort am Ratsgymnasium Stadthagen, wo ich im Jahre 2000 schließlich die allgemeine Hochschulreife erwarb.

Es folgten neun Monate Wehrersatzdienst, den ich am Krankenhaus Bethel in Bückeburg absolvierte, wo ich im Bereich der stationären Krankenversorgung eingesetzt wurde. Daran schloss sich an im Jahre 2001 eine Berufsausbildung zum examinierten Krankenpfleger an der Krankenpflegeschule des Friederikenstifts Hannover am Krankenhaus Bethel in Bückeburg. Aufgrund des Erhalts eines Studienplatzes beendete ich die Ausbildung nach einem Jahr vorzeitig.

Zum Sommersemester 2002 trat ich den mir zugeteilten Studiengang *Humanmedizin* an der Georg-August-Universität in Göttingen an und schloss diesen im Wintersemester 2008/2009 mit dem Staatsexamen ab.

Nach der Approbationserteilung begann ich im Dezember 2008 meine berufliche Tätigkeit als Arzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen.