

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

**Decis State – Dysfunktionen neuronaler Mechanismen
der Impulskontrolle bei Suchterkrankung –
eine funktionell-kernspintomographische Untersuchung
von Patienten mit langjähriger Alkoholabhängigkeit**

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

Jasmin Said, geb. Turkani

aus

Herat/ Afghanistan

Göttingen 2019

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

Referent: i.V. Prof. Dr. Dirk Wedekind

Ko-Referentin: Prof. Dr. Melanie Wilke

Drittreferent/in: Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 27.05.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Decis State –
Dysfunktionen neuronaler Mechanismen der Impulskontrolle bei
Suchterkrankung –
eine funktionell–kernspintomographische Untersuchung von Patienten mit
langjähriger Alkoholabhängigkeit“ eigenständig angefertigt keine anderen
als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 31.Januar 2019

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Klinische Grundlagen des Alkoholismus	1
1.1.1	Definition Alkoholismus	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Pathophysiologie der Abhängigkeit	2
1.1.4	Alkoholbedingte Folgeschäden	3
1.2	Relevante neurofunktionelle Systeme	4
1.2.1	Das Dopaminerge Belohnungssystem	4
1.2.2	Motivation und Impulskontrolle	5
1.2.3	Studienergebnisse bei Alkoholabhängigkeit	6
1.3	Ziele der Studie	7
2	MATERIAL UND METHODEN	10
2.1	Probanden	10
2.1.1	Ausschluss von Probanden	10
2.1.2	Probandenrekrutierung	11
2.2	Studiendesign	12
2.2.1	Das Paradigma DRD-F10	13
2.2.1.1	<i>Stimulusmaterial</i>	15
2.2.1.2	<i>Versuchsablauf</i>	17
2.3	Geräte und Messinstrumente	18
2.3.1	Demographie und Fragebögen	18
2.3.1.1	<i>Allgemeiner Fragebogen</i>	18
2.3.1.2	<i>Visuelle Analogskala für Substanz-Craving (VAS)</i>	18
2.3.1.3	<i>Fragebogen zum Trinkverhalten</i>	18
2.3.2	Funktionelle Bildgebung	19
2.3.3	Statistische Analyse der Verhaltensdaten	20
2.3.4	Statistische Analyse der fMRT-Daten	20

3	ERGEBNISSE	23
3.1	Fragebögen.....	23
3.1.1	Visuelle Analogskala für Substanz-Craving (VAS).....	23
3.1.2	Fragebogen zum Trinkverhalten.....	24
3.2	Verhaltensdaten.....	25
3.3	Funktionelle Bildgebung	27
3.3.1	Unterschiede bei konditionierten nicht alkoholischen Stimuli.....	27
3.3.2	Unterschiede bei alkoholischen Stimuli.....	30
3.3.3	Top-Down-Suppression in Desire-Reason-Dilemma-Situation und bei Ablehnung von alkoholischen Stimuli	31
1	DISKUSSION	33
5	AUSBLICK	40
6	ZUSAMMENFASSUNG	41
7	ANHANG	43
7.1	Tabellen.....	43
7.2	Abbildungen.....	46
7.3	Stimulusmaterial.....	48
7.4	Fragebögen.....	50
7.5	Kontrastliste	55
8	LITERATURVERZEICHNIS	56

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	anteriorer zingulärer Kortex
Alk	alkoholisches Getränk
ALKNT	alkoholisches Non-Target
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
ANT	alkoholisches Non-Target
avPFC	anteroventraler präfrontaler Kortex
dlPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
BOLD	<i>blood oxygen level dependency</i>
DRD	Desire-Reason-Dilemma
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI	<i>echo planar imaging</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLM	<i>general linear model</i>
HPC	Hippocampus
HRF	<i>hemodynamic response function</i>
ICD	International Statistical Classification of Diseases
KNT	konditioniertes Non-Target
MNI	Montreal Neurological Institute
NAc	Nucleus Accumbens
NBS	Neurobehavioralsystem
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Non-Alk	nicht-alkoholisches Getränk
NT	Non-Target
OBJ	Objekt
OFC	orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex

pg ACC	prägenuale ACC
sg ACC	subgenuale ACC
SPM	Statistical Parametric Mapping
T	Target
TE	<i>time echo</i>
TR	<i>time repetition</i>
vm PFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
VSt	ventrales Striatum
VTA	ventrales tegmentales Areal
WHO	World Health Organization

1 EINLEITUNG

1.1 Klinische Grundlagen des Alkoholismus

1.1.1 *Definition Alkoholismus*

Der Terminus Alkoholismus wurde 1852 von dem schwedischen Arzt Huss geprägt und umfasst zwei Phänomene: Alkoholabhängigkeit und Alkoholmissbrauch. Kennzeichen von Alkoholabhängigkeit sind nach Definition der WHO: ein starker Wunsch bzw. Zwang, Alkohol zu konsumieren, der Kontrollverlust über Beginn, Beendigung und Menge des Alkoholkonsums, Toleranzentwicklung, Entzugserscheinungen, Vernachlässigung von anderen Interessen und Vergnügen zugunsten des Alkoholkonsums und letztlich anhaltender Konsum trotz des Wissens über die schädlichen Folgen (DSM IV 2003; WHO 2008). Dagegen liegt nach Definition der WHO Alkoholmissbrauch vor, wenn der Konsum von Alkohol zu körperlichen-, psychischen- oder sozialen Folgeschäden führt, jedoch noch keine Alkoholabhängigkeit vorliegt (DSM IV 2003; WHO 2008).

1.1.2 *Epidemiologie*

Die Suchterkrankungen gehören mittlerweile zu einem der größten Problemgebiete des heutigen Gesundheitswesens weltweit. Nach Tabak belegt Alkohol den zweiten Platz der am meisten missbrauchten Substanzen mit Schwerpunkt in den Industrienationen. Danach folgen suchtpotente Medikamente und illegale Rauschmittel. Alle Daten zur Epidemiologie des Alkoholkonsums in Deutschland beruhen auf den Selbstangaben von Befragten. Laut einem Bericht des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2002 trinken 30% der Männer mehr als 20g Alkohol pro Tag und 16% der Frauen täglich mehr als 10g (Bühringer 2000; Burger et al. 2003). Der höchste Konsum tritt im Alter von ca. 50 Jahren

auf, wobei Raucher mehr trinken und in der oberen Sozialschicht ebenfalls mehr konsumiert wird (Bergmann und Horch 2002). Das führt zu einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Alleine in Deutschland sterben jährlich 40.000 Menschen an den Folgen schädlichen Alkoholkonsums (DHS 2017).

1.1.3 Pathophysiologie der Abhängigkeit

Die Suchterkrankung ist eine chronisch rezidivierende Rückfallerkrankung, die gekennzeichnet ist durch (1) zwanghaftes Verhalten, das Suchtmittel aufzusuchen und zu konsumieren, (2) Kontrollverlust bei Einschränkung des Konsums und (3) das Auftreten von negativen emotionalen Zuständen, z. B. Dysphorie, Angstzustände und Reizbarkeit. Besteht der Zugang zum Suchtmittel nicht, spiegeln letztere ein motivationales Entzugssyndrom wider (Koob und Le Moal 1997). Die Erkrankung weist Aspekte sowohl von Impulskontrollstörungen als auch von Zwangsstörungen auf, deren Zusammenspiel den sogenannten Suchtzyklus ergibt (American Psychiatric Association 1998). Dieser besteht aus drei Phasen: Intoxikation, Entzug und Verlangen (Craving). Als neuronale Kernregionen dieses Zyklus wurden unter anderem das ventrale Tegmentum (VTA), das ventrale Striatum (VSt), die Amygdala, der Hippocampus (HPC), der orbitofrontale Kortex (OFC), der Gyrus cinguli und die Insula identifiziert (American Psychiatric Association 1998). Im frühen Stadium dominiert die mit positiver Verstärkung assoziierte Impulsivität, die sich später in Richtung Zwanghaftigkeit verschieben kann. Die Zwanghaftigkeit ist wiederum mit negativer Verstärkung assoziiert (Koob 2004). Diese Stadien interagieren intensiv miteinander und führen schließlich zu einem pathologischen Zustand, der als Sucht bekannt ist (Koob und Le Moal 1997). Nach einer Schätzung von Koob und Kollegen ist 40–60% der Suchtgefährdung auf genetische Faktoren zurückzuführen. Die positiv verstärkende bzw. belohnende Wirkung von suchtpotenten Drogen

während des Rausches setzt den Anfang, welche bei der Fortführung eines Missbrauchs zu neuronalen Anpassungen und schließlich zur Abhängigkeit führen kann. Mindestens vier neurofunktionelle Systeme spielen hierbei eine wichtige Rolle: das mesolimbische Dopaminsystem, das Opioidpeptidsystem, das γ -Aminobuttersäuresystem und das Endocannabinoidsystem einschließlich des Nucleus Accumbens (NAc) und der Amygdala (Koob 2008).

Alkohol führt über die neuronalen Anpassungen zur Toleranzentwicklung (Goldstein und Volkow 2002). Durch die Stimulation der GABA-Rezeptoren und die Hemmung der NMDA-Rezeptoren wirkt der Alkohol entspannend und angstlösend. Allerdings führt die Dauerstimulation des GABA-System zu der obengenannten Toleranzentwicklung (Schäfer und Heinz 2005). Es muss letztendlich immer mehr Alkohol zugeführt werden, um die gleichen Wirkung zu erzielen. Außerdem zeigen weitere Studien, dass eine subtile kognitive und emotionale Instabilität der Individuen zur Entstehung, Eskalation und Aufrechthaltung des Suchtzyklus beiträgt.

1.1.4 Alkoholbedingte Folgeschäden

Alkohol trägt mit großer Wahrscheinlichkeit zur Entstehung von zahlreichen körperlichen und seelischen Erkrankungen bei. Hierbei spielt die genetisch bedingte individuelle Verträglichkeit des Alkohols, die Toleranzentwicklung und die unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Organsysteme gegenüber der toxischen Wirkung des Alkohols eine zentrale Rolle. Neben der akuten Alkoholintoxikation und dem Alkohol-Entzugssyndrom zählen Erkrankungen der Leber, der Bauchspeicheldrüse, des Magen-Darm-Trakts, des Herzkreislaufsystems und des Bewegungsapparats zu den wichtigsten physischen Folgeerkrankungen.

Zu den neurologisch und psychiatrisch schweren Folgeschäden zählen vor allem die schwere Hirnatrophie, das Wernicke-Korsakow-

Syndrom, Alkoholdelir, Alkohol-Polyneuropathie, depressive Episoden, schwere Angstzustände, Schlafstörungen, eine erhöhte Suizidrate und der Missbrauch von suchtpotenten Medikamenten. Vor allem aber auch in ihrem sozialen Umfeld sind die Betroffenen schwer beeinträchtigt (Bergmann und Horch 2002; Feuerlein 2005).

Volkswirtschaftlich verursacht Alkoholismus enorme Kosten. Nach Berechnungen von Adams und Effertz betragen sie für Deutschland im Jahr 2007 insgesamt 26,7 Mrd. Euro (Adams und Effertz 2011; DHS 2017).

1.2 Relevante neurofunktionelle Systeme

1.2.1 Das Dopaminerge Belohnungssystem

Zur Deckung der Bedürfnisse einer Spezies wie beispielsweise Essen, Schlafen oder Reproduktion hat sich im Laufe der Evolution das sogenannte Belohnungssystem entwickelt. Entdeckt wurde dies zufällig durch die US-Forscher J. Old und P. Miller an Laborratten. Sie fanden heraus, dass die elektrische Stimulation mittels eingepflanzter Elektroden im Bereich des NAc und des anterioren zingulären Kortex (ACC) einen angenehmen Effekt erzeugte und zur Verstärkung des Verhaltens führte (Olds und Milner 1954).

Der sogenannte kortikale Basalganglien-Kreislauf spielt eine zentrale Rolle im Belohnungssystem. Nach Haber und Knutson zählen zu den Schlüsselstrukturen in diesem Netzwerk der ACC, der Präfrontalkortex (PFC) im Orbitalbereich, das VSt, das ventrale Pallidum und die Dopamin-Neuronen des Mittelhirns. Darüber hinaus sind anderen Strukturen, wie der dorsale präfrontale Kortex (dPFC), die Amygdala, der HPC, der Thalamus, die laterale Habenula und weitere spezifische Hirnstammstrukturen Schlüsselkomponenten für die Regulierung des Belohnungskreislaufs. Diese Strukturen bilden ein komplexes neuronales Netzwerk, das die verschiedenen Aspekte der Belohnungsverarbeitung

regelt (Haber und Knutson 2010).

Hirnbildgebende Untersuchungen bei Menschen haben gezeigt, dass die dopaminergen Areale, insbesondere NAc, bei schnellen (impulsiven) Entscheidungen für präferierte bzw. hedone (attraktive) oder konditionierte Stimuli eine zentrale Rolle spielen (Havemann und Kuschinsky 1985; Yacubian et al. 2007) und ganz besonders auf Belohnung ausgerichtet sind (Walter et al. 2005). Präfrontale Areale, insbesondere der PFC repräsentieren eine „kontrollierte“ Form der Handlungskontrolle, im Rahmen derer Informationen über sowohl unmittelbare als auch in der Zukunft zu erwartende Handlungskonsequenzen integriert werden. Sie erlauben impulsive Handlungstendenzen zu unterdrücken, falls diese mit langfristigen Nachteilen verbunden sind (Daw et al. 2005).

1.2.2 Motivation und Impulskontrolle

Laut Berridge und Robinson beinhaltet Belohnung drei Komponenten: Motivation, Lernen und Affekte/Emotionen, die durch ihre verschiedenen impliziten und expliziten psychologischen Aspekte miteinander interagieren (Berridge und Robinson 2003). Die *incentive-sensitization-theory of addiction* von Berridge und Robinson geht von einer Sensitiverung mesolimbischer Areale durch suchtpotente Substanzen aus. Diese neuroadaptiven Prozesse führen dazu, dass die suchtmittelassozierten Stimuli einen höheren Anreizwert (Salienz) besitzen und sich dieser Anreizwert im Verlauf der Suchtentwicklung steigert (*sensitization of incentive salience*) und so ein pathologisches Verlangen nach Suchtmittelkonsum induziert. Der hedonische Wert bleibt jedoch konstant oder nimmt sogar ab. Bereits kleine Mengen eines Suchtmittels können starke motivationale Reaktionen bewirken (Robinson und Berridge 1993).

Das menschliche Verhalten ist darauf ausgerichtet, Belohnung zu maximieren, jedoch negative Konsequenzen zu minimieren (Williams

2006). Zu diesem Zweck braucht es eine adaptive Handlungskontrolle, im Rahmen derer speziell auch langfristige Handlungskonsequenzen berücksichtigt werden, um ggf. unmittelbare Handlungstendenzen zu unterdrücken, sofern diese langfristig negative Folgen haben. Die notwendigen Mechanismen haben sich im Laufe der Evolution entwickelt, um in entscheidenden Situationen diese präpotenten, impulsiven Handlungstendenzen kontrollieren zu können (Kalenscher et al. 2006). Diekhof und Gruber konnten zeigen, dass die Überwindung unmittelbar präferierter Handlungsimpulse mit dem Ziel, auf lange Sicht Belohnung zu maximieren, mit einer verstärkten negativen Kopplung des anteroventralen präfrontalen Kortex (avPFC) und des NAc einhergeht. In Situationen, in denen ein präferierter Handlungsimpuls überwunden werden musste, um langfristige Belohnungsmaximierung zu erreichen, war zudem die Aktivität im NAc signifikant reduziert, was darauf hinweist, dass der avPFC striatale Belohnungssignale moduliert und inhibiert (Diekhof und Gruber 2010). Letztlich basieren zielgerichtete Entscheidungen auf einem gemeinsamen Wertesignal, welches im ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) kodiert ist und die Modulation dieses Wertes durch den dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) trägt zur Selbstkontrolle bei (Hare et al. 2009).

1.2.3 Studienergebnisse bei Alkoholabhängigkeit

Alkohol und andere suchtpotente Drogen stimulieren die Dopamin-Freisetzung im VSt, welche wiederum eine Substanzaufnahme verstärkt. In einer fMRT-Studie bei entgifteten Alkoholikern haben Heinz und Kollegen gezeigt, dass alkoholassoziierte Stimuli bei Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Probanden einen höheren Anreizwert (Salienz) besaßen und zu Suchtdruck bzw. übermäßiger Aktivierung der neuronalen Netzwerke führten (Heinz et al. 2004).

In den letzten Jahren spielte in der Erforschung der Pathogenese von Suchterkrankungen und die Untersuchung von Funktionen bzw.

Dysfunktionen neurofunktioneller Systeme eine zunehmend große Rolle. Der Fokus lag hierbei insbesondere auf den kognitiven und affektiven Funktionen, die bei Suchtpatienten nachgewiesenermaßen gestört sind. Neben Defiziten in der motivationalen Verarbeitung und der Fähigkeit Verhaltensimpulse zu unterdrücken, sind bei Suchtpatienten Veränderungen in der Funktion und Struktur präfrontaler Kortex, insbesondere orbitofrontaler und frontomedialer Kortex, sowie dopaminerges mesolimbisches Areale z. B. NAc, von Bedeutung (Havemann und Kuschinsky 1982; Kalivas und Volkow 2005; Diekhof et al. 2008). So führt eine Desinhibition mesolimbischer Areale, z. B. nach einer Läsion der präfrontalen Areale, zu einer Verringerung der Impulskontrolle (Bechara et al. 1999). Ursächlich hierfür könnte unter anderem eine Verringerung bzw. Störung präfrontaler Einflüsse auf das VSt bzw. den NAc sein. Bisher ist noch wenig über die tatsächlichen Beziehungen zwischen den an Entstehung und Aufrechterhaltung der Sucht beteiligten präfronto-mesolimbischen Netzwerken bekannt.

1.3 Ziele der Studie

Wie oben beschrieben, gehen Suchterkrankungen mit Veränderungen in Hirnregionen einher, die an Emotions- und Belohnungsverarbeitung bzw. ihrer Kontrolle beteiligt sind. In humanen fMRT-Studien wurden durch Belohnungsreize verursachte Aktivierungen im NAc (O'Doherty 2004; Williams 2006; Robinson und Berridge 1993) und in der VTA nachgewiesen (Adcock et al. 2006). Zielgerichtete Entscheidungen basieren auf einem gemeinsamen Wertesignal, das im vmPFC kodiert ist, und moduliert durch den dlPFC zur Selbstkontrolle beiträgt (Hare et al. 2009). Die Fähigkeit, unmittelbaren Belohnungen zu widerstehen, ist für den langfristigen Erfolg und das individuelle Wohlbefinden entscheidend. Inhibierende Einflüsse des avPFC auf das mesolimbische Dopaminsystem ermöglichen die Kontrolle über impulsive Entscheidungen bei Verlangen

nach unmittelbaren Belohnungen (Diekhof et al. 2012a). Die Vorstudien aus der Arbeitsgruppe basierten auf dem sogenannten DRD-Paradigma (Desire-Reason-Dilemma) und ermöglichten eine Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems samt den Hirnstrukturen, die an Beurteilungs- und Entscheidungsprozessen beteiligt sind. Sie zeigten bei gesunden Probanden einen inhibierenden Einfluss des PFC auf das Striatum, speziell bei der Ablehnung von belohnenden Ereignissen zugunsten eines langfristigen übergeordneten Zieles (Diekhof und Gruber 2010). Andere Studien mit entgifteten Alkoholikern fanden einen höheren Anreizwert (Salienz) alkoholassoziierter Stimuli. Im Vergleich zu gesunden Probanden führten sie zu Suchtdruck und übermäßiger Aktivierung des medialen PFC und Striatum (Heinz et al. 2004).

Das Ziel dieser Studie war es, die oben genannten Dysfunktionen dieser spezifischen neurofunktionellen Systeme bei Patienten mit langjähriger Alkoholsucht zu untersuchen. Das Hauptinteresse galt der Modulation von Belohnungssignalen in striatalen Regionen durch den PFC bei Veränderungen der neuronalen Mechanismen der Impulskontrolle. Um dieses im MRT untersuchen zu können, wurde ausgehend vom DRD-Paradigma von der Arbeitsgruppe das DRD-F10-Paradigma entwickelt. Als Stimulusmaterial wurden Bilder von alkoholischen und nicht-alkoholischen Getränken bzw. Objekten oder Sachen des täglichen Bedarfs verwendet, die im Rahmen der Diplomarbeit von Andrea Sauer in der Arbeitsgruppe entwickelt und validiert wurden (Sauer 2014). Die experimentelle Situation hatte große Ähnlichkeit mit realen Situationen im Leben von Suchtpatienten, in denen der kurzfristigen Versuchung, das Suchtmittel zu konsumieren widerstanden werden muss, um langfristig die Lebensqualität aufrechtzuerhalten.

Basierend auf den oben genannten Befunde lassen sich folgende Hypothesen definieren: Konditionierte Belohnungsreize sollten in beiden Gruppen zu einer erhöhten Aktivierung des *extended reward system* führen. Wie beim DRD-Paradigma müssten die Belohnungsareale des

mesolimbischen Dopaminsystems und die integrierenden präfrontalen Areale zuverlässig aktiviert werden (Diekhof und Gruber 2010; Diekhof et al. 2012a). Die Anwendung des DRD-F10-Paradigmas sollte helfen, die Dysfunktion spezifischer neurofunktioneller Systeme bei der Suchterkrankung zu untersuchen. Als Reaktion auf alkoholische Stimuli wurde eine erhöhte Aktivierung der Belohnungsareale erwartet. Zu diesem Zweck wurden entgiftete Alkoholsuchtpatienten und gesunde Kontrollen einer fMRT-Untersuchung unterzogen, während sie das DRD-F10-Paradigma bearbeiteten.

Zusammenfassung der Ziele:

(H1) Wir erwarteten eine erhöhte Aktivierung des Belohnungssystems auf konditionierte Belohnungsreize.

(H2) In der Alkoholsuchtgruppe erwarteten wir eine erhöhte Aktivierung der Belohnungsareale insbesondere bei alkoholischen Stimuli.

(H3) Beim Vergleich der neuronalen Aktivitäten in einer Desire-Reason-Dilemma-Situation, während Ablehnung von konditionierten Stimuli, erwarteten wir einen Suppressionseffekt in besagten Hirnarealen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

Im Rahmen der Studie wurden 17 Patienten mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit ICD 10 F10.2, mindestens 14 Tage nach der letzten Entzugsbehandlung und 15 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Davon 12 weibliche und 20 männliche Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren (Patienten: MW=51,82, SD=4,343, Kontrollen: MW=26,13, SD=7,282). Die personenbezogenen und psychometrischen Daten wurden mittels einer Probanden-Nummer pseudonymisiert ausgewertet und archiviert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen genehmigt unter der Antragsnummer 13/5/11. Die Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme war zur jederzeit widerrufbar.

2.1.1 Ausschluss von Probanden

Von den insgesamt 37 teilnehmenden Probanden wurden 3 Patienten und 2 Kontrollen aufgrund von Abbrüchen oder Bewegungsartefakten aus der Studie herausgenommen.

Tabelle 1: Demographische Daten, Ein- und Ausschluss von Probanden

		Kontrollgruppe	Patientengruppe
Geschlecht	M	8	12
	W	7	5
Alter	MW	26,13 (SD 5,343)	51,82 (SD 7,282)
Eingeschlossen		17	15
Ausgeschlossen		3	2
Gesamt		20	17

2.1.2 Probandenrekrutierung

Die abstinenten Patienten mit gesicherter ICD 10 F10.2-Diagnose wurden nach Absprache mit dem Ärzteteam aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen und durch die Versuchsleiterin während dem stationären-, oder dem Tagesklinikaufenthalt bzw. per Telefon und Email rekrutiert. Die gesunden Kontrollen wurden hauptsächlich über Aushänge an der Georg-August-Universität Göttingen und in Göttingen rekrutiert. Es galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Kontrollen:

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- Diagnose der Alkoholabhängigkeit nach ICD 10 F10.2, frühestens 14 Tage nach der letzten Entzugsbehandlung
- Einwilligungsfähigkeit ist vorhanden

Ausschlusskriterien

- illegaler Drogenkonsum (einschließlich Cannabis) im letzten Monat
- relevante somatische Beschwerden, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben oder den Probanden gefährden könnten (vor allem bekannte zerebrale Raumforderung, zerebrale degenerative bzw. entzündliche Erkrankungen, Herz-Kreislauf-erkrankungen, Herz-Schrittmacher, Metallimplantate, Schilddrüsenerkrankungen, Visusminderung, Epilepsie, Glaukom, BPH oder schwere auch ZNS-wirksame Stoffwechselerkrankungen)
- schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen mit psychotischer oder dementiver Symptomatik
- psychiatrische Vor- oder bestehende Medikation außer Escitalopram,

Citalopram oder Mirtazapin

- Schwangerschaft, Stillzeit oder positiver Schwangerschaftstest
- nicht vorhandene Lese-/Schreibfähigkeit
- akute Entzugssymptomatik, welche eine erfolgreiche Bearbeitung der experimentellen Aufgaben (verschiedene Gedächtnis- und Entscheidungsaufgaben) prinzipiell ausschließt
- akute Suizidalität
- Klaustrophobie
- nicht vorhandene Aufklärungs- oder Einwilligungsfähigkeit
- bei Kontrollen die Diagnose ICD 10 F 10.2 oder andere psychische Störungen

Patienten, die sich auf der Grundlage einer Unterbringung nach PsychKG oder einer gerichtlichen Betreuung in Behandlung befanden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Bei den Patienten erfolgte im Anschluss an die Untersuchung eine außerordentliche therapeutische Sitzung, in deren Fokus die Verarbeitung der Untersuchungssituation und speziell – falls gegeben – eine Auslösung von Suchtdruck durch die im MR verwendeten Stimuli im Fokus stand.

2.2 Studiendesign

Ziel der Studie war es, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie potentielle krankheitsbezogene Veränderungen neuronaler Mechanismen der Impulskontrolle und der Belohnungsverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit zu untersuchen. In diesem Zusammenhang interessierten insbesondere funktionelle Aktivierungen zerebraler Strukturen im avPFC einerseits und des NAc andererseits, wie sie in früheren Studien mit Impulskontrolle in Verbindung gebracht wurden (Diekhof und Gruber 2010).

2.2.1 Das Paradigma DRD-F10

Die Untersuchung im MRT erfolgte mit dem in der Arbeitsgruppe entwickelten DRD-F10-Paradigma. Es ist eine modifizierte Version des DRD-Paradigmas, das Rückschlüsse auf belohnungsassoziierte Hirnaktivierungen und deren Interaktion zulässt, während konditionierte Stimuli zugunsten eines langfristigen Ziels angenommen oder nicht angenommen wurden (Diekhof et al. 2012a). Bei dem DRD-Paradigma handelt es sich um ein durch vorausgehende Studien etabliertes Verfahren zur Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems und der an Beurteilungs- und Entscheidungsprozessen beteiligten Hirnareale (Diekhof und Gruber 2010; Diekhof et al. 2012a).

Am ersten Tag vor dem Experiment wurden zwei Bilder aus der Kategorie nicht-alkoholische Getränke operant konditioniert. Hierbei wurden am Computer mit dem Programm Presentation (Version 14,4, Neurobehavioral Systems, Inc., CA, USA) alle Bilder einzeln und nacheinander präsentiert. Der Proband war dazu aufgefordert mit der linken Pfeiltaste auf jedes Bild zu reagieren. Nach dem Tastendruck erschien auf jedem Bild ein Feedback. Die zwei konditionierten Bilder wurden mit 10 Punkten belohnt. Alle anderen Bilder wurden nicht belohnt.

Am Tag des Experiments im MRT wurde zunächst die eigentliche Aufgabe trainiert.

Die Probanden mussten ein übergeordnetes langfristiges Ziel verfolgen, das am Ende eines jeden Aufgabenblocks mit 50 Punkten belohnt wurde (siehe Abbildung 1). Zu Beginn eines einzelnen Blocks wurde ein Hinweisreizbild (Cue) aus der Kategorie der nicht-alkoholischen (Non-alk) Bilder gezeigt. Dieses Bild galt während des aktuellen Blocks als zielführendes Bild [Target (T)]. Anschließend wurden jeweils zwei Bilder aus allen Kategorien gezeigt: Neutrales Bild Non-Target (NT), konditioniertes Bild (KNT) alkoholisches Bild (ALKNT) oder neutrales Objektbild (OBJ) (s. Anhang). Wenn eines der beiden Bilder identisch

mit dem Hinweisreizbild bzw. Target T war, dann musste es ausgewählt werden, um das langfristige Ziel zu erreichen. In allen anderen Situationen war die Wahl frei. Wenn eines der Bilder den konditionierten Bildern, KNT, entsprach, so erhielten die Probanden 10 zusätzliche Punkte, wenn sie es auswählten. Hierbei entstand in Desire-Situation die positive Verstärkung des Belohnungssystems durch die konditionierten 10 Punkte. Wenn das Hinweisreizbild gleichzeitig mit einem konditionierten Bild KNT präsentiert wurde, entstand eine Dilemma-Situation, da die konditionierten Bilder zugunsten eines langfristigen Ziels abgelehnt wurden. Hierbei mussten die Probanden immer das Hinweisreizbild T auswählen, da sonst das Aufgabenziel (50 Punkte) nicht erreicht wurde. Die zusätzlichen Bonuspunkte wurden am Ende jedes erfolgreichen Blocks zu den 50 Punkten addiert. Zu Beginn des Trainings und der Messung im Scanner wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass sie alle nicht konditionierten neutralen, NT-, ALKNT- oder OBJ-Bilder nach ihren persönlichen Präferenzen auswählen sollten. Besonders wurde den Patienten erläutert, dass sie auch die alkoholischen Bilder ALKNT auswählen dürfen. Sie wurden über den Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt und über die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse, die durch das Experiment erwartet wurden, informiert. Sie wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie nicht in irgendeiner Art und Weise kontrolliert werden sollen. Die Präsentationsdauer betrug für das Hinweisreizbild 1200 ms, für die Trials jeweils 2200 ms und für das Block-Feedback 3000 ms.

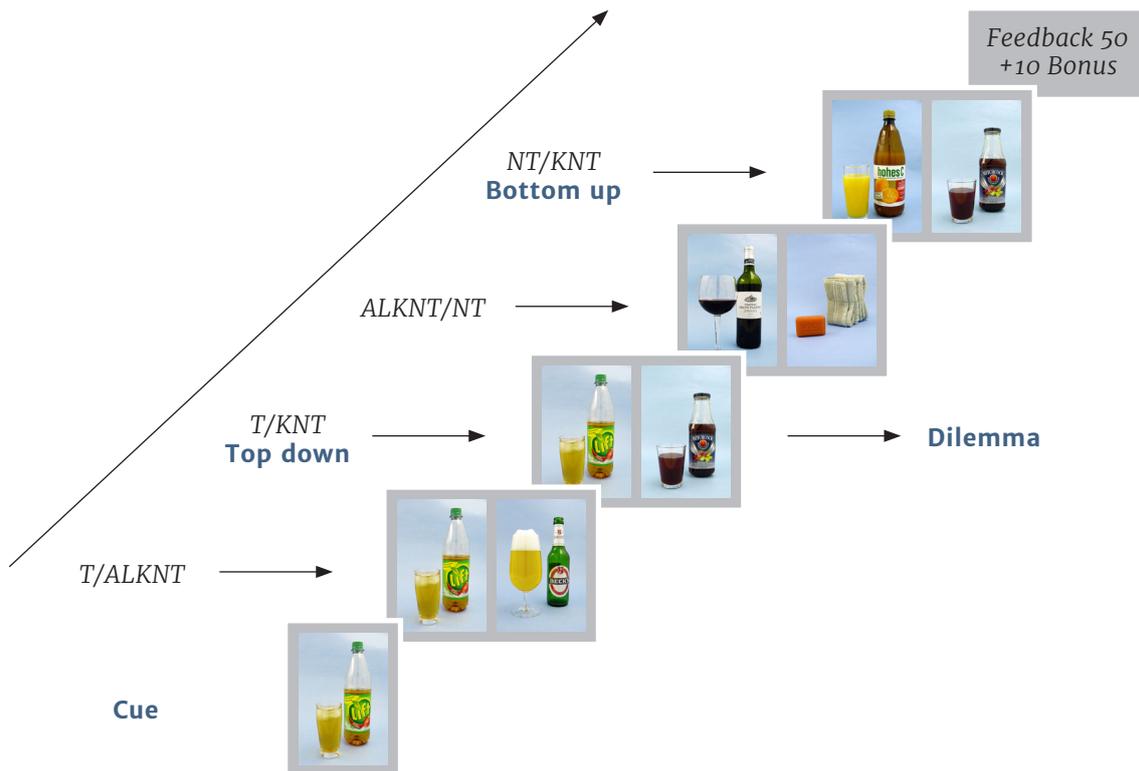


Abbildung 1: DRD-F10-Paradigma: Die Probanden führten ein Entscheidungsfindungsparadigma aus, wobei sie sich zwischen unmittelbarer und langfristiger Belohnung entscheiden mussten. Das übergeordnete Ziel am Ende jedes erfolgreich bearbeiteten Blocks waren 50 Punkte. Am Anfang eines einzelnen Blocks wurde ein Hinweisreizbild (Cue) gezeigt, welches als Target (T) zielführend innerhalb jenes Blocks ausgewählt werden musste. Um zusätzliche 10 Bonuspunkte zu erhalten, konnten auch zuvor konditionierte Bilder (KNT) akzeptiert werden, wenn diese nicht parallel mit T präsentiert wurden (Dilemma). Eine fehlerhafte Annahme eines KNT bei paralleler Präsentation mit einem T führte zum Verlust von 50 Punkten.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 30 € und abhängig von ihrer Leistung einen prozentualen Bonus von maximal 10 €, wenn alle Bonuspunkte erreicht wurden. Im Durchschnitt erhielten sie einen Bonus von 9 € (insgesamt 39 €).

2.2.1.1 Stimulusmaterial

Für die Studie wurden jeweils 16 Bilder aus den Kategorien alkoholische (Alk)-, nichtalkoholische Getränke (Non-alk) und neutrale

Objekte (OBJ; Objekte des täglichen Bedarfs) ausgewählt (s. Anhang). Die Stimuli wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Oliver Gruber im Rahmen der Diplomarbeit von Andrea Sauer über die „Erstellung und Validierung eines Bildinventars zur Untersuchung krankheitsbezogener motivationaler Prozesse bei Alkoholabhängigkeit“, speziell für das DRD-Paradigma F10 entwickelt. In dieser Arbeit wurde bei abstinenten Alkoholpatienten und Kontrollen die autonome physiologische Reaktion (Hautleitfähigkeitsreaktion) gemessen, während die oben genannten Stimuli auf einem Bildschirm präsentiert wurden. Außerdem wurde das subjektive Erleben der Probanden mittels graphisch unterstützter Ratingskalen erfasst. Es wurde eine erhöhte Hautleitfähigkeitsreaktion der Alkoholpatienten auf alkoholische Stimuli beobachtet (Sauer 2014).



a) Alk
= alkoholisches Getränk



a) Non-alk
= nicht-alkoholisches Getränk



a) OBJ
= neutrales Objekt

Abbildung 2: Beispielbilder

2.2.1.2 *Versuchsablauf*

Das Experiment erfolgte an zwei aufeinander folgenden Tagen. Der erste Teil fand im Testlabor der Abteilung für systemischen Neurowissenschaften der Universitätsmedizin Göttingen statt. Zunächst erfolgte ein Aufklärungsgespräch, im Rahmen dessen die Probanden über das Ziel und den Ablauf der Studie informiert wurden. Weiterhin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Eignung für die MR-Untersuchung überprüft. Anschließend unterschrieben die Probanden die Einverständniserklärung für die fMRT-Untersuchung, einen Probandeninformationsbogen über die Studie und einen soziodemographischen Bogen.

Im Anschluss erfolgte, nach einer mündlichen und schriftlichen Instruktion, die Konditionierung am Computer mit der Software „Presentation“. Nach einer mündlichen Überprüfung, ob der Proband sich die relevanten Stimuli richtig eingeprägt hatte, war die Untersuchung beendet. Der Zeitaufwand für den ersten Tag betrug ca. 30 Minuten.

Der zweite Teil des Experiments beinhaltete das Training der eigentlichen Aufgabe und die fMRT-Messung in den Räumen des Forschungs-MRT der Universitätsmedizin Göttingen (Leiter PD Dr. Dechent). Zunächst erfolgte nach der mündlichen und schriftlichen Instruktion und der Beantwortung von eventuell entstandenen Verständnisfragen, das Training des Experiments am Laptop. Nach einer kurzen Pause füllte der Proband die erste visuelle Analogskala (VAS) vor der MR-Messung aus und anschließend erfolgte die Untersuchung im MRT. Im Anschluss daran füllte der Proband noch einmal die VAS und den Fragebogen zum Trinkverhalten aus. Die Gesamtdauer für den zweiten Tag betrug ca. 1,5 Stunden.

2.3 Geräte und Messinstrumente

2.3.1 Demographie und Fragebögen

2.3.1.1 Allgemeiner Fragebogen

In einem allgemeinen Fragebogen wurden Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Probanden dokumentiert. Auch die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien wurden schriftlich dokumentiert. Alle Fragebögen wurden im Kapitel Anhang aufgeführt.

2.3.1.2 Visuelle Analogskala für Substanz-Craving (VAS)

Die VAS für Substanz-Craving ist eine subjektive Eischätzungsskala, die auf der Grundlage von Measurement of Pain (Huskisson 1974), einer visuellen Analogskala für Schmerz, entwickelt wurde (Wedekind et al. 2010). Angewendet wurde die VAS jeweils unmittelbar vor und nach der MR-Messung. Die Skala enthielt zwei Fragen, anhand derer die Probanden auf einer Skala von 0 bis 100 a) ihren aktuellen Suchtdruck einschätzen sollten und b) wie gut sie diesen kontrollieren konnten. Die Auswertung erfolgte mittels SPSS.

2.3.1.3 Fragebogen zum Trinkverhalten

Der Fragebogen zum Trinkverhalten wurde im Rahmen der Diplomarbeit von Andrea Sauer (Sauer 2014) konzipiert und validiert. Er bestand aus einer Sieben-Punkte-Likert-Skala mit „nie“ bis „sehr oft“. Gefragt wurde nach dem Konsum alkoholischer Getränke, äquivalent zu den Subkategorien der Bilder (Bier-, Wein- und Schnapssorten). Für die abstinenten Patienten wurde die Ausgangsfrage des Bogens in der Vergangenheitsform gestellt. Auch hier wurde die Auswertung mittels SPSS durchgeführt. Bei den Kontrollen wurde nach dem Ausfüllen des Fragebogens am MR-Messungstag auf Tendenzen zum Subalkoholismus geachtet. Bei Verdacht wäre ein Ausschluss aus der Studie erfolgt.

2.3.2 Funktionelle Bildgebung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist derzeit die Hauptsäule der Hirnbildgebung in der kognitiven Neurowissenschaft (Logothetis 2008). Sie basiert auf dem von Ogawa entdeckten BOLD-Effekt (blood oxygen level dependency) (Ogawa et al. 1990). Logothetis und Kollegen beobachteten eine direkte Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität und dem BOLD-Signal im Gehirn (Logothetis 2008). Die neuronale Aktivität führt zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und zunächst zu einer erhöhten Desoxyhämoglobin-Konzentration. Als Reaktion kommt es in den aktivierten Arealen zu einem erhöhten zerebralen Blutfluss, was zu einem Überangebot an Sauerstoff in besagten Arealen führt. Physikalisch gesehen besitzt Desoxyhämoglobin vier ungepaarte Elektronen und so einen signifikanten magnetischen Moment (paramagnetisch). Im Gegensatz dazu besitzt Oxyhämoglobin keine ungepaarten Elektronen und ist somit diamagnetisch. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin führt zu einer Abnahme der Relaxationszeit in T_2^* -Gewichtung bzw. einer Verminderung des MR-Signals und umgekehrt. Der Anstieg von Oxyhämoglobin führt so zu einer Zunahme des MR-Signals, was als BOLD-Effekt bezeichnet wird (Ogawa et al. 1990).

Die Versuche wurden am MR-Tomographen der Forschungsgruppe in der Neurologie und Psychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung kognitive Neurologie, (Leiter PD Dr. Dechent) durchgeführt. Es kam ein drei Tesla Siemens Magnetom TIM Trio (Erlangen) zum Einsatz. Es wurde eine 8-Kanal-Spule verwendet. Zuerst wurde eine T_1 -gewichtete anatomische 3D-Messung als Referenz aufgenommen (176 Schichten mit 1 mm Schichtdicke, Time Repetition (TR) 2250 ms, Time Echo (TE) 3,29 ms, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm³, Flip angle 9°, Field of view 256 mm). Danach erfolgten drei funktionelle Messungen mit jeweils 465 Einzelbildern. Dazu wurde eine Echo-Planar Imaging (EPI)

Sequenz verwendet (TR 1900 ms, TE 30 ms, 36 Schichten mit einer Voxelgröße $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, 20% Gap, Flip angle 70° , 36 Schichten. Eine Messung dauerte ca. 50 Minuten. Als letztes wurde eine funktionelle Resting State Messung durchgeführt (TR 2000 ms, TE 30 ms, Flip angle 70° , 20% Gap, 33 Schichten, 156 Einzelbilder). Die Resting State Daten wurden für die Studie nicht ausgewertet.

Der Kopf der Probanden wurde mittels Schaumstoffkeilen immobilisiert, um Bewegungsartefakten vorzubeugen. Die Stimuli wurden den Probanden im Scanner mittels einer Brille präsentiert (VisuaStim Digital, Resonance Technology, Inc., CA, USA). Eine Sehschwächenkorrektur von +3 bis -9 Dioptrien war möglich. Die Probanden bekamen eine Antwortbox („Fiber optic response pad“, Current designs Inc., Philadelphia, USA) in die rechte Hand. Die Antworten wurden aufgezeichnet und in Logfiles gespeichert.

2.3.3 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden mittels SPSS Statistics Version 19 (IBM, NY, USA) ausgewertet. Dafür wurden die von Presentation erstellten Logfiles (Aufzeichnung der Reaktionszeiten und Antworten) mit der SPSS-Software ausgewertet. Die Analyse der Reaktionszeiten auf die unterschiedlichen Stimuli, sowie der Fehlerraten erfolgte mittels einer einfaktoriellen ANOVA. Die Daten zum Trinkverhalten wurden mit nichtparametrischen Tests ausgewertet, Median- und Kruskal-Wallis Test. Für die Verhaltensdaten wird ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet.

2.3.4 Statistische Analyse der fMRT-Daten

Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte mit SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) und MATLAB Version 2014b (Mathworks, Inc., MA, USA). Im Rahmen der Vorverarbeitung (Pre-processing) wurde die Korrektur der Kopfbewegungen („Realignment“)

und die zeitliche Korrektur der einzelnen EPI-Schichten („Slice Timing“) durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die räumliche Normalisierung („Spatial Normalization“) in den MNI Standardraum und die Daten wurden mit einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ gespeichert. Zum Schluss erfolgte die räumliche Glättung („Spatial Smoothing“) mit einem Wert von $6 \times 6 \times 6 \text{ mm}^3$ full width at half maximum (FWHM).

Die statistische Auswertung für die First-Level-Analyse erfolgte mit einem allgemeinen linearen Model (GLM), in das die sieben experimentellen Bedingungen als Regressoren eingingen. Die Bedingungen für GLM ergaben sich aus der Paarung der gezeigten Bilder. Insgesamt waren es sieben verschiedene Kombinationen. Bei allen Kombinationen mit nicht konditioniertem-/ alkoholischem Non-Target, NT, ALKNT durfte frei nach Präferenz gewählt werden. Bei der Kombination von NT/ALKNT mit Target, T, musste immer T angenommen werden um das Aufgabenziel von 50 Punkten am Ende jenes Blocks zu erreichen. Bei der Kombination von konditionierten Non-Target KNT mit NT durfte KNT angenommen werden und damit 10 zusätzliche Punkte zu erhalten. Letztlich bei der Kombination von KNT mit T musste KNT zugunsten von einem langfristigen Ziel abgelehnt bzw. das T angenommen werden. Die Kombination von Objekten OBJ galt als Kontrollbedingung. Der Blockhinweisreiz (Cue) und das Blockfeedback gingen als weitere Regressoren ein, was zu insgesamt 9 Regressoren führte. Der Vektor des zeitlichen Beginns der Bedingung (onset), wurde mit der kanonischen Hemodynamic Response Function (HRF) gefaltet. Es wurden lineare T-Kontraste definiert, um die differentiellen Effekte, die durch die experimentellen Bedingungen hervorgerufen wurden, zu bewerten (s. Anhang). Die Gruppeneffekte wurden mit Random-Effekts-Analysen beurteilt. Dafür gingen auf Second-Level für jede Bedingung die jeweiligen Kontrast-Daten der First-Level-Analyse in ein GLM ein. Mit einem Two-Sample-T-Test wurden die Effekte auf Gruppenebene verglichen. Die statistischen Effekte wurden auf ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$

unkorrigiert berichtet. Für Hirnregionen bei denen eine a priori-Hypothesen vorliegt, erfolgte eine *small volume correction* (Worsley et al. 1996). Wir erwarteten einen erhöhten Einfluss der alkoholischen Stimuli bei Alkoholpatienten auf die Funktion des mesolimbischen Dopaminsystems. Die MNI-Koordinaten für *small volume correction* wurden aus Diekhof und Gruber 2010 verwendet (Diekhof und Gruber 2010), für den NAc R [12; 12; -4], NAc L [-12; 12; -4] und die VTA [8; -20; -16].

3 ERGEBNISSE

3.1 Fragebögen

3.1.1 Visuelle Analogskala für Substanz-Craving (VAS)

Alle Probanden füllten vor und nach dem Experiment eine visuelle Analogskala für Substanz-Craving aus. Die Skala enthielt zwei Fragen anhand derer die Probanden auf einer Skala von 0 bis 100 a) ihren aktuellen Suchtdruck (Craving) einschätzen sollten und b) wie gut sie diesen kontrollieren konnten. Der t-Test bei zwei unabhängigen Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied im Suchtdruck bei Patienten und Kontrollen vor und nach dem Experiment (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Suchtdruck (Craving) und Kontrolle vor und nach dem Experiment bei Kontrollen und Patienten. t-Test bei unabhängigen Stichproben

		T	Sig. (2-seitig)	MW Patient	MW Kontrolle
Vor dem Experiment	Suchtdruck (Craving)	1,669	0,106	11,76	2,00
	Kontrolle	-1,145	0,261	93,82	99,00
Nach dem Experiment	Suchtdruck (Craving)	1,421	0,166	11,18	2,67
	Kontrolle	-1,266	0,215	93,24	99,67

Auch führte die Teilnahme am Experiment nicht zu erhöhtem Suchtdruck, bzw. zu einem Unterschied in seiner Kontrolle, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Suchtdruck (Craving) und Kontrolle vor und nach dem Experiment, t-Test bei gepaarten Stichproben

		T	Sig. (2-seitig)	MW
Vor und nach dem Experiment	Suchtdruck (Craving)	0,000	1,000	0,000
	Kontrolle	0,000	1,000	0,000

3.1.2 Fragebogen zum Trinkverhalten

Die Sieben-Punkt-Likert-Skala mit „nie“ bis „sehr oft“ fragte nach dem Konsum alkoholischer Getränke, äquivalent zu den Subkategorien der Bilder (Bier-, Wein- und Schnapssorten). Für die abstinenten Patienten wurde die Ausgangsfrage des Bogens in Vergangenheitsform gestellt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte mit nicht parametrischen Tests für unabhängige Stichproben. Verglichen wurden die Gruppen und die Geschlechter untereinander mittels Median- und Kruskal-Wallis Test. Einerseits sollte das Trinkverhalten unter Alkoholpatienten und gesunden Kontrollen verglichen werden, andererseits wollten wir wissen, welches Geschlecht mehr Alkohol konsumiert. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei den Kontrollen wurde nach dem Ausfüllen des Fragebogens am MR-Messungstag auf Tendenzen zum Subalkoholismus geachtet. Bei Verdacht wäre der Proband aus der Studie ausgeschlossen worden.

Tabelle 4: Unterschiede im Trinkverhalten zwischen Patienten und Kontrollen bzw. Männern und Frauen. Nicht parametrischer Test für unabhängige Stichprobe auf Gruppenebene und für das Geschlecht

	Test	Sig.
Trinkverhalten Patienten vs. Kontrollen	Median	0,306
	Kruskal-Wallis	0,181
Trinkverhalten Männlich vs. Weiblich	Median	0,673
	Kruskal-Wallis	0,459

Statistische Effekte bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3.2 Verhaltensdaten

Die statistischen Analysen zeigten eine signifikant erhöhte Antwortzeit der Patienten im Vergleich zu Kontrollen in allen Bedingungen, in denen alkoholische Stimuli in Kombination mit anderen Stimuli angeboten wurden. In der Situation, wenn ALKNT zugunsten eines langfristigen Zieles abgelehnt wurde (Target alk) und bei freier Wahl zwischen ALKNT und NT (Alk rej), brauchten Patienten signifikant mehr Zeit, um alkoholische Stimuli abzulehnen. Im Desire-Kontext, wenn konditionierte Stimuli angenommen werden durften (Reward), brauchten beide Gruppen bei der Entscheidungsfindung am längsten. Insgesamt brauchten die Patienten in allen berichteten Bedingungen im Vergleich zu Kontrollen signifikant mehr Antwortzeit.

Tabelle 5: Signifikante Differenzen der Antwortzeiten zwischen Patienten und Kontrollen während der Messung im MRT. Einfaktorielle ANOVA

Bedingung	Kontrollen	Patienten	F	Signifikanz
	Mittlere Antwortzeit [ms]			P
Alk_rej	837,6	966,3	4,38	0,045
Reason	733,2	841,5	5,38	0,027
Reward	939,8	1040,8	4,4	0,045
Target	709,8	798,5	4,99	0,033
Target_alk	641,9	750,8	9,44	0,004
MW aller Antworten	840,5	929,6	3,79	0,061

Im Desire-Kontext durften zuvor operant konditionierte Belohnungsreize angenommen werden, um 10 zusätzliche Punkte zu erzielen. In dieser Situation haben die Kontrollen im Vergleich zu Patienten signifikant mehr belohnende Stimuli angenommen. Die Patienten haben dagegen signifikant mehr belohnende Stimuli nicht angenommen.

Tabelle 6: Vergleich der angenommenen und nicht angenommenen konditionierten Stimuli unter den beiden Gruppen

		MW	Signifikanz
Reward_Anzahl	Kontrolle	45,73	0,019
	Patient	39,24	
Reward_miss_Anzahl	Kontrolle	2,75	0,019
	Patient	9,13	

Bezüglich der Anzahl der angenommenen Stimuli gab es bis auf die Anzahl der alkoholischen Bilder keine signifikanten Unterschiede. Aber es haben auch nur jeweils 7 Probanden aus jeder Gruppe diese Stimuli überhaupt angenommen. Alle anderen Stimuli wurden von allen Probanden angenommen.

Tabelle 7: Anzahl der angenommenen alkoholischen Stimuli im Vergleich zu den anderen Stimuli, in beiden Gruppen

	Kontrollen	Patienten	F	Signifikanz	
	Mittelwert angenommene Stimuli				
Alkohol	7,1	21,1	5,42	0,038	N= 7 für jede Gruppe, alle anderen haben keine Alk.-Bilder angenommen

3.3 Funktionelle Bildgebung

Da es sich in dieser Studie um den ersten Einsatz des DRD-F10- Paradigmas handelte, wurde für die Kontrollgruppe überprüft, ob die konfigurierten Stimuli zu einer Bottom-Up-Aktivierung in VTA und NAc führen und ob deren Suppression im Reason-Kontext auftrat. Sowohl die Bottom-Up-Aktivierung als auch die Top-Down-Suppression konnten in VTA und NAc beobachtet werden, wobei sie nicht immer *small volume*-korrigiert signifikant waren, was auch auf die etwas kleine Kontrollgruppe (N=15) zurückzuführen ist (s. Anhang Tabelle 8).

3.3.1 Unterschiede bei konditionierten nicht alkoholischen Stimuli

Im Desire-Kontext sollten die konditionierten Stimuli angenommen werden. Abstinente Alkoholpatienten zeigten hierbei eine reduzierte Aktivierung in Bereich des erweiterten Belohnungssystems. Bei gesunden Kontrollen wurde im Vergleich mit Patienten eine erhöhte Aktivierung, vor allem im ventralen Striatum ($t=3,66$, $p < 0,001$ [4;18;-2]), anterioren frontoorbitalen Kortex ($t=4,90$, $p < 0,001$ [26;58;-14]), Hypothalamus ($t=3,13$, $p < 0,001$ [-10;14;-6]) und linken Hippocampus ($t=4,25$, $p < 0,001$ [-28;-16;-10]) beobachtet.

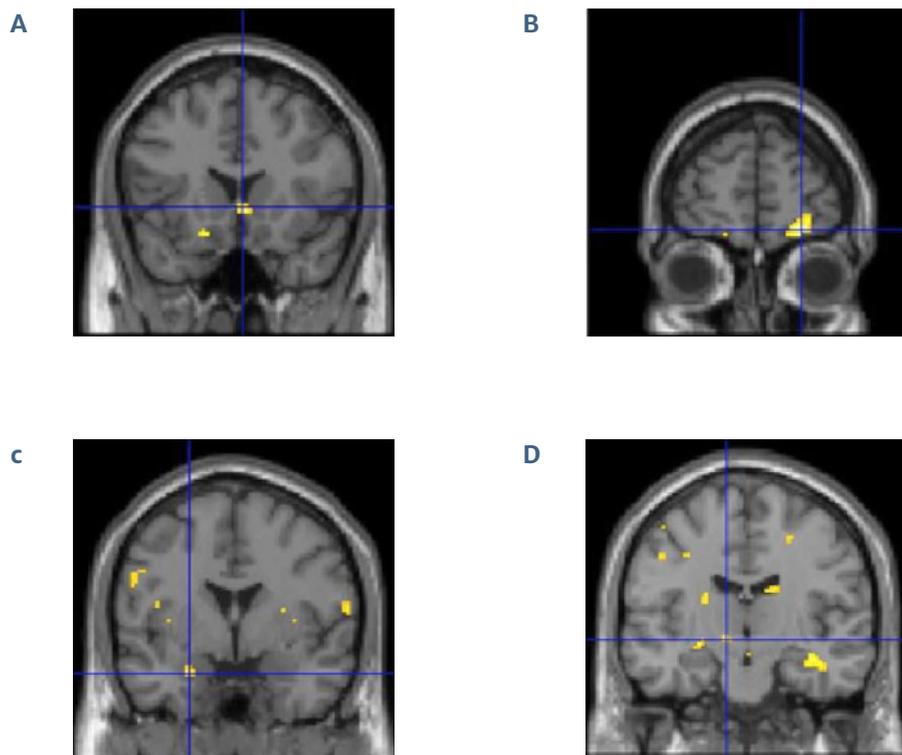


Abbildung 3: Reduzierte Aktivierung auf konditionierte Belohnungsreize bei Alkoholpatienten: Kontrollen zeigten im Vergleich zu Alkoholpatienten eine erhöhte Aktivierung im A) VSt ($t=3,66$, $p < 0,001$ [4;18;-2]), B) anterioren frontoorbitale Kortex ($t=4,90$, $p < 0,001$ [26;58;-14]), C) linkem HPC ($t=4,25$, $p < 0,001$ [-28;-16;-10]) und D) Hypothalamus ($t=3,13$, $p < 0,001$ [-10;14;-6]).

Andererseits zeigten die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eine verstärkte Antwort auf konditionierte Belohnungsreize im prägenualen ACC ($t=3,395$, $P < 0,001$ [-6;52;16]) und tiefen frontalen Operculum/ anteriore Insel ($t=3,685$, $P < 0,001$ [-38;22;-12]) (s. Abb. 4). Darüber hinaus wurde bei Patienten eine verminderte Top-down-Suppression von Belohnungsreizen im NAc beobachtet. In diesem Kontext zeigten die Kontrollen eine erhöhte Aktivierung im ventralen Striatum ($t=4,12$, $p < 0,005$ [2;18;-4]) (s. Abb. 5).

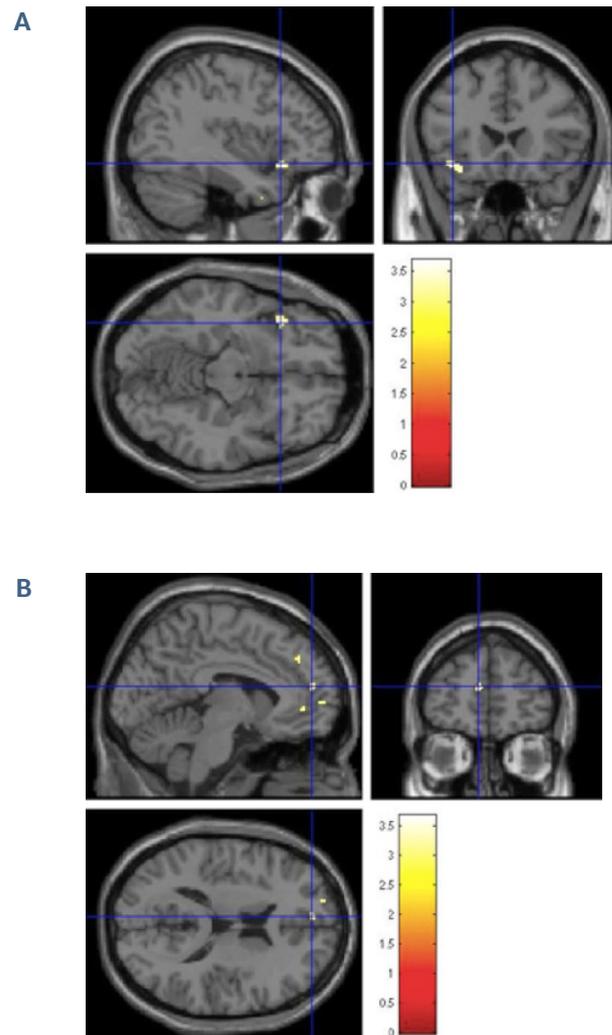


Abbildung 4: Verstärkte Aktivierung auf konditionierte Belohnungsreize bei Alkoholpatienten: Patienten zeigten im Vergleich zu Kontrollen eine verstärkte Aktivierung in A) tiefes frontales Operculum/ anteriore Insel ($t=3,685$, $P < 0,001$ $[-38;22;-12]$) und B) pgACC ($t=3,395$, $P < 0,001$ $[-6;52;16]$).

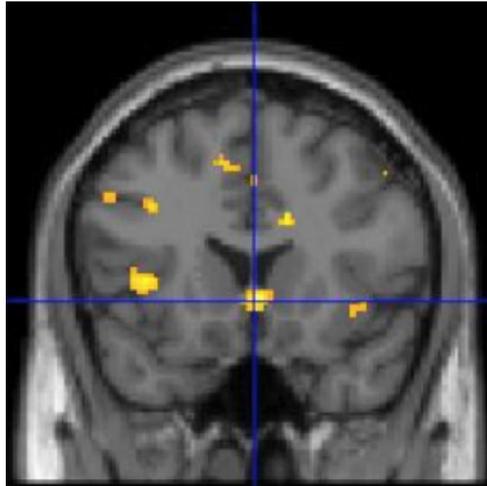


Abbildung 5: Verminderte Top-down-Suppression von Belohnungssignalen im N. accumbens bei Alkoholpatienten: Kontrollen zeigten eine erhöhte Aktivierung in VSt ($t=4,12$, $p<0,005$ [2;18;-4]).

3.3.2 Unterschiede bei alkoholischen Stimuli

Bei der Auswahl von alkoholischen Stimuli zeigten Alkoholpatienten eine erhöhte Aktivierung in der rechten VTA ($t=2,13$, $p<0,05$ [10;-18;-12]) und im posterioren OFC ($t=3,58$, $p<0,001$ [-30;24;-16]). Gesunde Kontrollen hingegen zeigten eine erhöhte Aktivierung im rechten VSt ($t=4,29$, $p<0,001$ [8;18;-8]), pgACC ($t=3,41$, $p<0,001$ [8;46;2]) und im subgenualen ACC (sgACC) ($t=3,29$, $p<0,001$ [0;34;-14]).

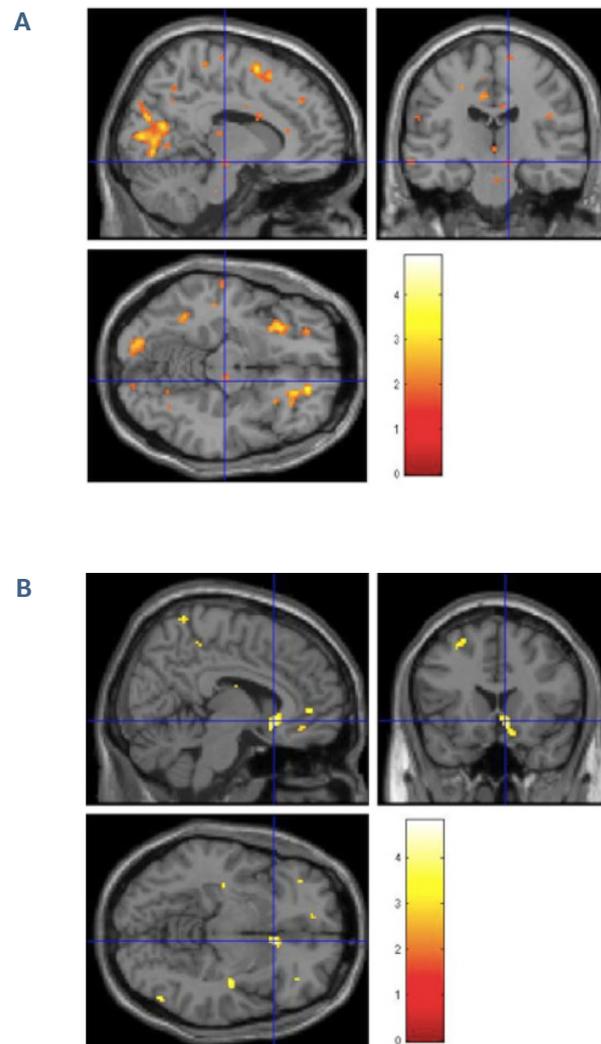


Abbildung 6: Veränderte Aktivierung auf alkoholischen Stimuli bei Alkoholpatienten: Patienten zeigten bei Auswahl von alkoholischen Stimuli eine erhöhte Aktivierung in A) rechten VTA ($t=2,13$, $p < 0,05$ [10;-18;-12]) und posterioren OFC ($t=3,58$, $p < 0,001$ [-30;24;-16]). Kontrollen hingegen zeigten bei Auswahl von alkoholischen Stimuli eine erhöhte Aktivierung im B) rechten VSt ($t= 4,29$, $p < 0,001$ [8;18;-8]), pgACC ($t=3,41$, $p < 0,001$ [8;46;2]) und den sgACC ($t=3,29$, $p < 0,001$ [0;34;-14])

3.3.3 Top-Down-Suppression in Desire-Reason-Dilemma-Situation und bei Ablehnung von alkoholischen Stimuli

Im Reason-Kontext, wenn unmittelbare Belohnung zugunsten eines langfristigen Ziels abgelehnt werden sollte, zeigten abstinenten Alkoholpatienten einen Suppressionseffekt des erweiterten Belohnungssystems.

Im Vergleich dazu zeigten sie bei Ablehnung der alkoholischen Stimuli einen signifikant stärkeren Supprimierungseffekt in der VSt ($t=4,127$, $p<0,001[2;18;-4]$), dem linken posterioren OFC ($t=4,471$, $p<0,001[-26;26;-18]$) und dem linken VTA ($t=3,701$, $p<0,001[-4;-26;-12]$).

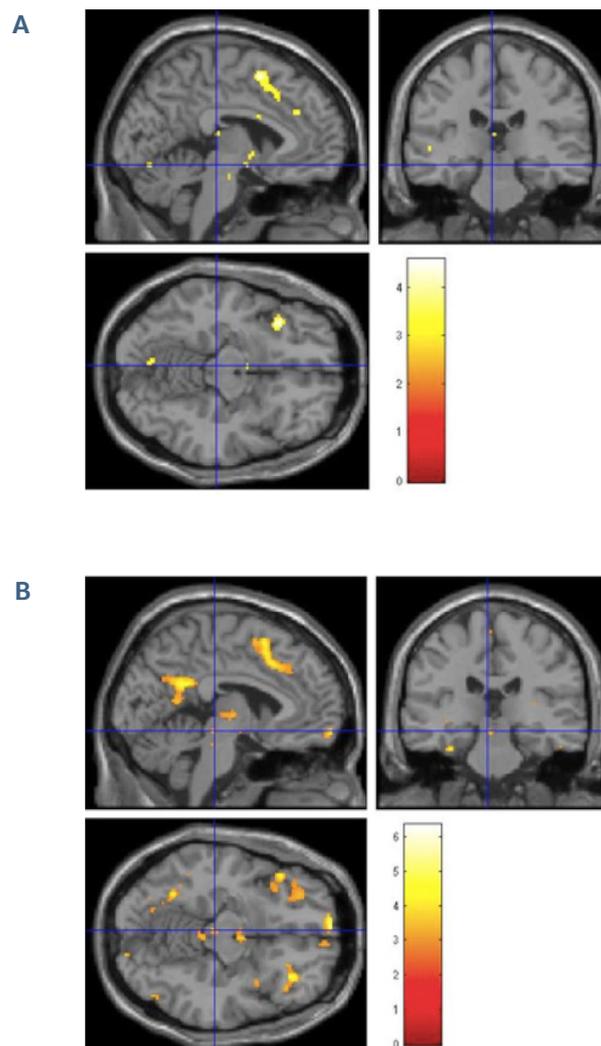


Abbildung 7: Vergleich der Top-Down-Suppression auf konditionierte Belohnungsstimuli zu alkoholischen Stimuli bei Alkoholpatienten: Konditionierte Stimuli führten in DRD-Situation zu einem A) Suppressionseffekt in erweiterten Belohnungssystem. Ablehnung von alkoholischen Stimuli hingegen führten zu einem signifikant stärkeren Suppressionseffekt im B) VSt ($t=4,127$, $p<0,001 [2;18;-4]$), linken posterioren OFC ($t=4,471$, $p<0,001[-26;26;-18]$) und den linken VTA ($t=3,701$, $p<0,001 [-4;-26;-12]$).

1 DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es, mittels funktioneller Kernspintographie potentielle Dysfunktionen neurofunktioneller Systeme der Impulskontrolle bei Patienten mit langjähriger Alkoholsucht zu untersuchen. Dazu wurde das Paradigma DRD-F10 auf Basis des DRD-Paradigmas weiterentwickelt, um die präfrontale Modulation des Belohnungssystems bewerten zu können, während abstinenten Alkoholpatienten und Kontrollprobanden sich zwischen unmittelbarer und langfristiger Belohnung entscheiden mussten (Diekhof und Gruber 2010; Diekhof et al. 2012a).

In der Situation, wenn unmittelbare Belohnungsreize bzw. konditionierte Stimuli im Desire-Kontext (s. 2.2.1) angenommen werden durften, zeigten abstinenten Alkoholpatienten eine signifikant reduzierte Aktivierung des VSt und des frontoorbitalen Kortex. Im NAc zeigten sie eine verminderte Top-Down-Suppression von Belohnungsreizen. Zusätzlich wurde bei ihnen eine signifikante Reduktion der Aktivität im lateralen Hypothalamus (LHA) und im HPC beobachtet. Diese Areale gehören nachgewiesenermaßen zu den Schlüsselstrukturen des Belohnungssystems und haben eine zentrale Rolle bei der Belohnungsverarbeitung (Haber und Knutson 2010). Letztlich wurde bei den Patienten eine signifikant erhöhte Aktivität im prägenualen ACC und im tiefen frontalen Operculum/anteriore Insel beobachtet, die ebenfalls an der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind (Gruber et al. 2009; Haber und Knutson 2010; Cao et al. 2018).

Das Ergebnis, dass entgiftete Alkoholiker geringere Aktivierungen im Belohnungssystem in Reaktion auf belohnte Stimuli aufweisen, steht im Einklang mit den Befunden früherer Studien. So wurde bei entgifteten Alkoholikern (Wrase et al. 2007; Beck et al. 2009), bei Substanzabhängigen und bei Spielsuchtpatienten (Luijten et al. 2017), im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine reduzierte Aktivierung des VSt

während der Antizipation von unmittelbarer Belohnung festgestellt. Eine mögliche Ursache für diesen Befund könnte die Veränderung des dopaminergen Belohnungssystems bei chronischem Alkoholmissbrauch sein (Koob 2013). Durch die Kombination aus D2-Rezeptordichte (Volkow et al. 2002; Heinz et al. 2004) und reduzierter Dopaminausschüttung (Volkow et al. 2007) kann es zu einer verminderten Empfindlichkeit der Belohnungsareale kommen (Volkow und Fowler 2000; Martin-Sölch et al. 2001). Eine zweite mögliche Ursache dafür könnte die Ablenkung bzw. Aufmerksamkeitsverlagerung der Patienten durch die attraktiveren bzw. salienten alkoholischen Stimuli sein (Wrase et al. 2007). Die verminderte Top-Down-Suppression der Patienten im NAc, einem wichtigen Bestandteil des Belohnungssystems (Diekhof und Gruber 2010), ist sehr wahrscheinlich durch die verminderte Aktivierung des Belohnungssystems bedingt, da aufgrund der geringeren Aktivität in diesen Arealen auch deren Suppression nicht so stark ausgeprägt ist.

Während der Präsentation vom alkoholischen Non-Target zeigten abstinenten Alkoholpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erwartungsgemäß signifikant erhöhte Aktivierungen der VTA und dem posterioren OFC. Die VTA als wichtiger Bestandteil des dopaminergen Belohnungssystems erfüllt eine modulatorische Funktion durch Verschaltungen mit anderen Arealen des limbischen Systems. Daneben bewirkt sie eine positive Verstärkung des Verhaltens (Oades und Halliday 1987; Knutson et al. 2001; O'Doherty 2004) und eine zentrale Rolle bei Bewertung des Anreizwerts (Salienz) suchtmittelassoziierter Stimuli (Berridge 2007). Der OFC unterstützt zielgerichtetes Verhalten und reflektiert die Belohnungsvorhersage (Schoenbaum et al. 1998; Tremblay und Schultz 1999; O'Doherty et al. 2002). Im Rahmen von weiteren Studien wurden der posteriore OFC und der vmPFC in Verbindung mit Selbstkontrolle, Entscheidungsfindung und Belohnungswert gebracht (Diekhof et al. 2012b; Hebscher et al. 2016), welche

bekannterweise bei Suchtpatienten gestört sind.

Der Befund einer verstärkten Reaktion auf alkoholische Stimuli in der Alkoholgruppe ist konsistent mit Befunden zahlreicher Studien, die die Salienz suchtpotenter Rauschmittel (Zijlstra et al. 2009), darunter auch Alkohol, sowohl bei chronischem Missbrauch bzw. Abhängigkeit als auch die Auswirkungen auf das dopaminerge Belohnungssystem bei Tieren (Gessa et al. 1985; Brodie et al. 1990) und abstinenten Alkoholikern (Wrase et al. 2002; Wrase et al. 2007; Heinz et al. 2004; Karcken et al. 2004) untersucht haben.

Die Incentive Sensitization Theory of Addiction von Berridge und Robinson beschreibt die neuro- und verhaltensbiologischen Zusammenhänge. Sie geht von einer Sensitivierung mesolimbischer Areale, unter anderem auch der VTA und dem OFC, durch suchtpotente Substanzen aus. Diese neuroadaptiven Prozesse führen dazu, dass die suchtmittelassoziierten Stimuli im Vergleich zu natürlichen Belohnungsreizen einen höheren Anreizwert (Salienz) besitzen und im Verlauf der Suchtentwicklung sich dieser Anreizwert steigert (*sensitization of incentive salience*). Jedoch bleibt der hedonische Wert konstant oder nimmt sogar ab (Robinson und Berridge 1993; Berridge und Robinson 2003).

Bei Auswertung der Verhaltensdaten verglichen wir Patienten versus Kontrollen hinsichtlich Reaktionszeit auf unmittelbare Belohnung und alkoholische Stimuli.

Diese Daten stützen die zwei oben aufgeführten Befunde. Bei der Ablehnung von alkoholischen Stimuli brauchten die abstinenten Alkoholpatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant mehr Zeit.

Außerdem haben die Patienten bei der Auswahl von konditionierten Stimuli signifikant weniger Stimuli angenommen (s. 3.2).

In der Desire-Reason-Dilemma-Situation beobachteten wir bei abstinenten Alkoholpatienten, wie erwartet, einen Top-Down-Suppressionseffekt im dopaminergen Belohnungssystem. Hierbei wurden

im Reason-Kontext die zuvor belohnten/konditionierten Stimuli KNT zugunsten eines langfristigen Ziels abgelehnt. Eine Top-Down-Suppression der Belohnungsareale bei Ablehnung konditionierter Stimuli war bereits in Vorstudien der Arbeitsgruppe bei gesunden Probanden beobachtet worden (Diekhof und Gruber 2010). Präfrontale Areale wurden als modulierende Schlüsselstrukturen bei der Handlungskontrolle, insbesondere bei Beurteilung langfristiger Nachteile einer Handlung, identifiziert (Daw et al. 2005; Daw et al. 2006; Kim et al. 2017). Letztlich wurde in der Alkoholgruppe ein Vergleich der Top-Down-Suppression in der Dilemma-Situation mit der Top-Down-Suppression bei Ablehnung von alkoholischen Stimuli ALKNT durchgeführt. Zum ersten Mal haben wir im Rahmen unserer Studie bei Alkoholpatienten eine erhöhte Top-Down-Suppression des dopaminergen Belohnungssystems, in VTA, VSt und posteriore OFC, während der Ablehnung von alkoholischen Stimuli zugunsten eines langfristigen Ziels beobachtet. Diese experimentelle Situation hatte große Ähnlichkeit mit realen Situationen im Leben der Suchtpatienten, in denen der kurzfristigen Versuchung das Suchtmittel zu konsumieren widerstanden werden muss, um langfristig die Lebensqualität aufrechtzuerhalten. Alkoholpatienten waren in dieser Situation in der Lage, eine erhöhte Aktivität des erweiterten Belohnungssystems zu supprimieren. Impulsives Handeln wurde unterdrückt, um das langfristige Ziel im Rahmen des Experiments zu erreichen. Diesen Effekt bei Patienten interpretieren wir als einen erfolgreichen Therapieeffekt nach der stationären Entzugsbehandlung.

Da die Gefahr bestand, dass die im MR verwendeten alkoholischen Stimuli bei abstinenten Alkoholpatienten unter Umständen den Suchtdruck erhöhen, wurde, wie im Kapitel Methoden beschrieben, nach der MR-Messung eine außerordentliche therapeutische Sitzung durchgeführt. Zusätzlich wurde bei allen Probanden eine durch Wedekind und Kollegen weiterentwickelte visuelle Analog-Skala (Wedekind et

al. 2010) jeweils vor und nach der MR-Messung ausgefüllt. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bzw. vor- und nach der MR-Messung (s. 3.1.1). In der Alkoholgruppe könnte dieser Befund auf eine erfolgreiche Therapie und in der Kontrollgruppe auf eine adäquate Selbstkontrolle zurückzuführen sein.

Darüber hinaus wurden die Trinkgewohnheiten der Probanden mittels einer Sieben-Punkt-Likert-Skala „nie“ bis „sehr oft“ ermittelt. Diese war im Rahmen der Diplomarbeit von Andrea Sauer konzipiert und validiert worden (Sauer 2014). Gefragt wurde nach dem Konsum alkoholischer Getränke, äquivalent zur den Subkategorien der Bilder (Bier-, Wein- und Schnapssorten). Für die abstinenten Patienten wurde die Ausgangsfrage des Bogens in Vergangenheitsform gestellt. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (s. 3.1.1).

Die allgemeine Aussagefähigkeit der Ergebnisse dieser Studie wird durch den Umstand eingeschränkt, dass die beiden Probandenkohorten für die Variablen Lebensalter, Geschlecht, Bildungsniveau und Nikotinkonsum nicht ausgeglichen werden konnten. Die Probanden aus der Alkoholgruppe befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder in stationärer Entzugsbehandlung in der Suchtklinik oder in tagesklinischer Behandlung der UMG (mindestens 14 Tage nach der Entzugsbehandlung). In der Kontrollgruppe war es aufgrund der zeitlich begrenzten Studiendauer nur möglich, als Kontrollprobanden überwiegend Studenten zu rekrutieren. Die meisten der rekrutierten Probanden aus der Alkoholgruppe waren männlich, in der Kontrollgruppe waren die beiden Geschlechter ausgewogen verteilt.

Auch das Bildungsniveau war in der Alkoholgruppe durchschnittlich niedrig und das in der Kontrollgruppe durchschnittlich hoch. Die meisten Raucher stammten aus der Alkoholgruppe. Diese Unterschiede können eine Auswirkung auf die Endergebnisse haben.

Diese Studie ist jedoch die erste Untersuchung mit dem neuen

DRD-F10-Paradigma und musste aufgrund der zeitlichen Beschränkungen unter diesen Randbedingungen durchgeführt werden. Im Rahmen von weiteren klinischen Studien müssen dann Kohorten mit ausgeglichenen demographischen Parametern rekrutiert und die Ergebnisse dieser Studie validiert werden.

In den letzten Jahren hat die Erforschung der Pathogenese von Suchterkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Fokus lag hierbei insbesondere auf den neurofunktionellen Systemen, die den kognitiven und affektiven Funktionen zugrunde liegen und bei Suchtpatienten nachgewiesenermaßen gestört sind. Neben Defiziten in der motivationalen Verarbeitung und der Fähigkeit, Verhaltensimpulse zu unterdrücken, sind bei Suchtpatienten relativ unabhängig von Art der Droge Veränderungen in der Funktion und Struktur des PFC, insbesondere des orbitofrontalen und frontomedialen Kortex, sowie dopaminerg innervierter mesolimbischer Areale, z. B. NAc, von Bedeutung (Havemann und Kuschinsky 1982; Kalivas und Volkow 2005; Diekhof et al. 2008).

Zum ersten Mal wurde mittels des Entscheidungsfindungsparadigmas DRD-F10 der Unterschied zwischen Belohnung konditionierter und alkoholischer Stimuli bei abstinenten Alkoholpatienten und gesunden Kontrollen untersucht. Dabei kamen validierte Bilder alkoholischer und nicht-alkoholischer Stimuli zum Einsatz. Die beobachteten Effekte alkoholischer Stimuli stehen im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die bei entgifteten Alkoholpatienten die genannten Unterschiede untersucht haben. Neu ist jedoch in unserer Studie die Beobachtung eines stärkeren Top-Down-Suppressionseffekts des mesolimbischen Dopaminsystems in Dilemma-Situation, wenn alkoholische Stimuli zugunsten eines langfristigen Ziels abgelehnt wurden.

Eingeschränkt werden die Ergebnisse durch einen möglichen Alterseffekt. Jedoch deutet die Tatsache, dass die Patienten bei Ablehnung von

alkoholischen Stimuli mehr Zeit brauchten und dazu die konditionierten Belohnungsstimuli weniger interessant fanden, darauf hin, dass die Unterschiede bei Reaktion auf alkoholische Stimuli in der Patientengruppe auf die Alkoholerkrankung zurückzuführen sind.

5 AUSBLICK

Die Suchterkrankungen, darunter auch Alkoholismus weisen Aspekte sowohl von Impulskontrollstörungen als auch von Zwangsstörungen auf. Langjährige Patienten erleben ihren Konsum als zwanghaftes Verlangen (*wanting*) und unangenehm (Berridge et al. 2009), konsumieren aber trotz des Wissens über die schädlichen Folgen des Alkohols weiter. Auch nach jahrelanger Abstinenz ist die Gefahr eines Rückfalls gegeben und nicht zu unterschätzen. Bei langjährigen Alkoholpatienten wurden zusätzlich alkoholbedingte Hirnatrophie in Bereichen, die mit Verhaltenskontrolle (Beck et al. 2009) und mit prospektivem Rückfallrisiko (Wrase et al. 2008) in Verbindung stehen, beobachtet. Bislang ist jedoch noch wenig über die tatsächlichen Beziehungen zwischen den an Entstehung und Aufrechthaltung der Sucht beteiligten präfronto-mesolimbischen Netzwerken bekannt. Um Diagnose, Therapie und Erhalt der Abstinenz zu verbessern braucht es ein besseres Verständnis der neurofunktionellen Veränderungen in den betroffenen Netzwerken. Mit dem DRD-F10-Paradigma besteht die Möglichkeit, die Modulation von Belohnungssignalen in striatalen Regionen durch Areale des PFC zu untersuchen. Im Rahmen von weiteren klinischen Studien sollten funktionelle Konnektivitätsanalysen durchgeführt werden, um zu bestimmen, ob eine gestörte präfrontale Interaktion mit ventralen striatalen Reaktionen auf suchtassoziierten Stimuli ein Marker für die Suchterkrankung sein kann und ob dieser hirnbildgebende Marker das Risiko für Rückfälle vorhersagen könnte. Außerdem sollte das Experiment mit einer nach demografischen Parametern ausgeglichenen Kohorte wiederholt werden, um die Befunde dieser Studie zu validieren.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Suchterkrankungen gehören zu einem der größten Problemgebiete des heutigen Gesundheitswesens weltweit. Sie weisen Aspekte sowohl von Impulskontrollstörungen als auch von Zwangsstörungen auf. Areale des mesolimbischen Dopaminsystem spielen bei der Belohnungsverarbeitung eine zentrale Rolle und ermöglichen schnelle (impulsive) Entscheidungen für präferierte (hedone) oder konditionierte Stimuli (Havemann und Kuschinsky 1985). Präfrontale Areale üben wiederum eine Unterdrückung dieses impulsiven Verhaltens zugunsten eines langfristigen Ziels aus.

Alkohol führt bei chronischem Missbrauch zu irreversiblen Veränderungen des mesolimbischen Dopaminsystems. Die Sensitivierung der dopaminergen Neurone führt zu einem höheren Anreizwert (*incentive salience*) der alkoholassoziierten Stimuli, welcher im Verlauf der Krankheit zunimmt. Jedoch bleibt der hedonische Wert konstant oder nimmt sogar ab (Robinson und Berridge 1993; Berridge und Robinson 2003).

Das Ziel dieser Studie war es, mittels funktioneller Kernspintomographie potentielle Dysfunktionen neurofunktioneller Systeme der Impulskontrolle bei Patienten mit langjähriger Alkoholsucht zu untersuchen. Dazu wurde das Paradigma DRD-F10 auf der Basis des DRD-Paradigmas (Diekhof und Gruber 2010; Diekhof et al. 2012a) weiterentwickelt, um die präfrontale Modulation des Belohnungssystems bewerten zu können, während abstinenten Alkoholpatienten und Kontrollprobanden sich zwischen unmittelbarer und langfristiger Belohnung entscheiden mussten. Zu diesem Zweck wurden entgiftete Alkoholsuchtpatienten und gesunde Kontrollen einer fMRT-Untersuchung unterzogen, während sie das speziell für alkoholische Stimuli modifizierte DRD-Paradigma bearbeiteten. Als Stimulusmaterial wurden Bilder von alkoholischen und nicht-alkoholischen Getränken bzw.

Objekten verwendet, die im Rahmen der Diplomarbeit von Andrea Sauer in der Arbeitsgruppe entwickelt und validiert wurden (Sauer 2014). Als Hauptbefund aktivierten die alkoholischen Stimuli in der Patientengruppe die Areale des dopaminergen Belohnungssystems. Im Desire-Kontext, wenn konditionierte Belohnungsstimuli angenommen werden durften, zeigten die Patienten jedoch eine reduzierte Aktivierung der besagten Areale. Zusammen deuten diese Befunde auf eine höhere Salienz von alkoholassozierten Stimuli hin. Auch bei der Ablehnung von alkoholischen Stimuli waren die Patienten langsamer. Als Nebenbefund beobachteten wir in der Patientengruppe einen stärkeren Top-Down-Suppressionseffekt, wenn alkoholische Stimuli zugunsten eines langfristigen Ziels abgelehnt wurden. Diesen Befund interpretieren wir als einen erfolgreichen Therapieeffekt nach stationärer Behandlung.

7 ANHANG

7.1 Tabellen

Tabelle 1: Demographische Daten, Ein- und Ausschluss von Probanden

		Kontrollgruppe	Patientengruppe
Geschlecht	M	8	12
	W	7	5
Alter	MW	26,13 (SD 5,343)	51,82 (SD 7,282)
Eingeschlossen		17	15
Ausgeschlossen		3	2
Gesamt		20	17

Tabelle 2: Suchtdruck (Craving) und Kontrolle vor und nach dem Experiment bei Kontrollen und Patienten. *t*-Test bei unabhängigen Stichproben

		T	Sig. (2-seitig)	MW Patient	MW Kontrolle
Vor dem Experiment	Suchtdruck (Craving)	1,669	0,106	11,76	2,00
	Kontrolle	-1,145	0,261	93,82	99,00
Nach dem Experiment	Suchtdruck (Craving)	1,421	0,166	11,18	2,67
	Kontrolle	-1,266	0,215	93,24	99,67

Tabelle 3: Suchtdruck (Craving) und Kontrolle vor und nach dem Experiment, *t*-Test bei gepaarten Stichproben

		T	Sig. (2-seitig)	MW
Vor und nach dem Experiment	Suchtdruck (Craving)	0,000	1,000	0,000
	Kontrolle	0,000	1,000	0,000

Tabelle 4: Unterschiede im Trinkverhalten zwischen Patienten und Kontrollen bzw. Männern und Frauen. Nicht parametrischer Test für unabhängige Stichprobe auf Gruppenebene und für das Geschlecht

	Test	Sig.
Trinkverhalten Patienten vs. Kontrollen	Median	0,306
	Kruskal-Wallis	0,181
Trinkverhalten Männlich vs. Weiblich	Median	0,673
	Kruskal-Wallis	0,459

Tabelle 5: Signifikante Differenzen der Antwortzeiten zwischen Patienten und Kontrollen während der Messung im MRT. Einfaktorielle ANOVA

Bedingung	Kontrollen	Patienten	F	Signifikanz
	Mittlere Antwortzeit [ms]			P
Alk_rej	837,6	966,3	4,38	0,045
Reason	733,2	841,5	5,38	0,027
Reward	939,8	1040,8	4,4	0,045
Target	709,8	798,5	4,99	0,033
Target_alk	641,9	750,8	9,44	0,004
MW aller Antworten	840,5	929,6	3,79	0,061

Tabelle 6: Vergleich der angenommenen und nicht angenommenen konditionierten Stimuli unter den beiden Gruppen

		MW	Signifikanz
Reward_Anzahl	Kontrolle	45,73	0,019
	Patient	39,24	
Reward_miss_Anzahl	Kontrolle	2,75	0,019
	Patient	9,13	

Tabelle 7: Anzahl der angenommenen alkoholischen Stimuli im Vergleich zu den anderen Stimuli, in beiden Gruppen

	Kontrollen	Patienten	F	Signifikanz	
	Mittelwert angenommene Stimuli				
Alkohol	7,1	21,1	5,42	0,038	N= 7 für jede Gruppe, alle anderen haben keine Alk.-Bilder angenommen

Tabelle 8: Replikation DRD

Region	T-Wert	Koordinate	P Wert		Svc Koordinate		
Con2							
R VTA	4,187	[2;-14;-16]	0,016	4	-16	-20	Diekhof & Gruber 2011
R NAC	3,271	[8;14;-6]	0,059	12	12	-4	Diekhof & Gruber 2011
Con3							
L NAc	4,440	[-14;12;-8]	0,013	12	12	-4	Diekhof & Gruber 2011
R NAC	4,296	[12;8;-2]	0,016	12	12	-4	Diekhof & Gruber 2011
R VTA	3,036	[4;-12;-18]	0,090	4	-16	-20	Diekhof & Gruber 2011

7.2 Abbildungen

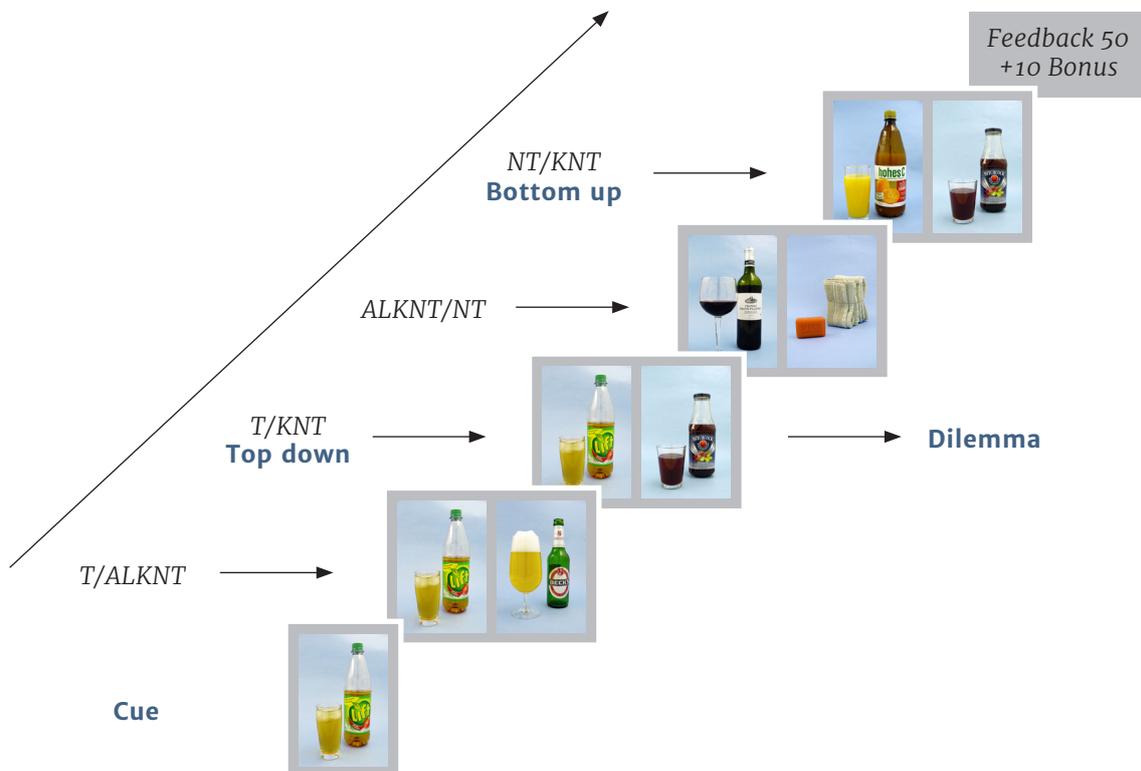


Abbildung 1: DRD-F10-Paradigma: Die Probanden führten ein Entscheidungsfindungsparadigma aus, wobei sie sich zwischen unmittelbarer und langfristiger Belohnung entscheiden mussten. Das übergeordnete Ziel am Ende jedes erfolgreich bearbeiteten Blocks waren 50 Punkte. Am Anfang eines einzelnen Blocks wurde ein Hinweisreizbild (Cue) gezeigt, welches als Target (T) zielführend innerhalb jenes Blocks ausgewählt werden musste. Um zusätzliche 10 Bonuspunkte zu erhalten, konnten auch zuvor konditionierte Bilder (KNT) akzeptiert werden, wenn diese nicht parallel mit T präsentiert wurden (Dilemma). Eine fehlerhafte Annahme eines KNT bei paralleler Präsentation mit einem T führte zum Verlust von 50 Punkten.



a) Alk
= alkoholisches Getränk



a) Non-alk
= nicht-alkoholisches Getränk



a) OBJ
= neutrales Objekt

Abbildung 2: Beispielbilder

7.3 Stimulusmaterial



nalk2_vitt_label2.jpg



nalk2_spri_label1.jpg



nalk2_coke_label2.jpg



nalk2_selt_label1.jpg



nalk2_vaih_label2.jpg



nalk2_hohC_label1.jpg



nalk2_afri_label2.jpg



nalk2_lift_label1.jpg



nalk2_fant_label1.jpg



alk2_beck_label1.jpg



alk2_bord_label1.jpg



nalk2_hitch_label1.jpg



neut2_soap_label1.jpg



neut2_radio_label1.jpg



neut2_batt_label1.jpg



neut2_ball_label1.jpg

7.4 Fragebögen

Visuelle Analog-Skala

Skala MR Messung

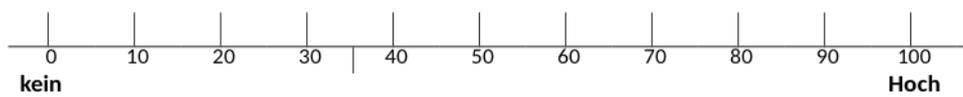
Datum: _____

Uhrzeit: _____

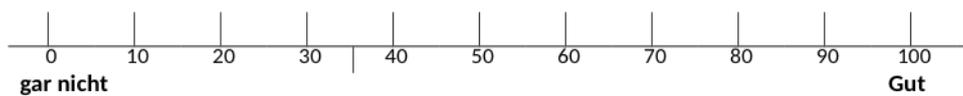
Probanden ID: _____

Name: _____ Vorname: _____

Wie groß ist jetzt Ihr Drang Alkohol zu trinken?



Wie stark können Sie diesen Drang kontrollieren?



Bogen zum Trinkverhalten

(Patienten)

Wenn Sie in der Vergangenheit Alkohol getrunken haben, welche Getränke haben Sie dann wie häufig konsumiert?

Pils/Export

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Alt-/Dunkelbier

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Weizen

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Weißwein

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Rotwein



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

Sekt



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

Schnaps/Korn



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

Whiskey/Cognac



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

(Kontrollen)

Wenn Sie Alkohol trinken, wie gern bzw. häufig konsumieren Sie die folgenden Getränke?

Pils/Export

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Alt-/Dunkelbier

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Weizen

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Weißwein

nicht

wenig

mittelmäßig

ziemlich

sehr

Rotwein



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

Sekt



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

Schnaps/Korn



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

Whiskey/Cognac



nicht



wenig



mittelmäßig



ziemlich



sehr

7.5 Kontrastliste

Contrastliste

Conl		type	PPI	NT_NT	NT_T	NT_KNT	NT_ALKNT	T_KNT	T_ALKNT	OBJ_OBJ
D	Contrast Name									
1	Effect of Interest	E	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Reward, bottom up (Desire)	T	0	-1	0	1	0	0	0	0
3	Reason, top down supp	T	0	0	0	1	0	-1	0	0
4	Effect of Target on Reward (Reason)	T	0	0	-1	0	0	1	0	0
5	Interaction Reward Reason Target (D-R)	T	0	-1	1	1	0	-1	0	0
6	NT_NT_act	T	0	1	0	0	0	0	0	0
7	NT_T_act	T	0	0	1	0	0	0	0	0
8	NT_KNT_act	T	0	0	0	1	0	0	0	0
9	NT_ALKNT_act	T	0	0	0	0	1	0	0	0
10	T_KNT_act	T	0	0	0	0	0	1	0	0
11	T_ALKNT_act	T	0	0	0	0	0	0	1	0
12	OBJ_OBJ_act	T	0	0	0	0	0	0	0	1
13	NT_NT_deact	T	0	-1	0	0	0	0	0	0
14	NT_T_deact	T	0	0	-1	0	0	0	0	0
15	NT_KNT_deact	T	0	0	0	-1	0	0	0	0
16	NT_ALKNT_deact	T	0	0	0	0	-1	0	0	0
17	T_KNT_deact	T	0	0	0	0	0	-1	0	0
18	T_ALKNT_deact	T	0	0	0	0	0	0	-1	0
19	OBJ_OBJ_deact	T	0	0	0	0	0	0	0	-1
20	Alkohol bottom up (Desire)	T	0	-1	0	0	1	0	0	0
21	Reason, top down supp	T	0	0	0	0	1	0	-1	0
22	Effect of Target on Alkohol (Reason)	T	0	0	-1	0	0	0	1	0
23	Interaction Alkohol Reason Target (D-R)	T	0	-1	1	0	1	0	-1	0

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams M, Effertz T: Volkswirtschaftliche Kosten des Alkohol- und Tabakkonsums. In: Singer MV, Batra A, Mann K (Hrsg.): *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Thieme, Stuttgart, New York 2011, 57–62
- Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JDE (2006): *Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation*. *Neuron* 50, 507–517
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4. Auflage; Washington 1998
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP (1999): *Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making*. *J Neurosci* 19, 5473–5481
- Beck A, Schlagenhaut F, Wüstenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hägele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J (2009): *Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics*. *Biol Psychiatry* 66, 734–742
- Bergmann E, Horch K: *Kosten alkoholassoziierter Krankheiten: Schätzungen für Deutschland*. Berlin 2002
- Berridge KC (2007): *The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience*. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 391–431
- Berridge KC, Robinson TE (2003): *Parsing reward*. *Trends Neurosci* 26, 507–513
- Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW (2009): *Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning*. *Curr Opin Pharmacol* 9, 65–73
- Brodie MS, Shefner SA, Dunwiddie TV (1990): *Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro*. *Brain Res* 508, 65–69
- Bühringer G (2000): *Testing CBT mechanisms of action: humans behave in a more complex way than our treatment studies would predict!* *Addiction* 95, 1715–1716

- Burger M, Mensink GBM, Bergmann E, Pietrzik K (2003): Characteristics associated with alcohol consumption in Germany. *J Stud Alcohol* 64, 262–269
- Cao Z, Bennett M, Orr C, Icke I, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Quinlan EB, et al. (2019): Mapping adolescent reward anticipation, receipt, and prediction error during the monetary incentive delay task. *Hum Brain Mapp* 40, 262–283
- Daw ND, Niv Y, Dayan P (2005): Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat Neurosci* 8, 1704–1711
- Daw ND, O’Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ (2006): Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441, 876–879
- DHS: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA) (Hrsg.): Alkohol – Basisinformationen. 14. Auflage; DHS, Hamm 2017, http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Broschueren/2017_Basisinfo_Alkohol.pdf
- Diekhof EK, Gruber O (2010): When desire collides with reason: functional interactions between anteroventral prefrontal cortex and nucleus accumbens underlie the human ability to resist impulsive desires. *J Neurosci* 30, 1488–1493
- Diekhof EK, Falkai P, Gruber O (2008): Functional neuroimaging of reward processing and decision-making: a review of aberrant motivational and affective processing in addiction and mood disorders. *Brain Res Rev* 59, 164–184
- Diekhof EK, Nerenberg L, Falkai P, Dechent P, Baudewig J, Gruber O (2012a): Impulsive personality and the ability to resist immediate reward: an fMRI study examining interindividual differences in the neural mechanisms underlying self-control. *Hum Brain Mapp* 33, 2768–2784
- Diekhof EK, Kaps L, Falkai P, Gruber O (2012b): The role of the human ventral striatum and the medial orbitofrontal cortex in the representation of reward magnitude – an activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies of passive reward expectancy and outcome processing. *Neuropsychologia* 50, 1252–1266

- DSM IV: *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen : Textrevision - DSM-IV-TR ; übersetzt nach der Textrevision der 4. Auflage / Dt. Bearb. und Einführung von Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen; Bern; Toronto; Seattle; 2003*
- Feuerlein W: *Alkoholismus: Warnsignale, Vorbeugung, Therapie. 5. Auflage; C.H. Beck, München 2005*
- Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G (1985): *Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. Brain Res 348, 201–203*
- Goldstein RZ, Volkow ND (2002): *Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatry 159, 1642–1652*
- Gruber O, Melcher T, Diekhof EK, Karch S, Falkai P, Goschke T (2009): *Brain mechanisms associated with background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. Brain Cogn 69, 559–564*
- Haber SN, Knutson B (2010): *The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 35, 4–26*
- Hare TA, Camerer CF, Rangel A (2009): *Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. Science 324, 646–648*
- Havemann U, Kuschinsky K (1982): *Neurochemical aspects of the opioid-induced „catatonia“. Neurochem Int 4, 199–215*
- Havemann U, Kuschinsky K (1985): *Locomotor activity of rats after injection of various opioids into the nucleus accumbens and the septum mediale. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 331, 175–180*
- Hebscher M, Barkan-Abramski M, Goldsmith M, Aharon-Peretz J, Gilboa A (2016): *Memory, Decision-Making, and the Ventromedial Prefrontal Cortex (vmPFC): The Roles of Subcallosal and Posterior Orbitofrontal Cortices in Monitoring and Control Processes. Cereb Cortex 26, 4590–4601*

- Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Grüsser-Sinopoli SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, et al. (2004): Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 161, 1783–1789
- Huskisson EC (1974): Measurement of pain. *Lancet* 2, 1127–1131
- Kalenscher T, Ohmann T, Güntürkün O (2006): The neuroscience of impulsive and self-controlled decisions. *Int J Psychophysiol* 62, 203–211
- Kalivas PW, Volkow ND (2005): The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 162, 1403–1413
- Kareken DA, Claus ED, Sabri M, Dzemic M, Kosobud AEK, Radnovich AJ, Hector D, Ramchandani VA, O'Connor SJ, Lowe M, Li T-K (2004): Alcohol-related olfactory cues activate the nucleus accumbens and ventral tegmental area in high-risk drinkers: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 28, 550–557
- Kim CK, Ye L, Jennings JH, Pichamoorthy N, Tang DD, Yoo A-CW, Ramakrishnan C, Deisseroth K (2017): Molecular and Circuit-Dynamical Identification of Top-Down Neural Mechanisms for Restraint of Reward Seeking. *Cell* 170, 1013–1027.e14
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12, 3683–3687
- Koob GF: Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. In: Bevens RA, Bardo MT: *Motivational factors in the etiology of drug abuse*. Nebraska Symposium on Motivation 50, University of Nebraska Press, Lincoln 2004, 1–18, <http://www.nebraskapress.unl.edu/university-of-nebraska-press/9780803213401>
- Koob GF (2008): A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 59, 11–34
- Koob GF (2013): Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 13, 3–30

- Koob GF, Le Moal M (1997): Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278, 52–58
- Koob GF, Volkow ND (2010): Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217–238
- Logothetis NK (2008): What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453, 869–878
- Luijten M, Schellekens AF, Kühn S, Machielse MWJ, Sescousse G (2017): Disruption of Reward Processing in Addiction: An Image-Based Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA Psychiatry* 74, 387–398
- Martin-Sölch C, Magyar S, König G, Missimer J, Schultz W, Leenders KL (2001): Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers. A positron emission tomography study. *Exp Brain Res* 139, 278–286
- Oades RD, Halliday GM (1987): Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res* 434, 117–165
- O'Doherty JP (2004): Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14, 769–776
- O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ (2002): Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33, 815–826
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 9868–9872
- 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
- Robinson TE, Berridge KC (1993): The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18, 247–291

- Sauer A (2014): Erstellung und Validierung eines Bildinventars zur Untersuchung motivationaler Prozesse bei Alkoholpatienten. Unveröffentlicht, liegt der Verfasserin vor.
- Schäfer M, Heinz A: Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. In: Singer M, Teysen S (Hrsg.): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten; Springer, Berlin, Heidelberg 2005, 480–487
- Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M (1998): Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci* 1, 155–159
- Tremblay L, Schultz W (1999): Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398, 704–708
- Volkow ND, Fowler JS (2000): Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10, 318–325
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J (2002): Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 13, 355–366
- Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C (2007): Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 27, 12700–12706
- Walter H, Abler B, Ciaramidaro A, Erk S (2005): Motivating forces of human actions. *Neuroimaging reward and social interaction. Brain Res Bull* 67, 368–381
- Wedekind D, Herchenhein T, Kirchhainer J, Bandelow B, Falkai P, Engel K, Malchow B, Havemann-Reinecke U (2010): Serotonergic function, substance craving, and psychopathology in detoxified alcohol-addicted males undergoing tryptophan depletion. *J Psychiatr Res* 44, 1163–1169
- WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V(F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Hrsg. v. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. 6. Auflage; Huber, Bern 2008
- Williams LM (2006): An integrative neuroscience model of „significance“ processing. *J Integr Neurosci* 5, 1–47

- Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC (1996): A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 4, 58–73
- Wrase J, Grüsser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2002): Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *Eur Psychiatry* 17, 287–291
- Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 35, 787–794
- Wrase J, Makris N, Braus DF, Mann K, Smolka MN, Kennedy DN, Caviness VS, Hodge SM, Tang L, Albaugh M, et al. (2008): Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *Am J Psychiatry* 165, 1179–1184
- Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, Gläscher J, Braus DF, Büchel C (2007): Subregions of the ventral striatum show preferential coding of reward magnitude and probability. *Neuroimage* 38, 557–563
- Zijlstra F, Veltman DJ, Booij J, van den Brink W, Franken IHA (2009): Neurobiological substrates of cue-elicited craving and anhedonia in recently abstinent opioid-dependent males. *Drug Alcohol Depend* 99, 183–192

Danksagung

Ich bedanke mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. Oliver Gruber, der es mir durch die Bereitstellung dieses Themas und die Aufgabenstellung ermöglicht hat, diese Promotion durchzuführen.

Mein ganz herzlicher Dank gilt Dr. Bernd Krämer. Danke für die großartige Betreuung und Unterstützung, für die Beantwortung all meiner Fragen und für die unglaubliche Geduld in den letzten Monaten.

Andrea Sauer danke ich besonders für die Bereitstellung des Stimulusmaterials.

Britta Perl und Ilona Pfalert danke ich für die Unterstützung und die tolle Zeit im fMRT-Labor.

Ich danke weiter Dr. Tobias Melcher, Dr. Henning Vieker, Eiko Lasjcsak und Maria Keil für die Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei allen Probanden für die Teilnahme an der Studie bedanken.