

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Erhöhte Glutamat-Konzentrationen im anterioren zingulären Kortex
alkoholabhängiger Patienten in der frühen Abstinenz: Eine
magnetresonanztomographische Untersuchung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lina Dornhof

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. J. Gallinat
 2. Prof. Dr. med. U. Hegerl
 3. Prof. Dr. med. D. Rujescu

Datum der Promotion: 04. September 2015

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iv
I Einleitung	1
I.1 Alkoholismus	1
I.1.1 Historischer Hintergrund des Alkoholismus	1
I.1.2 Definitionen	1
I.1.3 Epidemiologie und Prävalenz	4
I.1.4 Ätiologie	5
I.1.5 Pharmakologisch-toxische Wirkungen	7
I.2 Veränderungen von Neurotransmittersystemen bei Alkoholabhängigkeit	8
I.2.1 Dopamin	8
I.2.2 Opioide	9
I.2.3 Serotonin	10
I.2.4 GABA	10
I.2.5 Glutamat	11
I.3 Glutamat und Alkoholabhängigkeit	12
I.3.1 Glutamaterge Neurotransmission und Glutamat-Rezeptoren	12
I.3.2 Effekte von akutem Alkoholkonsum auf das glutamaterge System	15
I.3.3 Effekte von chronischem Alkoholkonsum auf das glutamaterge System	17
I.3.4 Effekte des Alkoholentzugs auf das glutamaterge System	18
I.3.5 Forschungsstand beim Menschen	20
I.3.6 Bedeutung der Erkenntnisse für die Therapie	25
I.4 Magnetresonanztomographie	25
I.4.1 Grundlagen der MRT	25
I.4.2 Grundlagen der MRS	28
I.4.3 Detektion von Glutamat mittels ¹ H-MRS	31
I.4.4 Messregion: ACC	31
I.5 Fragestellungen	32
II. Material, Methode und Datenanalyse	35
II.1 Studienteilnehmer	35
II.1.1 Probandenrekrutierung	35

II.1.2 Beschreibung der untersuchten Stichprobe	36
II.2 MRS: Angewandte Methoden	37
II.3 Klinische Parameter	39
II.3.1 Entzugsschwere	39
II.3.2 Lebenszeit-Alkoholkonsum	40
II.3.3 Packungsjahre	40
II.4 Statistische Datenauswertung	40
III Ergebnisse	42
III.1 Glutamat-Konzentrationen im Gruppenvergleich	42
III.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität	42
III.1.2 Glutamat-Konzentrationen im Gruppenvergleich	42
III.2 Korrelation mit klinischen Parametern	43
III.2.1 Abstinenztag	43
III.2.2 Anzahl der Abstinenzversuche	44
III.2.3 Entzugsschwere	45
III.2.4 Lebenszeit-Alkoholkonsum	45
III.2.5 Packungsjahre	45
IV Diskussion	46
IV.1 Diskussion der Ergebnisse	46
IV.1.1 Glutamat-Konzentrationen im Gruppenvergleich	46
IV.1.2 Glutamat-Konzentration und Abstinenzzeit	47
IV.1.3 Glutamat-Konzentration und Anzahl der Abstinenzversuche	48
IV.1.4 Glutamat-Konzentration und Entzugsschwere	49
IV.1.5 Glutamat-Konzentration und Lebenszeit-Alkoholkonsum	50
IV.1.6 Glutamat-Konzentration und der Einfluss von Nikotin	51
IV.2 Mögliche Einflussfaktoren und Einschränkungen der Untersuchung	51
IV.3 Bedeutung der Erkenntnisse für die Therapie	55
IV.4 Fazit und Ausblick	56
V Zusammenfassung	59
VI Literaturverzeichnis	61
VII Lebenslauf	75

VIII Eidesstattliche Versicherung

77

IX Danksagung

79

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	Anteriorer zingulärer Kortex
ADH:	Alkoholdehydrogenase
ADS:	<i>Alcohol Dependance Scale</i> , Alkoholabhängigkeits-Skala
ALDH:	Aldehyddehydrogenase
AMPA:	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionat
AMPA-R:	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionat-Rezeptor
AT:	Abstinenztag
B ₀ :	Feldstärke
Ca ²⁺ :	Kalzium
Cho:	Cholin
Cl ⁻ :	Chlorid
Cr:	Phosphokreatin/Kreatin
d:	Tage
DA:	Dopamin
DRD2:	Dopamin- D2-Rezeptor
DHS:	Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren
DSM:	<i>Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen</i>
EPSP:	Schnelles exzitatorisches postsynaptisches Potential
ez:	Extrazellulär
EZ:	Eineiige Zwillinge
FWHM:	<i>Full Width Half Maximum</i> , Breite bei halber Höhe
g:	Gramm
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
GABA _A -R:	Gamma-Aminobuttersäure _A -Rezeptor
Gln:	Glutamin
Glu:	Glutamat
Glx:	Glutamat/Glutamin
Glu-R:	Glutamat-Rezeptor
GS:	Graue Substanz
HF:	Hochfrequenz
Hz:	Hertz

ICD:	<i>Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>
iGlu-R:	Ionotroper Glutamat-Rezeptor
iz:	Intrazellulär
K ⁺ :	Kalium
KA:	Kainat
KA-R:	Kainat-Rezeptor
l:	Liter
Lac:	Laktat
LDH:	<i>Lifetime Drinking History</i> , Lebenszeit-Alkoholkonsum
LPD:	Langzeitdepression
LTP:	Langzeitpotenzierung
m:	Männlich
Mg ²⁺ :	Magnesium
mGlu-R:	Metabotroper Glutamat-Rezeptor
ml:	Myoinositol
Mio.:	Million
mM:	Millimolar
mmol:	Millimol
mRNA:	Messenger Ribonukleinsäure
MR:	Magnetresonanz
MRS:	Magnetresonanzspektroskopie
MRT:	Magnetresonanztomographie
ms:	Millisekunden
M _{xy} :	Quermagnetisierung
M _z :	Längsmagnetisierung
N:	Fallzahl
NA:	Noradrenalin
Na ⁺ :	Natrium
NAA:	N-Acetyl-Aspartat
NAcc:	Nucleus Accumbens
NMDA:	N-methyl-D-Aspartat
NMDA-R:	N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor
n.s.:	Nicht signifikant

p:	Pearson-Korrelationskoeffizient
PCP:	Phencyclin
PNS:	Peripheres Nervensystem
ppm:	<i>Parts per Million</i> , Teile von einer Million
PRESS:	<i>Point Resolved Spectroscopy</i>
ROI:	<i>Region of Interest</i> , Bereich von Interesse
s:	Sekunden
SD:	Standardabweichung
SKID:	Strukturiertes klinisches Interview
SNR:	<i>Signal to Noise Ratio</i> , Signal-zu-Rausch-Verhältnis
STEAM:	<i>Stimulated Echo Acquisition Method</i>
T:	Tesla
TE:	Echozeit
TR:	Repetitionszeit
TT:	Trinktag
T1:	Längsrelaxation
T2:	Querrelaxation
VOI:	<i>Volume of Interest</i> , Volumen von Interesse
w:	Weiblich
WHO:	Weltgesundheitsorganisation
WS:	Weiße Substanz
y:	Jahre
ZNS:	Zentrales Nervensystem
ZZ:	Zweieiige Zwillinge
¹ H:	Proton
¹ H-MRS:	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie
¹³ C:	Kohlenstoff
³¹ P:	Phosphor
5-HT:	Serotonin
ω_0 :	Lamorfrequenz
γ :	Gyromagnetisches Verhältnis

I Einleitung

I.1 Alkoholismus

I.1.1 Historischer Hintergrund des Alkoholismus

Den Begriff der Alkoholabhängigkeit sowie Kriterien zur Erfassung einer solchen gab es lange Zeit nicht, doch schrieb 1780 „der schottische Arzt Trotter, dass ‚die Begierde nach häufiger Trunkenheit eine durch chemische Natur der alkoholischen Getränke hervorgerufene Krankheit‘ sei“ (Soyka und Kufner, 2008).

1849 sprach der schwedische Arzt Magnus Huss zum ersten Mal von einem chronischen Alkoholismus, der zu organischen Schäden führt (Spode, 2008).

Allerdings gab es für den Begriff Alkoholismus noch keine einheitliche Verwendung bis er 1894 in der Brockhaus-Enzyklopädie erklärt wurde „als ‚Inbegriff‘ der ‚körperlichen, geistigen und sittlichen Schäden und Nachteile‘ des Missbrauchs geistiger Getränke, dessen ‚unheilvolle Wirkungen‘ nicht nur auf das ‚einzelne Individuum‘, sondern auf die ‚ganze Gesellschaft‘ erstrecken“ (Spode, 2008).

I.1.2 Definitionen

Obwohl es durch die Einführung nationaler und internationaler Klassifikationssysteme (zum Beispiel DSM oder ICD) heute leichter ist gleichsinnige Einschätzungen von riskantem und pathologischem Trinkverhalten vorzunehmen, kann es aufgrund der enormen Anzahl an Begriffen, die zur Beschreibung von Alkoholkonsum und damit verbundenen Krankheitsbildern existieren (Alkoholabhängigkeit, Alkoholsucht, Alkoholismus, Alkoholmissbrauch, riskanter Alkoholkonsum/Gebrauch, schädlicher Alkoholkonsum/Gebrauch, Trunksucht, Alkoholkrankheit), auch heutzutage noch vorkommen, dass diese falsch verwendet werden. Um dies zu vermeiden, sollen die wichtigsten Definitionen im Folgenden erläutert werden.

Laut der *Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10* (ICD-10) handelt es sich beim Alkoholismus/der Alkoholabhängigkeit um ein Abhängigkeitssyndrom, einer „Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren, und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird

Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung und manchmal ein körperliches Entzugssyndrom.“ (ICD-10, 2012). Zur Diagnostik führt die ICD-10 ähnlich wie das *Diagnostische und Statistische Handbuch Psychischer Störungen IV* (DSM-IV) sechs bzw. sieben Abhängigkeitskriterien auf, von denen während des vergangenen Jahres mindestens drei in Bezug auf den Konsum von Alkohol gleichzeitig vorhanden gewesen sein müssen (DSM-IV, 2000) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Definitionen Alkoholabhängigkeitssyndrom und Alkoholabhängigkeit

Kriterien des Alkoholabhängigkeitssyndroms nach ICD-10

1. Ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren.
 2. Verminderte Kontrolle bezüglich des Beginns, der Beendigung und/oder der Menge des Konsums.
 3. Ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird, mit den für die Substanz typischen Entzugssymptomen oder auch nachweisbar durch den Gebrauch derselben oder einer sehr ähnlichen Substanz um Entzugssymptome zu mildern oder zu verringern.
 4. Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen der Substanz. Für eine Intoxikation oder um den gewünschten Effekt zu erreichen, müssen größere Mengen der Substanz konsumiert werden, oder es treten bei fortgesetztem Konsum derselben Menge deutlich geringere Effekte auf.
 5. Vernachlässigung anderer wichtiger Vergnügen und Interessensbereiche wegen des Substanzgebrauchs. Es wird viel Zeit darauf verwandt, die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich davon zu erholen.
 6. Anhaltender Substanzgebrauch trotz eindeutig schädlicher Folgen, deutlich an dem fortgesetzten Gebrauch, obwohl der Betreffende sich über die Art und das Ausmaß des Schadens bewusst ist oder bewusst sein könnte.
-

Kriterien einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV

1. Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
 - a) Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen,
 - b) deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.
 2. Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:
 - a) für Alkohol charakteristisches Entzugssyndrom
 - b) dieselbe (oder sehr ähnliche) Substanz wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.
 3. Alkohol wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
 4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
 5. Viel Zeit und Aktivitäten, um Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von seinen Wirkungen zu erholen.
 6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholkonsums aufgegeben oder eingeschränkt.
 7. Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde.
-

Von einer Alkoholabhängigkeit abzugrenzen ist der Missbrauch bzw. schädliche Gebrauch von Alkohol. Dieser ist laut ICD-10 definiert als Alkoholkonsum, der zu einer Gesundheitsschädigung in Form einer körperlichen und/oder psychischen Störung führt.

Im Unterschied dazu werden in die Missbrauchsdefinition nach DSM-IV auch soziale Schäden mit einbezogen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Definitionen schädlicher Alkoholgebrauch und Alkoholmissbrauch

Schädlicher Alkoholgebrauch nach ICD-10

- A. Deutlicher Nachweis, dass der Alkoholgebrauch verantwortlich ist (oder im Wesentlichen dazu beigetragen hat) für die körperlichen oder psychischen Schäden, einschließlich der eingeschränkten Urteilsfähigkeit oder des gestörten Verhaltens, das zu Behinderung oder zu negativen Konsequenzen in den zwischenmenschlichen Beziehungen führen kann.
 - B. Die Art der Schädigung sollte klar festgestellt und bezeichnet werden können.
 - C. Das Gebrauchsmuster besteht mindestens seit einem Monat und trat wiederholt in den letzten 12 Monaten auf.
 - D. Auf die Störung treffen die Kriterien einer anderen psychischen oder Verhaltensstörung bedingt durch Alkohol, zum gleichen Zeitpunkt nicht zu.
-

Alkoholmissbrauch nach DSM-IV

- A. Ein unangepasstes Muster von Substanzkonsum führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb desselben 12-Monats-Zeitraums manifestieren:
 - 1. Wiederholter Alkoholkonsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt.
 - 2. Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann.
 - 3. Wiederholte Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum.
 - 4. Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz ständiger und wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkungen des Alkohols verursacht oder verstärkt werden.
 - B. Die Symptome haben niemals die Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit erfüllt.
-

I.1.3 Epidemiologie und Prävalenz

Nach dem *Global Status Report on Alcohol and Health 2011* der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lag 2005 der Konsum von Alkohol pro Person (15 Jahre oder älter) weltweit bei 6,13 Litern reinem Alkohol (WHO, 2011). In Deutschland belief sich dieser Konsum 2009 auf eine Menge von 9,7 Litern reinen Alkohols (Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren (DHS, 2011).

Da Alkohol als (Teil-)Ursache für ca. 60 Krankheiten und Verletzungen gilt (z.B. Leberzirrhose, Karzinome) und als Teilursache für weitere 200 (Folge-)Erkrankungen

angesehen wird, gilt der Missbrauch von Alkohol als der drittgrößte Risikofaktor für Krankheit und Behinderung (DHS, 2011).

Seit einigen Jahren muss in Deutschland jährlich von mehr als 73.000 Todesfällen, welche auf alkoholbezogene Gesundheitsstörungen zurückzuführen sind, ausgegangen werden (DHS, 2011).

Eine psychische oder verhaltensbezogene Störung durch Alkohol ist in Deutschland mit 333.800 Behandlungsfällen die dritthäufigste Einzeldiagnose aller Hauptdiagnosen der Krankenhausstatistik 2008 (DHS, 2011).

9,5 Mio. Menschen in Deutschland konsumieren Alkohol in gesundheitsschädlicher Form, 2,0 Mio. von ihnen missbräuchlich, 1,3 Mio. sind abhängig (DHS, 2011). Bei den 18- bis 64-jährigen Deutschen lag die Prävalenz des Alkoholmissbrauchs nach DSM-IV im Jahr 2006 bei 3,8%, die der Alkoholabhängigkeit bei 2,4% (Pabst und Kraus, 2008).

I.1.4 Ätiologie

Eine spezielle Ursache für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit liegt zum heutigen Zeitpunkt nicht vor, jedoch ist davon auszugehen, dass zahlreiche Faktoren wie soziokultureller und familiärer Hintergrund, genetische Veranlagung, Persönlichkeitsmerkmale, Stoffwechsellage und die Verfügbarkeit von Alkohol das Trinkverhalten beeinflussen (Agrawal-Kozlowski, 2005).

Es wurden unterschiedliche Modelle entwickelt, die diese Faktoren zu multikonditionalen Bedingungsgefügen zusammenfassen. Eines davon ist das sogenannte Dreiecksmodell, welches drei große Faktorengruppen unterscheidet (Feuerlein, 1969):

1. Die spezifische Wirkung der Substanz, welche sich in ihrem Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential manifestiert, sowie ihre Verfügbarkeit.
2. Die spezifischen Eigenschaften des konsumierenden Individuums mit seinen biologischen und psychischen Faktoren, die durch genetische wie lebensgeschichtliche Faktoren bestimmt sind.
3. Die Besonderheiten des sozialen Umfelds, von allgemeinen soziokulturellen und sozioökonomischen Einflüssen bis zu Besonderheiten der familiären Umgebung.

Die oben genannten Faktoren agieren auf einer somatischen, einer intrapsychischen und einer psychosozialen Ebene. Sie können sich gegenseitig beeinflussen und verstärken und somit zur Ausbildung eines Teufelskreises der Alkoholabhängigkeit führen (Soyka und Küfner, 2008).

Laut Soyka und Kufner kann bei den spezifischen Wirkungen des Alkohols in Bezug auf das Missbrauchspotential zwischen kurzfristigen und langfristigen Wirkungen sowie zwischen der Größe der konsumierten Alkoholmengen unterschieden werden.

Kurzfristig kommt es zu einem schnellen Eintreten der psychischen Substanzwirkung, wie die Beeinflussung von Antrieb, Wahrnehmung, Stimmung und Motorik. Durch das breite Wirkungsspektrum kommt es in vielfältigen Situationen zu positiven Nebenwirkungen. Aversive Nebenwirkungen treten gemäß Soyka und Kufner hingegen nur wenig auf (Soyka und Kufner, 2008). Diese unmittelbaren vorrangig als subjektiv wahrgenommenen Wirkungen werden laut Feuerlein hauptsächlich für die Entstehung einer psychischen Abhängigkeit verantwortlich gemacht (Feuerlein, 2005).

Nach Soyka und Kufner kommt es beim Alkoholkonsum längerfristig zu einer Toleranzentwicklung, die häufig mit einer Dosissteigerung einhergeht. Der Körper reagiert auf den Alkoholkonsum mit einer Gegenregulation, sodass beim Entzug von Alkohol Entzugssymptome auftreten. Weiterhin erfolgt eine Sensitivierung, die im Gegensatz zur Toleranzentwicklung schon bei kleinen Alkoholmengen und bei wiederholtem Konsum zu einer verstärkten Wirkung auf die Dopaminausschüttung (und damit auf das neuronale Belohnungssystem) führt (Soyka und Kufner, 2008). Die Entstehung von Entzugserscheinungen und Toleranz scheinen eher eine physische Abhängigkeit zu bedingen (Feuerlein, 2005).

Gemäß Feuerleins zweitem Faktor (spezifische Eigenschaften des konsumierenden Individuums) aus dem Dreiecksmodell (Feuerlein, 1969), ermittelte Cotton 1979 in einer Übersicht von 39 Arbeiten, dass 27% der Alkoholiker einen ebenfalls alkoholabhängigen Vater und 5% eine alkoholabhängige Mutter hatten. Bei 31% lag eine Alkoholabhängigkeit bei beiden Elternteilen vor (Cotton, 1979). Diese Ergebnisse veranlassen die Frage nach einer genetischen Disposition für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit.

Zwillingsstudien ergaben Konkordanzraten für eine Alkoholabhängigkeit zwischen 26 und 70% bei eineiigen (EZ) und Werte von 12 bis 32% bei zweieiigen Zwillingen (ZZ). Die höheren Konkordanzraten bei EZ, lassen darauf schließen, dass dem Alkoholismus eine hereditäre Veränderung zugrunde liegt (Soyka und Kufner, 2008).

Weiterhin wird diese These von Goodwin unterstützt, der 1992 in einer Übersichtsarbeit zu Adoptionsstudien darlegte, dass Söhne von Alkoholikern 4-mal häufiger an Alkoholismus litten, als die von nicht alkoholabhängigen Eltern und zwar unabhängig

davon, ob sie bei ihren leiblichen oder Adoptiveltern aufwuchsen (Goodwin, 1992; für eine Übersicht siehe Soyka und Kufner, 2008).

Auch bei der Verstoffwechslung von Alkohol sind genetische Unterschiede nachgewiesen worden. So zeigen die beiden Enzyme Alkoholdehydrogenase (ADH) und Aldehyddehydrogenase (ALDH) eine genetische Heterogenität, was zu einer Beeinflussung der Eliminationsraten von Ethanol und Azetaldehyd, einem Abbauprodukt von Ethanol, führt. Azetaldehyd ist für die meisten Reaktionen des Körpers nach Alkoholkonsum verantwortlich und im Serum von Alkoholikern in erhöhten Konzentrationen zu finden (Agrawal-Kozlowski, 2005).

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Angehörige mongolischer ethnischer Gruppen eine Minderverträglichkeit für Alkohol aufweisen, was sich in starken Nebenerscheinungen bereits beim Konsum von nur geringen Alkoholmengen manifestiert. Zurückzuführen ist dieses Phänomen auf verlangsamte Oxidation von Acetaldehyd durch einen Polymorphismus der ALDH (ALDH2). Diese Isoform der ALDH könnte in gewissem Maße einen protektiven Effekt für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit haben (Soyka und Kufner, 2008).

I.1.5 Pharmakologisch-toxische Wirkungen

Alkohol hat zahlreiche pharmakologisch-toxische Wirkungen, welche viele Organsysteme betreffen und sich hauptsächlich durch eine direkte toxische Einwirkung auf Zellen, durch lokale Gewebsschädigungen, durch Veränderungen des Stoffwechsels, durch die Bildung von Metaboliten sowie durch physiologische Wirkungen, wie Durchblutungsstörungen manifestieren (Soyka und Kufner, 2008).

Im Zentralen Nervensystem (ZNS) kommt es durch den chronischen Konsum von Alkohol zu Schädigungen im periventriculären Grau, in Abschnitten der Großhirnrinde, der Neurone im Hippokampus und im Kleinhirn, sowie der weißen Substanz. Diese macht sich morphologisch in einer Hirnatrophie bemerkbar und ist bei Alkoholabstinenz teilweise rückbildungsfähig (Soyka und Kufner, 2008).

Auch eine Vielzahl von Neurotransmittersystemen wird durch die Einnahme von Ethanol (Alkohol) beeinflusst (Hermann et al., 2011; Heinz et al., 2004; Spanagel et al., 1992; Carta et al., 2004). Deren Veränderungen im Metabolismus und ihre mögliche Ursächlichkeit für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit stehen seit einigen Jahren im Fokus der Psychiatrieforschung. Die wichtigsten Erkenntnisse sollen im weiteren Verlauf erläutert werden.

1.2 Veränderungen von Neurotransmittersystemen bei Alkoholabhängigkeit

Um das Krankheitsbild der Alkoholabhängigkeit besser zu verstehen und behandeln zu können, gibt es Forschungstätigkeiten in verschiedenen Bereichen.

Besonderes Interesse der Psychiatrieforschung liegt in der Frage welche molekularen Mechanismen der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit zu Grunde liegen und inwiefern die Ursache der Aufrechterhaltung dieser Abhängigkeit bzw. des Alkoholkonsums in Veränderungen und Anpassungen im Metabolismus des Gehirns zu finden ist.

1.2.1 Dopamin (DA)

Das dopaminerge System stand hierbei lange Zeit im Fokus der Abhängigkeitsforschung.

Akuter Alkoholkonsum führt zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von DA (Heinz et al., 2009). Ursprünglich galt die Hypothese, dass diese DA-Freisetzung direkt in Zusammenhang mit Drogen-assoziierten Belohnungseffekten steht und darin resultiert, dass Gefallen an der Droge Alkohol gefunden wird (Wise, 1982; für eine Übersicht siehe Charlet et al., 2011). Dem wurde 1998 durch Berridge und Robinson widersprochen, die annahmen, dass jene direkten hedonischen Effekte durch das opioide System vermittelt wurden (Berridge und Robinson, 1998).

Heute gilt DA als wichtiger Faktor für die Entstehung des Verlangens (oder *Cravings*) nach Alkohol (Charlet et al., 2011). In einem Experiment mit Affen konnten Stimulus-abhängige DA-Freisetzungen im ventralen Striatum nachgewiesen werden, die auf eine unerwartete Belohnung folgten. Diese traten auch bei der Präsentation eines konditionierten Stimulus, der die jeweilige Belohnung ankündigte, auf. Blieb die Belohnung aus, war die DA-Ausschüttung reduziert. Dieser Effekt wurde von Schultz et al. als DA-abhängiges Fehler-Erkennungssignal (sogenannter *Prediction Error*) benannt (Schultz et al., 1997).

Der vermehrten DA-Freisetzung durch Alkohol wirkt der Organismus bei chronischem Konsum durch einige Neuroadaptationen entgegen. Hierzu zählen eine reduzierte Verfügbarkeit an DA-D₂-Rezeptoren (DRD₂) und eine erniedrigte Freisetzung von DA im Entzug (Heinz et al., 2009).

2004 konnten Heinz et al. einen Zusammenhang zwischen einer verminderten DA-Syntheseleistung, einer erniedrigten DRD₂-Konzentration und dem erhöhten *Craving* nach Alkohol nachweisen. Auch scheint diese Dysfunktion des DA-Metabolismus mit

einer Verarbeitung Alkohol-assoziierten Stimuli im anterioren zingulären Kortex (ACC) sowie im medialen präfrontalen Kortex assoziiert zu sein (Heinz et al., 2004).

Die oben genannten Anpassungen im DA-Haushalt könnten möglicherweise den von Schultz et al. benannten *Prediction Error* unwirksam machen. Laut Schultz et al. sind phasenweise Veränderungen der DA-Freisetzung nötig, um Assoziationen zwischen Stimulus und Belohnung zu erlernen sowie bereits bekannte Assoziationen zu verlernen, denn eine kurzzeitige Erhöhung des DA-Levels folgt immer, wenn einem Belohnungs-assoziierten Stimulus keine Belohnung folgt. Ist die DA- und die DRD2-Verfügbarkeit im Entzug reduziert, kann demnach nicht erkannt werden, dass auf den Konsum von Alkohol keine belohnenden Effekte mehr folgen. Eventuell ist hier die Ursache zu finden, warum Alkoholiker sich nur schwer dem Alkoholkonsum entziehen können (Charlet et al., 2011).

Neben DA wurden jedoch auch Auffälligkeiten in anderen Transmittersystemen, wie die des Serotonins (5-HT), der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und der Opioide gefunden (Heinz et al., 2009).

1.2.2 Opioide

Wie schon 1993 von Berridge und Robinson vermutet, werden insbesondere die positiv verstärkenden und euphorisierenden Effekte des Alkohols durch das opioide System vermittelt (Soyka und Kufner, 2008). Bei der Einnahme von Alkohol werden im Körper Endorphine freigesetzt, welche ein Gefühl von Wohlgefallen auslösen (Heinz et al., 2009).

2005 konnten Heinz et al. eine erhöhte Dichte an μ -opioide-Rezeptoren im ventralen Striatum von Alkoholabhängigen nachweisen, welche mit der Schwere der Entzugssymptomatik und des *Cravings* korrelierte (Heinz et al., 2005).

Die durch Alkohol freigesetzten endogenen Opioide stimulieren μ -opioide-Rezeptoren im Nucleus Accumbens (NAcc), was in einer DA-Freisetzung resultiert (Spanagel et al., 1992), und fördern somit neben den wohltuenden Wirkungen auch die oben genannten DA-Effekte (Heinz et al., 2009).

Bei der Behandlung von alkoholabhängigen Patienten, kann durch die Blockade der μ -opioide-Rezeptoren durch *Naltrexon* das *Craving* und das subjektive Wohlgefallen an Alkohol reduziert werden (O'Brien, 2005; für eine Übersicht Heinz et al., 2008).

Außerdem ist es möglich das Rückfallrisiko und die Menge an konsumiertem Alkohol durch die Gabe von Naltrexon zu senken. Dies ist besonders bei Patienten mit einem

Genotyp für μ -opioid-Rezeptoren hoher Affinität der Fall (Oslin et al., 2003; Heinz et al., 2008).

I.2.3 Serotonin

Eine verminderte Effektstärke des akuten Alkoholkonsums bei einigen Individuen wird einer Veränderung des Serotonin-Systems zugeschrieben. Bestimmte Allelvarianten in der regulatorischen Region für das Serotonin-Transporter-Gen wurden gefunden, die mit einer erhöhten Bereitschaft von Serotonin-Transportern und einem erniedrigten Serotonin-*Turnover* (-Umsatz) einhergehen (Heinz et al., 1998).

Diese Dysfunktion ist mit einem reduzierten sedierenden Effekt der GABAergen Stimulation im frontalen Kortex assoziiert und schwächt somit die sedierenden Effekte des Alkohols ab (Doudet et al., 1995). Mit dieser Allelvariante geht Individuen möglicherweise ein wichtiges Warnsignal verloren, welches ihnen Auskunft über den Zustand ihres Körpers gibt (Heinz et al., 2009). Weiterhin wird der erniedrigte Serotonin-*Turnover* von einer postsynaptischen Hochregulierung der 5-HT₃-Serotonin-Rezeptoren, die die DA-Freisetzung direkt stimulieren, begleitet (Tecott und Julius, 1993; für eine Übersicht Heinz et al. 2009). Zusätzlich erhöht die Fehlfunktion des Serotonin-Systems negative Stimmungen, wie Aggression und Depression (Heinz et al., 1998; für eine Übersicht siehe Charlet et al., 2011).

Uzbay et al. konnten eine erhöhte Alkoholaufnahme bei Ratten mit zentralem Serotonin-Mangel nachweisen (Uzbay et al., 1998).

Zwar waren auch bei Alkoholabhängigen und bei nicht-trinkenden Kindern alkoholkranker Eltern verminderte Konzentrationen des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor nachweisbar, jedoch waren Befunde solcher Art bei Menschen bis jetzt nicht konsistent, was darauf schließen lässt, dass ein Defizit des Serotonin-Metabolismus eventuell nur bei einer Subgruppe von Alkoholabhängigen zutrifft (Soyka und Kufner, 2008).

I.2.4 GABA

Da einige der zahlreichen behavioralen Effekte des Alkohols wie z.B. Anxiolyse (Verminderung von Angstzuständen) und Sedierung sich mit denen von GABA_A-Rezeptor (GABA_A-R)-Antagonisten (z.B. Benzodiazepine) überschneiden, liegt nahe, dass diese über das GABAerge System vermittelt werden (Kumar et al., 2009). Und tatsächlich wirkt Ethanol fördernd auf den inhibitorischen Neurotransmitter GABA (Carta

et al., 2004; für eine Übersicht siehe Ward et al., 2009). Es verstärkt die Funktion des GABA_A-R und steigert in hohen Konzentrationen den GABA_A-R-vermittelten Chlorid (Cl⁻)-Strom sowie die Generierung von postsynaptischen inhibitorischen Potentialen (Krystal et al., 2006). Dabei ist noch unklar, ob dieser Einfluss direkt durch GABA_A-R vermittelt wird. Da Alkohol jedoch auch präsynaptisch die GABAerge Neurotransmission beeinflusst und die GABA-Freisetzung fördert, ist anzunehmen, dass die Ethanol-Wirkung am GABA_A-R über die erhöhte GABA-Ausschüttung getriggert wird (Krystal et al., 2006). Die Wirkung von Alkohol am GABA_A-R scheint durch Phosphorylierung regulierbar zu sein und ist in den unterschiedlichen Gehirnregionen verschieden (Diamond und Gordon, 1997). Die teilweise gegensätzlichen Ergebnisse zum Einfluss von Ethanol am GABA_A-R werden durch eine Varianz an Kombinationen der verschiedenen Rezeptor-Untereinheiten begründet (Krystal et al., 2006).

Während die GABAerge Neurotransmission bei akutem Konsum von Alkohol verstärkt wird, konnte bei alkoholabhängigen Patienten eine Verminderung von GABA-Benzodiazepin-Rezeptoren gefunden werden (Lingford-Hughes et al., 1998). Im Alkoholentzug kommt es zu einer verminderten Aktivität des GABAergen Systems (Soyka und Küfner, 2008), was möglicherweise als Teilursache für die Entstehung von Entzugssymptomen und die Förderung eines Rückfalls angesehen werden kann (Heinz et al., 2009).

Allerdings konnten Staley und Kollegen eine schrittweise Erhöhung der GABA-Benzodiazepin-Rezeptor-Dichte im Verlauf des Entzugs nachweisen (Staley et al., 2005). Dies lässt darauf schließen, dass sich die GABAergen Dysfunktionen in der Alkoholabstinenz wieder normalisieren.

1.2.5 Glutamat

In den letzten Jahren richtete sich die Aufmerksamkeit der Forschung zunehmend auf das glutamaterge Neurotransmittersystem. Die Wichtigkeit dieses exzitatorischen (erregenden) Botenstoffs wird besonders deutlich durch das dichte Vorkommen im zentralen Nervensystem (ZNS), sowie durch die starke glutamaterge Innervation im dopaminergen, mesolimbischen Netzwerk, welches eine anatomische Grundlage für die DA-Glutamat-Interaktionen bei der Regulierung von abhängigem Verhalten, Drogenabhängigkeit und synaptischer Plastizität bildet (Gass und Foster Olive, 2008). Im folgenden Abschnitt sollen die bereits gewonnen Erkenntnisse näher erläutert werden.

1.3 Glutamat und Alkoholabhängigkeit

1.3.1 Glutamaterge Neurotransmission und Glutamat-Rezeptoren

Neben ihrer Funktion in der Proteinbiosynthese ist die Aminosäure Glutamat einer der am häufigsten vorhandenen, exzitatorischen Neurotransmitter im ZNS und vermittelt so ca. 70% der synaptischen Neurotransmission.

Glutamat wird in der Präsynapse in synaptischen Vesikeln gespeichert, welche dem entsprechenden Signal des Axons folgend mit der synaptischen Membran verschmelzen und so den Neurotransmitter in den synaptischen Spalt freigeben.

Freigesetztes Glutamat bindet an spezifischen Rezeptoren der Postsynapse und führt dadurch den Signalweg fort oder wird durch Natrium-abhängige Aminosäure-Transporter aus dem Extrazellularraum entfernt und in Gliazellen aufgenommen. In der Gliazelle wird Glutamat durch die Glutamin-Synthetase in Glutamin konvertiert. Anschließend wird Glutamin freigesetzt und von der Präsynapse aufgenommen, wo es durch die Glutaminase wieder in Glutamat umgewandelt wird (für eine Übersicht siehe Gass und Foster Olive, 2008).

Die membranständigen Glutamat-Rezeptoren (Glu-R) können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: Die ionotropen Glu-R (iGlu-R), welche einen integralen Kationenspezifischen Ionenkanal beinhalten, und so Liganden-gesteuert schnelle exzitatorische, postsynaptische Potentiale (EPSP) erzeugen und die metabotropen Glu-R (mGlu-R), welche an ein G-Protein gekoppelt sind, und so durch die Produktion intrazellulärer (iz) *Second Messenger* Signalkaskaden in der Postsynapse in Gang setzen (Nakanishi, 1992). Eine Übersicht der Glu-R ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Glutamat-Rezeptoren in der Übersicht

<i>iGlu-R</i>		
Generieren EPSP über integralen Ionenkanal		
<u>NMDA-R</u>	<u>AMPA-R</u>	<u>KA-R</u>
Untereinheiten:		
NR1, NR2A-D, NR3A-B	Glu-R1-4	Glu-R5-7, KA1-2
Durchlässig für:		
Na ⁺ , K ⁺	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	Na ⁺ , K ⁺
Funktion:		
EPSP, LTP, LTD	EPSP, LTP, LTD	EPSP, Regulieren Freisetzung von Neurotransmittern
Besonderheiten:		
Rezeptor-Funktion moduliert durch Glycin, Mg ²⁺ , Polyamine	Rezeptor-Funktion moduliert durch Polyamine	Auch präsynaptisches Vorkommen
<i>mGlu-R</i>		
Vermitteln G-Protein-gekoppelt Signalkaskaden über Second Messenger ins Zellinnere		
Subtypen: mGlu-R1-8		
<u>Gruppe I</u>	<u>Gruppe II</u>	<u>Gruppe III</u>
mGlu-R1, mGlu-R5	mGlu-R2, mGlu-R3	mGlu-R4, mGlu-R6-8
G-Proteinklasse:		
Gαq	Gαi	
Funktion:		
Generierung von iz Signalkaskaden, Beeinflussung der NMDA-R-Funktion, Mobilisation von iz Ca ²⁺ -Speichern	Generierung von iz Signalkaskaden, Hemmung der Glutamat-Freisetzung	
Besonderheiten:		
Auch präsynaptisches Vorkommen		

Von den iGlu-R gibt es wiederum drei Untergruppen: Den N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor (NMDA-R), den Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionat (AMPA)-Rezeptor (AMPA-R) und den Kainat (KA)-Rezeptor (KA-R). Die NMDA-R sind heteromere Proteine, welche aus mindestens einer NR1-Untereinheit und einer Kombination von NR2A- bis NRA2D- und NR3A- oder NR3B-Untereinheiten

bestehen. Für die verschiedenen Untereinheiten sind wiederum zahlreiche Splicevarianten bekannt (Gass und Foster Olive, 2008). Der Ionenkanal des Rezeptors, der für Natrium (Na^+)- und Kalzium (Ca^{2+})-Ionen durchlässig ist, ist unter den Bedingungen des Ruhemembranpotentials durch Magnesium (Mg^{2+})-Ionen blockiert, welche nur durch eine Vordepolarisation der Membran entfernt werden können. Ist diese Blockade aufgehoben, müssen sowohl Glutamat, also auch Glycin am Rezeptor binden, um einen Ionenfluss zu ermöglichen. Neben den Bindungsstellen dieser beiden Agonisten besitzt der NMDA-R sechs weitere modulierende Bindungsstellen. *Phencyclin (PCP)*, *MK-801*, *Ketamin* und *Memantin* können in den Ionenkanal eindringen und so den NMDA-R als nicht-kompetitive Rezeptorantagonisten blockieren (Bleich et al., 2003).

Auch die AMPA-R sind tetramere Proteinkomplexe, die eine schnelle exzitatorische Neurotransmission im ZNS vermitteln.

Die Rezeptoren bestehen aus den Untereinheiten GluR1 bis GluR4, von denen es jeweils eine flip- und eine flop-Isoform gibt. Jede der Untereinheiten besitzt eine Bindungsstelle für Glutamat. Sowohl Na^+ - als auch Kalium (K^+)-Ionen können den Ionenkanal des AMPA-R passieren, jedoch ist nur ein kleiner Anteil für Ca^{2+} -Ionen durchlässig (Ozawa et al., 1998; Gass und Foster Olive, 2008).

Wie auch die NMDA-R können die AMPA-R durch Polyamide reguliert werden. Beiden Rezeptoren wird eine wichtige Rolle bei den Mechanismen der Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) zugeschrieben (Sakimura et al., 1995). Unter LTP versteht man einen langandauernden synaptischen Anpassungsprozess, bei dem ein kurzfristiges elektrisches Signal das postsynaptische Potential für längere Zeit erhöhen kann. Bei der LTD vermindert sich das postsynaptische Potential während Serien synaptischer Aktivitäten (für eine Übersicht siehe Fahlke, 2008)

Die heteromeren KA-R, welche für Na^+ - und K^+ -Ionen permeabel sind, bestehen aus den Untereinheiten GluR5 bis GluR7, KA1 und KA2. Sie sind neben ihrem postsynaptischen Vorkommen auch präsynaptisch lokalisiert, wo sie die Freisetzung von Neurotransmittern regulieren (Gass und Foster Olive, 2008).

Bei den mGlu-R gibt es acht Subtypen (mGluR1 bis mGluR8), welche sich in ihrer Primärstruktur sehr ähneln. Anhand der enthaltenen Aminosäuren werden die mGlu-R in drei Untergruppen unterteilt. Die Mitglieder der jeweiligen Gruppe ähneln sich zusätzlich in ihren Signalwegen.

Die von Gruppe I aktivierten G-Proteine sind mit der Phospholipase C gekoppelt und durch sie mit der NMDA-R-Funktion verbunden.

Die Gruppen II und III sind negativ mit der Adenylylcyclase gekoppelt und repräsentieren einen inhibitorischen Autorezeptormechanismus, der die Glutamatfreisetzung unterdrückt (für eine Übersicht siehe Ozawa et al., 1998; Gass und Foster Olive, 2008).

Die oben genannten Glu-R sind in allen Hirnstrukturen weit verbreitet und in hoher Dichte vorhanden (Bleich et al., 2003). Sie vermitteln den Großteil der exzitatorischen Neurotransmission im menschlichen Gehirn und tragen zu plastischen Veränderungen bezüglich Gedächtnis und Lernen sowie zur Ausbildung neuronaler Netzwerke in der Entwicklung bei (Ozawa et al., 1998). Daraus ist ersichtlich, dass eine Veränderung der glutamatergen Neurotransmission erhebliche Folgen für die Entwicklung und Funktion des ZNS haben kann und möglicherweise eine wichtige Rolle bei einem Großteil neuropsychiatrischer Erkrankungen spielt.

I.3.2 Effekte von akutem Alkoholkonsum auf das glutamaterge System

Zahlreiche Tierversuche an alkoholisierten bzw. alkoholabhängigen Ratten zeigten, dass Ethanol in vielen Bereichen des glutamatergen Systems wirkt (für eine Übersicht siehe Tsai et al., 1995; De Witte et al., 2004). Dabei kommt es je nach Alkoholmenge und Einnahmedauer zu unterschiedlichen Effekten.

Ein Großteil der Studien belegt, dass der akute Konsum von Alkohol zu einer Erniedrigung der glutamatergen Neurotransmission führt (Nie et al., 1993; Carboni et al., 1993). Allerdings konnte von Moghaddam et al. ein biphasischer Effekt des akuten Alkoholkonsums in Abhängigkeit zur Alkoholmenge festgestellt werden. Die Verabreichung kleiner Dosen Ethanol (z.B. 0,5g/kg) führte zur Erhöhung der extrazellulären Glutamat-Spiegel im Hippokampus und NAcc von Ratten, höhere Dosen Ethanol (2,0g/kg) reduzierten hingegen die Glutamat-Level (Moghaddam et al., 1994). In einer Mikrodialyse-Studie an Ratten zeigten auch Carboni et al. (1993), dass die Gabe von Ethanol oder die des nicht-kompetitiven NMDA-R-Antagonists [3H]MK-801 eine Erniedrigung der extrazellulären Glutamat-Konzentration im Striatum der wachen Versuchstiere bewirkt. Zusätzlich konnte die Applikation beider Substanzen die NMDA-induzierte Erhöhung der extrazellulären Glutamat-Konzentration verhindern, was darauf

schließen lässt, dass die durch Ethanol bewirkte Unterdrückung der Glutamat-Freisetzung durch eine Hemmung der NMDA-R stattfindet.

Die durch akute Ethanolexposition bewirkte Erhöhung der Glutamat-Bindungsaktivität in synaptosomalen Membranen ist möglicherweise ein weiterer Grund für die verminderte Konzentration von Glutamat im Extrazellularraum (Michaelis et al., 1978).

Obwohl durch die Einwirkung von Ethanol neben der NMDA-R vermittelten auch die AMPA-R vermittelten Ionenströme durch nicht-kompetitive Mechanismen gehemmt werden (Wirkner et al., 2000) und mehrfach eine Verminderung der nicht NMDA-R vermittelten glutamatergen Transmission durch Ethanolapplikation nachgewiesen wurde (Zhu et al., 2007; Martin et al., 1995), ist die Ethanolwirkung am NMDA-R besonders stark und zahlreich belegt (Carboni et al., 1993; Lima-Landmann und Albuquerque, 1989; Dildy et al., 1989; Lovinger et al., 1989; Krystal et al., 2003; Woodward, 2000). So führt der akute Konsum von Alkohol zu einer Erniedrigung der Öffnung und der mittleren Öffnungszeit der NMDA-R (Lima-Landmann und Albuquerque, 1989) sowie zu einer Verminderung der NMDA-R vermittelten Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration (Dildy et al., 1989).

Auch Lovinger et al. (1989) ermittelten eine Hemmung der NMDA-vermittelten Ionenströme durch Alkohol. Diese stieg abhängig von der exponierten Ethanolkonzentration. 50 mM Ethanol senkten die Amplitude des NMDA-aktivierten Ionenstroms um 61%. Die von den Rezeptoragonisten *Kainat* und *Quisqualat* ausgelösten Ionenströme wurden durch die gleiche Ethanolmenge nur um 18 und 15% gesenkt, was erneut darauf hinweist, dass die größte Ethanol-induzierte Hemmung am NMDA-R stattfindet (Lovinger et al., 1989).

In vielen Gehirnregionen sind die NMDA-R für diese Inhibition durch Ethanol sensitiv: Kortex, NAcc, Septum, Amygdala, Hippokampus, Locus Coeruleus, ventrales Tegmentum, Zerebellum (für eine Übersicht siehe Gass und Foster Olive, 2008). Dabei scheint Ethanol in einer hydrophoben Tasche des NMDA-R zu binden (Krystal et al., 2003) und zeigt bei den Rezeptoren, welche die NR2A- und NR2B-Untereinheiten beinhalten, eine besonders starke Wirkung (Woodward, 2000). Als weiterer Effekt wurde erkannt, dass schon kleine Dosen Ethanol die Induktion von LTP bei Ratten in vivo blockieren. Dieser Effekt hängt möglicherweise mit der Schädigung von Gedächtnis und Lernen durch Alkohol zusammen (Givens et al., 1995).

Darüber hinaus wurde in einigen Untersuchungen gezeigt, dass Ethanol -vermittelt durch das glutamaterge System- auch auf andere Neurotransmittersysteme einwirkt. Studien an Ratten zeigten, dass NMDA konzentrationsabhängig die endogene DA-Freisetzung im Striatum sowie im Hippokampus beeinflusst (Woodward und Gonzales, 1990; Brown et al., 1991). Ethanol hemmt diese NMDA-vermittelte DA-Ausschüttung um 20-45% (Woodward und Gonzales, 1990). Die Gabe von Glycin kann die inhibitorischen Effekte einer Ethanolexposition von 25mM vollständig aufheben, was zu der Annahme führt, dass die Ethanolwirkung auf die DA-Freisetzung über die modulatorische Glycin-Bindungsstelle vermittelt wird (Woodward und Gonzales, 1990). Zusätzlich stimuliert NMDA im Hippokampus die Ausschüttung von Noradrenalin (NA), einem Neurotransmitter der im peripheren Nervensystem (PNS) sowie in sympathischen Nervenfasern vorhanden ist (Brown et al., 1991; Woodward, 1994). Die Gabe von Alkohol kann die Freisetzung von NA um bis zu 65% reduzieren (Woodward, 1994).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Ethanolwirkung auf das glutamaterge System durchaus weitere Neurotransmittersysteme beeinflusst und es so zu komplexen Veränderungen im Gehirnhaushalt kommt.

1.3.3 Effekte von chronischem Alkoholkonsum auf das glutamaterge System

Während akuter Alkoholkonsum zu einer Verminderung der extrazellulären (ez) Glutamat-Konzentrationen führt (Nie et al., 1993; Carboni et al., 1993), konnte im frontalen Kortex von Ratten nach chronischer Alkoholexposition eine Erhöhung der Glutamat-Spiegel nachgewiesen werden (Keller et al., 1983).

1978 wurde von Michaelis et al. eine Erhöhung der Glutamat-Bindung in synaptosomalen Membranen von Ratten festgestellt, die zuvor einer acht- bzw. 16-tägigen Alkoholdiät ausgesetzt waren. Dabei zeigte sich, dass diese bei den Versuchstieren, die 16 Tage Alkohol konsumierten, besonders gravierend war. Weitere Untersuchungen führten zu der Annahme, dass diese Erhöhung der Glutamat-Bindung auf eine erhöhte maximale Bindungskapazität der Membranen zurückzuführen war. Bei Immunoblocking-Untersuchungen an chronisch mit Alkohol exponierten Zellen aus Rattengehirnen fanden Trevisan et al. in Zellen des Hippokampus eine Erhöhung der NMDA-R1-Immunoreaktivität um 65%, was für eine erhöhte Anzahl oder Sensitivität dieser Rezeptoren spricht (Trevisan et al., 1994).

Zusätzlich konnte eine Vermehrung der R1- und R2B-Untereinheiten nachgewiesen werden (Follesa und Ticku, 1996). Auch die *Messenger* Ribonukleinsäure- (mRNA-) Level für die Untereinheit R2B waren um 40% erhöht, fielen jedoch nach 72 Stunden wieder auf die Basiswerte ab. Da neben chronischer Alkoholexposition auch die Verabreichung von NMDA-R-Antagonisten eine Erhöhung der NMDA-R2B-mRNA-Level auslöste, wird angenommen, dass die NMDA-R-Gen-Expression ein NMDA-R-vermittelter Prozess ist (Hu et al., 1996).

Neben einer erhöhten Synthese von NMDA-R-Untereinheiten ist chronischer Alkoholkonsum mit einer gesteigerten Sensitivität der NMDA-R assoziiert (Davidson et al., 1993).

Auch andere Glu-R werden durch die chronische Exposition von Ethanol beeinflusst. Einige Forscherteams konnten Veränderungen von Funktion und Metabolismus des AMPA-R feststellen. So wurde nach chronischem Alkoholkonsum eine Erhöhung der GluR1 im Ventralen Tegmentum, eine Erhöhung der GluR2 und GluR3 im Kortex und im Hippokampus, sowie eine Hochregulierung des Ca^{2+} -Einstroms durch AMPA-R detektiert (für eine Übersicht siehe Gass und Foster Olive, 2008).

Hinzu kommt eine Verminderung der mRNA für einige der mGlu-R (mGluR1, mGluR3, mGluR5 und mGluR7) in verschiedenen Regionen des Hippokampus (Simonyi et al., 2004).

1.3.4 Effekte des Alkoholentzugs auf das glutamaterge System

In zahlreichen Studien an alkoholabhängigen bzw. chronisch alkoholisierten Ratten konnten im Alkoholentzug erhöhte ez Glutamat-Konzentrationen nachgewiesen werden, die vorübergehend bis auf 255% der Kontrollwerte anstiegen (Rossetti und Carboni, 1995; Melendez et al., 2005; Keller et al., 1983). Die Glutamat-Level waren 36 Stunden bis 14 Tage nach der letzten Alkoholaufnahme wieder auf den Ausgangswert abgesunken (Rossetti und Carboni, 1995; Melendez et al., 2005).

Auch die 1978 von Michaelis et al. durchgeführten Untersuchungen an synaptosomalen Membranen von Ratten ergaben, dass sich die bei chronischem Alkoholkonsum und im frühen Entzug erhöhte Glutamat-Bindung im Laufe des Entzugs wieder an den Kontrollwert angleicht (Michaelis et al., 1978).

Bei den Untersuchungen von Dahchour und Kollegen war das Ausmaß der Erhöhung der Glutamat-Konzentrationen abhängig von der Anzahl der vorausgegangenen Entzüge: bei Versuchstieren, die bereits ihren dritten Alkoholentzug durchliefen, waren

diese besonders hoch. Als mögliche Erklärung dafür wurde eine neuronale Sensitivierung der Glu-R-Aktivierung angegeben, die eventuell über die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und positive Feedback-Mechanismen vermittelt wird (Dahchour und De Witte, 2003).

Wie beim akuten und chronischen Alkoholkonsum scheint auch im Alkoholentzug die veränderte Funktion der NMDA-R eine wichtige Rolle zu spielen.

Eine Glutamat-induzierte Erhöhung der extrazellulären Glutamat-Konzentrationen durch NMDA-R konnte 1999 von Rossetti et al. im Striatum entzügiger alkoholabhängiger Ratten *in-vivo* festgestellt werden. Die fokale Applikation von NMDA in das Striatum führte bei den alkoholabhängigen Ratten im Entzug zu einem Anstieg der Glutamat-Level auf 598% der Basiswerte. Die Verabreichung des nicht-kompetitiven NMDA-R-Antagonisten *Dizociplin* oder Ethanol konnte den Effekt reduzieren.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass NMDA-R existieren, die die Glutamat-Ausschüttung durch positive Feedback Mechanismen fördern (Rossetti et al., 1999).

Außerdem wurde wiederholt eine Erhöhung der NMDA-R vermittelten

Neurotransmission in Präparaten hippocampaler Zellen aus Rattengehirnen nachgewiesen (Thomas et al., 1998; Whittington et al., 1995), welche zum Teil von einer verlängerten tonisch-klonischen Krampfaktivität gefolgt war (Thomas et al., 1998) oder mit einer Erhöhung der synaptischen Aktivität von Ca^{2+} -Spikes einherging (Whittington et al., 1995), was für einen synergistischen Effekt der NMDA-R- und Ca^{2+} -Kanalfunktion im Alkoholentzug spricht.

Bei alkoholabhängigen Ratten löste die intrahippokampale Injektion von NMDA eine erhöhte Überaktivität sowie einen größeren morphologischen Schaden der CA3-Region des Hippokampus aus als bei Kontrollen. Diese Ergebnisse sprechen für eine Veränderung in der Sensitivität und Funktion der NMDA-R im Alkoholentzug (Davidson et al., 1995).

Zusammenfassend lässt sich daraus die Hypothese ableiten, dass eine Überfunktion der glutamatergen Neurotransmission durch eine erhöhte NMDA-R-Funktion und Glutamat-Freisetzung zum Alkohol-Entzugssyndrom und Entzugs korrelierter Neurotoxizität beiträgt (Hoffman et al., 1990).

I.3.5 Forschungsstand beim Menschen

Alle bisher aufgeführten Erkenntnisse zur Interaktion von Alkohol und dem glutamatergen System basieren auf tierexperimentellen Untersuchungen. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Studien, die diese Thematik am Menschen untersucht haben.

Die Ergebnisse der beiden existierenden *post-mortem*-Studien sind widersprüchlich (Michaelis et al., 1990; Freund und Anderson, 1999). Während Michaelis und Kollegen eine erhöhte Anzahl an Glutamat-Bindungsstellen und eine geringere Anzahl von NMDA-R mit jedoch erhöhter Affinität für den Liganden [³H]CCP (selektiv für NMDA-R) im Hippokampus der alkoholabhängigen Patienten detektierten, fanden Freund et al. keine nennenswerten Unterschiede, bis auf eine erhöhte Anzahl von NMDA-R im ACC der Patienten, welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Die in Freunds Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt ihres Todes mindestens 14 Tage abstinent, zum Abstinenzzustand der von Michaelis und Kollegen eingeschlossenen Patienten ist jedoch nichts bekannt. Aus diesem Grund lassen sich aus den von ihnen gewonnenen Ergebnissen nur geringfügig Schlüsse ziehen, da sich, wie in den tierexperimentellen Untersuchungen von Michaelis et al. gezeigt wurde, die Veränderung der Glutamat-Bindung im Verlauf der Abstinenz vermutlich wieder normalisiert (Michaelis et al., 1978).

1994 wurden von Aliyev und Kollegen signifikant höhere Glutamat-Konzentrationen im Plasma entzügiger alkoholabhängiger Patienten als in dem gesunder Kontrollprobanden nachgewiesen. Dabei korrelierte die Glutamat-Konzentration positiv mit der Schwere der Entzugssymptomatik, welche mit Hilfe des *Alcohol Withdrawal Monitoring Sheets* erfasst wurde (Aliyev et al., 1994). Über den Abstinenzzustand am Messtag wurde keine Auskunft gegeben.

Tsai und Coyle untersuchten 1998 die Glutamat-Konzentrationen im Liquor alkoholabhängiger Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten des Alkoholentzugs und verglichen sie mit denen gesunder Kontrollen.

Zwar zeigte sich ein Trend zu höheren Glutamat-Level bei den Alkoholikern, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,06$). Beobachtet werden konnte außerdem ein Abfall des Glutamat-Spiegels der Patienten zwischen dem neunten und 33. Abstinenztag, allerdings war auch dieser Glutamat-Abfall nicht signifikant ($p = 0,33$) (Tsai und Coyle, 1998).

Eine positive Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration des Liquors nach vierwöchiger Abstinenz und der Abhängigkeitsschwere (ermittelt durch die *Alcohol Dependence Scale, ADS*) wurde von Umhau und Kollegen (2010) nachgewiesen. In der ersten Abstinenzwoche war dieser Zusammenhang allerdings nicht nachweisbar (Umhau et al., 2010). Bei der Korrelation der Glutamat-Level des Liquors und der mittels Protonen-Magnetresonanzspektroskopie ($^1\text{H-MRS}$) detektierten Glutamat-Konzentrationen im ACC der Patienten, konnte kein Zusammenhang gefunden werden, was darauf schließen lässt, dass das im Liquor enthaltene Glutamat eine andere Quelle als den Transmitterpool hat. Diese Annahme wird durch die Tatsache bestärkt, dass die Glutamat-Konzentration des Liquors nicht durch die Gabe des ZNS-aktiven Entzugsmedikaments *Acamprosate* beeinflusst wurde (Umhau et al., 2010).

In Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass es bei einer Alkoholabhängigkeit zur Atrophie einiger Gehirnregionen kommen kann (Seitz et al., 1999; Makris et al., 2008; Durazzo et al., 2011). Das lässt vermuten, dass das beim Zelluntergang freigesetzte zytosolische Glutamat, möglicherweise zu einer Erhöhung der Glutamat-Konzentration im Blut führen kann. Um das Gehirn vor zu hohen Mengen an Glutamat zu schützen, wird durch einen Energie verbrauchenden Transportmechanismus des Plexus Choroideus ein Gradient zwischen Blut und Liquor aufrechterhalten. Dieser Mechanismus scheint bei Thiaminmangel, wie er bei einer schweren Alkoholabhängigkeit vorliegt, beeinträchtigt zu sein, was die Erhöhung des Liquor-Glutamats erklären könnte (für eine Übersicht siehe Umhau et al., 2010).

Den größten Aufschluss über aktuelle Veränderungen der Glutamat-Konzentration gibt jedoch die $^1\text{H-MRS}$. Diese nicht-invasive Methode erlaubt den Nachweis bestimmter Metaboliten und deren Konzentrationsverteilung in intaktem Gewebe und gewährt so Einblick in den Hirnmetabolismus *in-vivo* (Weber-Fahr und Braus, 2005).

Signifikant erhöhte Glutamat-Konzentrationen bei alkoholabhängigen Patienten im Entzug konnten mit Hilfe der $^1\text{H-MRS}$ bisher erst einmal nachgewiesen werden (Hermann et al., 2011).

Die Arbeitsgruppe von Hermann und Kollegen ermittelte die Glutamat-Konzentration mit Hilfe eines Magnetresonanz-(MR-)Tomographen der Stärke 3 Tesla (T) in einem $1,5 \times 3,0 \times 1,2 \text{ cm}^3$ großem *Voxel* (Volumeneinheit) im ACC von 47 Patienten und 57 Kontrollen. In der Patientengruppe wurden die Messungen an zwei Zeitpunkten

vorgenommen: Am letzten Trinktag (TT) bzw. ersten Abstinenztag (AT) und jeweils 14 Tage später. Die Ergebnisse zeigten signifikant höhere Glutamat-Werte bei den Patienten am ersten Messtag als bei den Kontrollen ($p < 0,001$) und einen ebenfalls signifikanten Abfall der Glutamat-Konzentration der Patienten zwischen der ersten und zweiten Messung ($p < 0,05$).

Bei den fünf weiteren Studien, die eine Glutamat-Messung bei alkoholabhängigen Patienten mittels $^1\text{H-MRS}$ vornahmen, konnten keine signifikant erhöhten Glutamat-Spiegel bei den entzügigen Patienten nachgewiesen werden (Seitz et al., 1999; Behar et al., 1999; Mason et al., 2006; Lee et al., 2007; Thoma et al., 2010). Zwar detektierten Behar und Kollegen leicht erhöhte Glutamat-Level im okzipitalen Kortex, sowie Lee et al. in der Insel ihrer Patientengruppe, allerdings waren diese Veränderungen zu gering um als statistisch signifikant angesehen werden zu können.

Die beiden Arbeitsgruppen von Behar und Mason untersuchten jeweils verschiedene Metaboliten in einem *Voxel* im okzipitalen Kortex ihrer Studienteilnehmer bei einer Magnetstärke von 2,1 T (Behar et al., 1999; Mason et al., 2006). Während Manson und Kollegen keine Unterschiede bei den Glutamat/Glutamin-(Glx-)Level ihrer 12 Patienten und acht Kontrollprobanden feststellten, war die Glutamat-Konzentration der vier von Behar et al. gemessenen Patienten im Vergleich zu der der gesunden Kontrollen nur leicht, aber nicht signifikant erhöht ($p = 0,6$). Allerdings waren die Patienten von Behar zum Messzeitpunkt bereits 34 Tage abstinent, was laut den Ergebnissen von Rossetti et al. dazu geführt haben könnte, dass sich die Metaboliten bereits annähernd auf das Basislevel angepasst haben (Rossetti et al., 1995). Die in Masons et al. Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Spektroskopie im Durchschnitt fünf Tage abstinent.

Sowohl Seitz et al. (1999) als auch Lee et al. (2007) führten ihre Untersuchungen mit einem 1,5 T starken MR-Tomographen durch. Während Seitz et al. ihre Spektroskopie nur im Vermis des Zerebellums vornahmen, erhoben Lee und Kollegen zwei *Volumes of Interest* (Volumen von Interesse, VOI) in der Insel und dem ACC.

Nur von Lee et al. wurde das Frequenzspektrum für Glutamat separat bestimmt. Seitz und Kollegen normierten das Level von Glx lediglich gegen das von Phosphokreatin/Kreatin (Cr), gaben also nur einen Quotienten an.

In beiden Studien nahmen die Probanden zur Zeit der Untersuchungen an einem klinischen Entzug teil. Während der Messzeitpunkt der 13 Patienten von Lee et al.

(2007) durchschnittlich bei 15,5 AT lag, führten Seitz et al. (1999) die Untersuchungen an ihren 11 Patienten bereits am dritten bis sechsten Tag nach der stationären Aufnahme durch.

Bis auf einen signifikant erhöhten Glu/Cr-Quotienten im ACC der Alkoholikergruppe von Lee et al. wurden bei den MRS-Messungen der beiden vorliegenden Studien keine signifikanten Unterschiede in den ermittelten Glutamat-Level bei Alkoholikern und Kontrollen gefunden. Auch zeigten die Ergebnisse des ACC von Lee et al. (2007) aus denen der Glu/Cr-Quotient errechnet wurde keine signifikanten Erhöhungen der Glutamat-Werte ($p = 0,218$), sondern lediglich eine Erniedrigung der Cr-Werte ($p = 0,017$).

Bei der Spektroskopie von Seitz und Kollegen (1999) wurde kein signifikanter Unterschied für den Glx/Cr-Quotienten zwischen den beiden Untersuchungsgruppen gefunden, da jedoch weder für die Glx- noch für die Cr-Level absolute Werte angegeben wurden, ist aus dem Glx/Cr-Quotienten nicht sicher erkennbar, ob es nicht doch einen Unterschied des absoluten Glutamat-Levels gegeben hat.

Die Studie von Thoma et al. (2011) ermittelte die Glutamat-Konzentration unter Verwendung eines MR-Tomographen der Stärke 3 T im bilateralen medialen frontalen Kortex (inkl. anterioren zingulären, mittleren frontalen und oberen frontalen Gyrus) von 10 akut entzügigen und sieben mindestens ein Jahr abstinenten alkoholabhängigen Patienten (wobei die genaue Abstinenzlänge bei beiden Gruppen nicht genannt wurde) und 23 gesunden Kontrollen.

Es fanden sich signifikant niedrigere Glutamat-Level bei den Patienten in der späten Abstinenz als bei den Kontrollprobanden ($p = 0,04$). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden nicht detektiert.

Die wichtigsten Studiencharakteristika und Ergebnisse der vorliegenden ^1H -MRS-Studien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 ¹H-MRS-Studien in der Übersicht

Autor	Studienteilnehmer	Messregion	Ergebnis
Seitz et al., 1999	11 alkoholabhängige Patienten (mittleres Alter (y): 44 ± 10; w/m: 3/8), 10 Kontrollen (mittleres Alter (y): 38 ± 12; w/m: 3/9)	Vermis des Zerebellums	Unterschied des Glx/Cr-Quotienten n.s.
Behar et al., 1999	5 alkoholabhängige Patienten (mittleres Alter (y): 46 ± 11; mittlerer AT (d) 34 ± 20), 10 Kontrollen (mittleres Alter (y): 35 ± 7)	Okzipitaler Kortex	Unterschied des Glu n.s.
Mason et al., 2006	12 alkoholabhängige Patienten (mittleres Alter: 39 ± 8; w/m: 0/12); mittlerer AT (d): 5 ± 4 und 31 ± 10), 8 Kontrollen (mittleres Alter (y): 39 ± 9; w/m: 0/8)	Okzipitaler Kortex	Unterschied von Glx n.s.
Lee et al., 2007	13 alkoholabhängige Patienten (mittleres Alter (y): 34 ± 6; w/m: 0/13; mittlerer AT (d): 15,5), 18 Kontrollen (mittleres Alter (y): 32 ± 1; w/m: 18/0)	ACC, Insel	ACC: Signifikant höherer Glu/Cr-Quotient bei Patienten, signifikant niedrigeres Cr bei Patienten, Unterschied des Glu n.s. Insel: n.s.
Thoma et al., 2010	7 alkoholabhängige Patienten im frühen Entzug (mittleres Alter (y) 36 ± 8, w/m: 2/5), 6 alkoholabhängige Patienten > 1 Jahr abstinent (mittleres Alter: 35 ± 6; w/m: 1/5), 17 Kontrollen (mittleres Alter (y): 32 ± 8; w/m: 8/9)	Bilateraler medialer frontaler Kortex	Signifikant erniedrigtes Glu bei lang abstinenten Patienten im Vergleich zu Kontrollen, weitere Glu-Unterschiede n.s.
Hermann et al., 2011	47 alkoholabhängige Patienten (mittleres Alter (y): 46 ± 2; w/m: 9/38; AT: 1 und 14), 57 Kontrollen (mittleres Alter (y) 45 ± 2; w/m: 13/44)	ACC	Signifikant erhöhtes Glu bei Patienten im frühen Entzug (AT1) im Vergleich zum AT14 und zu Kontrollen.

y: Jahre; d: Tage; w: weiblich; m: männlich; Glu: Glutamat; Glx: Glutamat/Glutamin; Cr: Phosphokreatin/Kreatin; n.s.: nicht signifikant, AT: Abstinenztag

I.3.6 Bedeutung der Erkenntnisse für die Therapie

Wie in den oberen Abschnitten beschrieben, hemmt Ethanol bei akutem Konsum die NMDA-R-Funktion durch nicht-kompetitive Mechanismen. Liegt ein chronischer Alkoholkonsum vor, kommt es in Folge dieser Blockade zu einer Hochregulierung der Glutamat-Spiegel, der NMDA-mRNA sowie einer Erhöhung der Anzahl der NMDA-R. Im Stadium des frühen Entzugs kommt es so durch den Wegfall der vorherigen alkoholbedingten NMDA-Blockade zu einer Hyperaktivität des exzitatorischen Systems und dadurch zu einem erhöhten Krampfrisiko und zur entzugskorrelierten Neurotoxizität (Gass und Foster Olive, 2008). Anhand dieser Erkenntnisse wurden Medikamente entwickelt, die die Therapie der Alkoholabhängigkeit über die Beeinflussung des glutamatergen Systems erleichtern sollen, darunter auch *Acamprosate*.

Der genaue Wirkungsmechanismus dieses Medikaments ist noch nicht bekannt. Die vermutete antagonistische Wirkung am NMDA-R stellte sich nur als sehr schwach heraus, jedoch vermag *Acamprosate* die Expression von NMDA-R-Untereinheiten im Kortex und Hippokampus zu modulieren (Rammes et al., 2001). Zahlreiche gegensätzliche Ergebnisse lassen die Wirkung am NMDA-R inkonsistent erscheinen und legen die Vermutung nahe, dass sie von weiteren Faktoren, wie der Zusammenstellung der NMDA-R-Untereinheiten, der betroffenen Gehirnregion usw. abhängig ist (für eine Übersicht siehe Gass und Foster Olive, 2008).

Nichtsdestotrotz wird *Acamprosate* heute aufgrund seiner Fähigkeit die konsumierte Alkoholmenge und die subjektiv empfundene Entzugsschwere zu reduzieren sowie die Therapieabschlüsse und Anzahl der Abstinenztage zu steigern in der medikamentösen Therapie eingesetzt (für eine Übersicht siehe Mason, 2001; Gass und Foster Olive, 2008).

Auch andere NMDA-Antagonisten zeigen einen Effekt bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit: Beispielsweise waren in einer Studie von Mason und Kollegen die mit *Desipramine* behandelten Patienten länger abstinent als die der Kontrollgruppe (Mason et al., 1996; für eine Übersicht siehe Krystal et al., 2003).

I.4 Magnetresonanztomographie (MRS)

I.4.1 Grundlagen der MRT

Die MRT oder auch Kernspintomographie, ist ein bildgebendes Verfahren, mit dessen Hilfe nicht-invasiv und ohne die Verwendung von Röntgenstrahlung Schnittbilder in beliebigen Raumebenen erzeugt werden können.

Die Methode der MRT wurde in den siebziger Jahren durch Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield entwickelt und beruht auf dem Kernspin, einer Eigenschaft von Atomkernen mit ungerader Anzahl an Nukleonen (Kernteilchen).

Diese Eigenrotation der Kernteilchen – mit der sogenannten Larmorfrequenz (ω_0)- erzeugt durch deren elektrische Ladung einen elektrischen Strom und verursacht somit ein Magnetfeld. Diese in den Wassermolekülen des menschlichen Körpers zahlreich vorhandenen magnetischen Dipole liegen ungeordnet vor und heben sich dadurch in ihrer Ladung gegenseitig auf.

Werden sie jedoch in ein externes Magnetfeld (mit der magnetischen Flussdichte – vulgo Feldstärke, B_0) gebracht, richtet dieses die Spins entlang den Feldlinien aus. Im Tunnel eines MR-Tomographen verlaufen diese Feldlinien in Tunnelrichtung, die als Z-Achse definiert wird. ω_0 , auch Resonanzfrequenz genannt, ist proportional zu B_0 und dem gyromagnetischen Verhältnis (γ), einer stoffspezifischen Konstante, die die Nachweisempfindlichkeit des Kerns bestimmt.

Weil ein (sehr geringer) Überschuss der Protonen die energetisch günstigere Parallelposition einnimmt und sich deren Magnetvektoren addieren, baut sich eine Nettomagnetisierung auf, die sogenannte Längsmagnetisierung (M_z) in Richtung der Z-Achse.

Dabei ist der Energieunterschied der beiden Orientierungen und somit auch M_z größer, umso stärker B_0 ist. Bei der MRT werden die Spins aus der Z-Achse herausgebracht. Diese Auslenkung (Anregung) der Kernspins wird durch elektromagnetische Wellen mit einer Frequenz, die der Resonanzfrequenz der Protonen entspricht (Resonanzbedingung), erreicht. Ein Hochfrequenz(HF)-Impuls, der M_z um 90° auslenkt (90° -Impuls), bewirkt, dass die Nettomagnetisierung von der longitudinalen (Z-)Richtung in die transversale XY-Ebene klappt, in der sie dann mit gleicher Phase eine Präzessionsbewegung durchführen (Phasenkohärenz). Die Bewegung dieser jetzt transversalen Magnetisierung (auch Quermagnetisierung, M_{xy}) erzeugt in der Empfangsspule des Tomographen eine Spannung: das MR-Signal.

Unmittelbar nach der Anregung kehren die Protonen in ihren Grundzustand zurück (Relaxation) und bewirken dadurch eine Abnahme des MR-Signals. Dieser Prozess setzt sich aus zwei unabhängigen Vorgängen zusammen:

Durch die sogenannte Spin-Gitter-Wechselwirkung kehren die Protonen der XY-Ebene in die Z-Richtung zurück (Längsrelaxation, T1-Relaxation). Dabei wird Energie an die Umgebung (Gitter) abgegeben und M_{xy} wird erneut zu M_z . Beim zweiten Vorgang, der

Querrelaxation (T2-Relaxation), einer Spin-Spin-Wechselwirkung, kommt es zum Verlust von M_{xy} durch die Dephasierung der Präzessionsbewegung der Spins. Dies geschieht ohne Energieabgabe an das Gitter.

Obwohl die Längsrelaxation, also der volle Aufbau einer erneuten Längsmagnetisierung M_z , 0,5-5 s benötigt (die dafür charakteristische T1-Zeit wird aufgrund des exponentiellen Anstiegs der Magnetisierung mit dem 0,63fachen dieser Zeit angegeben), ist das MR-Signal aufgrund der schnelleren Querrelaxation (T2 von ca. 50-300 ms, die Zeit, nach der die Quermagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist) bereits lange zuvor zerfallen.

T2 beschreibt dabei nur den Prozess des Energieaustausches zwischen den Spins, allerdings kommt es durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes zu einer zusätzlichen Dephasierung, was dazu führt, dass das Signal noch rascher, mit einer Zeitkonstante $T2^*$ zerfällt.

Die Zeit zwischen den HF-Impulsen einer solchen Puls-Sequenz wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Sie bestimmt den Einfluss von T1 auf den Bildkontrast, da sie bestimmt, wie viel Zeit die Spins haben, um sich wieder in Z-Richtung zu positionieren. Die Zeitspanne zwischen Anregung der Kernspins bis zur Messung des MR-Signals wird Echozeit (TE) genannt und bestimmt den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Das Ziel der MRT besteht meist darin, Schnittbilder in einer bestimmten Raumrichtung zu erzeugen. Dies kann nicht realisiert werden, solange das Magnetfeld über dem gesamten Körper homogen ist, da in diesem Fall alle Protonen die gleiche ω_0 haben und somit durch einen Impuls immer in ihrer Gesamtheit angeregt würden. Um die Protonenanregung auf eine bestimmte Schicht beschränken zu können, wird durch das Anlegen eines Gradienten, z.B. in Z-Richtung, das Magnetfeld entlang des Körpers verändert. Dadurch haben die Protonen jeder Körperschicht eine andere ω_0 und können jetzt selektiv angeregt werden. Um die einzelnen Bildpunkte in der gewählten Schicht identifizieren zu können, wird sowohl eine Phasen- als auch eine Frequenzkodierung vorgenommen (Ortskodierung). In der zweiten Raumrichtung, z.B. Y, wird ein Phasengradient angelegt, der eine Phasenverschiebung der Spins gegeneinander bewirkt. Nun kann jede Zeile innerhalb der Schicht anhand ihrer Phase identifiziert werden. In der dritten Richtung wird ein sogenannter Frequenzgradient angelegt, der bewirkt, dass jede Spalte innerhalb der Schicht anhand ihrer Frequenz identifiziert werden kann. Durch Frequenz und Phase ist dann jedes *Voxel* eindeutig charakterisiert. Durch die Anwendung einer mathematischen Operation, der Fourier-Transformation,

kann der Computer berechnen, wie stark das Signal bei einer bestimmten Frequenz und Phase ist und dieses seinem Ort in der Schicht zuordnen. Aus der Gesamtheit der Signal-Informationen der angeregten Schicht wird das MR-Bild zusammengesetzt. Für eine ausführliche Übersicht siehe Weißhaupt et al. (2009) und Reiser et al. (2004).

I.4.2 Grundlagen der MRS

Die MRS beruht auf den oben beschriebenen Grundlagen der MRT und gewährt Einblick in den Hirnmetabolismus *in-vivo*. Das Resultat der MRS sind jedoch keine Bilder, sondern Kernresonanzspektren, aus denen bestimmte Metaboliten und deren Konzentrationsverteilung im Gewebe bestimmt werden können. Die ω_0 der Protonen hängt von ihrer chemischen Umgebung ab. Sie werden dadurch teilweise von dem externen Magnetfeld abgeschirmt, was in einer leichten Verschiebung ihrer ω_0 resultiert (chemische Verschiebung oder *Chemical Shift*). Die chemische Verschiebung (in Hz) ist abhängig von der Magnetfeldstärke und macht es möglich, verschiedene Moleküle in dem gemessenen Frequenzspektrum zu identifizieren und zu quantifizieren. Die Differenz der Resonanzfrequenzen der Protonen wird in *Parts per Million* (ppm) angegeben. Üblicherweise wird der Frequenzbereich zwischen den Fettsignalen (ab ca. 0,9 ppm) und dem Wassersignal (bis ca. 4,3 ppm) untersucht.

Wird die interessierende Gehirnregion (*Region of Interest*, ROI) mit HF-Impulsen angeregt, erhält man ein Zeitsignal, welches aus verschiedenen Frequenzen besteht und schnell abfällt. Mittels Fourier-Transformation erhält man aus dem Zeitsignal das o.g. Frequenzspektrum. Darin erscheinen alle Komponenten des Zeitsignals als Resonanzlinien der Frequenz entsprechend ihrer chemischen Verschiebung. Die sogenannte *Full Width Half Maximum* (FWHM), das heißt die Breite der Resonanzlinie bei halber Höhe, steht im Verhältnis zur T₂-Relaxationszeit. Die Fläche unter der Linie ist ein direkter Messwert für die Konzentration des Metaboliten, welcher bei dieser Frequenz seine Resonanz hat, da sie der Amplitude des Zeitsignals bei dieser Frequenz entspricht. Wie auch bei der MRT, wird bei der MRS eine Ortskodierung des gemessenen Volumens durch die Überlagerung von B₀ mit drei orthogonalen Gradienten vorgenommen.

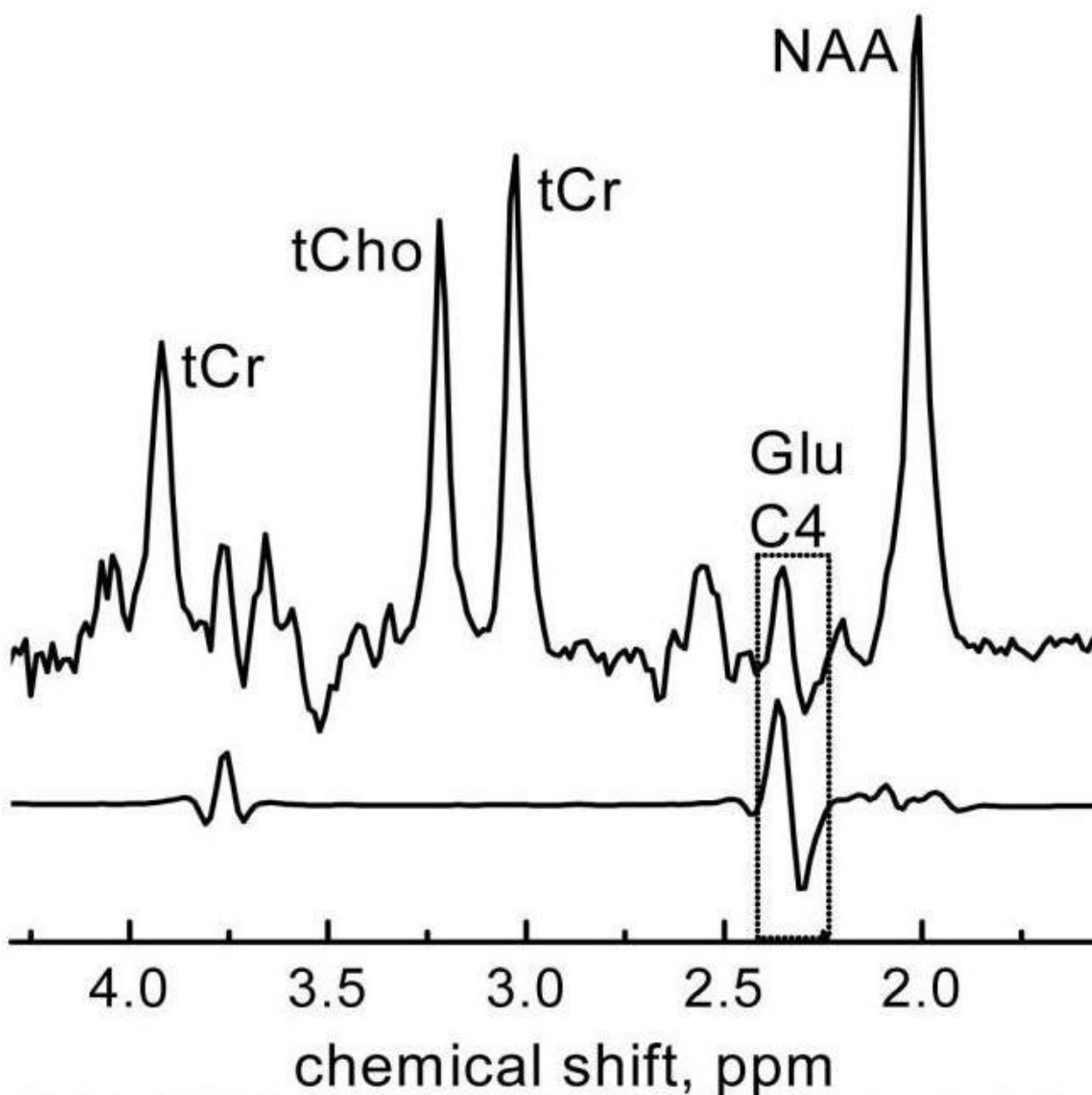
Das MR-Signal wird durch Rauschen, verursacht durch Bewegungen des Patienten, Unvollkommenheit des MR-Systems und die Bildverarbeitung, gestört. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*Signal to Noise Ratio*, SNR) kann durch mehrmaliges Wiederholen der Messung (Mittelung, *Averaging*), eine Vergrößerung des Messvolumens sowie

durch eine Erhöhung der Feldstärke vergrößert werden. Neben dem Gewinn an SNR wird durch die Erhöhung der Feldstärke ω_0 vergrößert und damit die Frequenzdifferenz, also Trennschärfe, zwischen den Metabolitenresonanzen erhöht.

Bei der lokalisierten MRS gibt es zwei unterschiedliche Techniken: Die Single-Voxel-MRS und die metabolische Bildgebung. Bei der Single-Voxel-MRS, welche in dieser Studie durchgeführt wurde, wird in einem vorher definierten Volumen (ROI) ein einziges Frequenzspektrum gemessen, aus dem Rückschlüsse auf den Stoffwechsel dieser ROI gezogen werden können. Dabei wird meist die PRESS (*Point Resolved Spectroscopy*)- oder die STEAM (*Stimulated Echo Acquisition Method*)-Sequenz verwendet. Diese unterscheiden sich in der Art und zeitlichen Anordnung ihrer HF-Pulse. Die Single-Voxel-MRS ist geeignet um MR-Spektren in akzeptabler Messzeit und mit hohem SNR aufzunehmen.

Heute kann eine Vielzahl unterschiedlicher Isotope z.B. Protonen (^1H), Phosphor (^{31}P), Kohlenstoff (^{13}C) u.v.m. mit Hilfe der MRS gemessen werden. Die ^1H -MRS ist in der Psychiatrie von größter Bedeutung. Da das (Wasserstoff-)Proton in großer Konzentration im Gewebe des Gehirns vorhanden ist und ein hohes gyromagnetisches Verhältnis besitzt, können die Protonensignale der interessierenden Metaboliten erst bei starker Unterdrückung des Wassersignals detektiert werden. Die populärsten mittels ^1H -MRS in-vivo bestimmbaren Metaboliten sind: N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Kreatin und Phosphokreatin (Cr), Myoinositol (ml), Laktat (Lac), Glutamin (Gln) und Glutamat (Glu). Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines ^1H -MR-Spektrums

Abbildung 1



Beispiel eines 1H-MR-Spektrums des menschlichen ACC (Gallinat und Schubert, 2007). Gekennzeichnet sind die Peak Integral Values für N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Kreatin und Phosphokreatin (Cr) und Glutamat (Glu).

Da die Ermittlung absoluter Konzentrationen durch zahlreiche Faktoren erschwert wird, wird stattdessen häufig das Verhältnis (*Ratio*) zweier Metabolitenintensitäten angegeben. Oft wird dabei Cr als Referenzwert gewählt und seine Konzentration als konstant angenommen. Allerdings sind die Angaben absoluter Konzentrationen als

statistisch hochwertiger anzusehen, da gezeigt wurde, dass die Cr-Konzentration keinesfalls immer konstant ist (Schubert et al., 2002; Lee et al., 2007).

Für eine detaillierte Übersicht siehe Weißhaupt et al., (2009), Weber-Fahr und Braus, (2005).

I.4.3 Detektion von Glutamat mittels ^1H -MRS

Trotz der im menschlichen Gehirn relativ hohen Glutamatkonzentration von 7-12 mmol/l, ist diese mittels ^1H -MRS nur schwer messbar. Grund dafür sind die gekoppelten Spins der C2-C4-Kohlenstoffgruppen des Glutamatmoleküls, die durch ihre Überlagerung und schnelle Dephasierung zu einem komplexen MR-Spektrum mit geringer Auflösung führen (Schubert et al., 2004).

Um das Spin-System von Glutamat zu detektieren, wurden anfänglich Sequenzen mit kurzer TE gewählt, die auf die Resonanz des C4-Protons von 2,35 ppm abzielten (Schubert et al., 2004). Problematisch bei einer Anregung in diesem Bereich ist die Überlagerung der Resonanz von Glutamat mit denen von Glutamin (oft zusammengefasst als Glx, bei 2,4 ppm) und GABA (bei 3,03 ppm) (Licata und Renshaw, 2010). Unter der Verwendung höherer B_0 ($> 1,5\text{T}$) und vor allem optimierter Echozeit können diese unerwünschten Effekte reduziert werden (Schubert et al., 2004).

I.4.4 Messregion: ACC

Die magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen wurden im anterioren zingulären Kortex (ACC) vorgenommen, einem Anteil des Präfrontalkortex. Der präfrontale Kortex lässt sich in drei Subregionen unterteilen: den orbitofrontalen Kortex, den agranulären Kortex und den medialen Präfrontalkortex. Der mediale Präfrontalkortex gliedert sich wiederum in den prälimbischen, den infralimbischen und den anterioren zingulären Kortex. Der ACC wird von rostral und kaudal von anderen Anteilen des Präfrontalkortex, sowie ventral vom Corpus Callosum und dorsal von motorischen Gehirnstrukturen begrenzt. Er steht durch zahlreiche hauptsächlich glutamaterg vermittelte Afferenzen und Efferenzen mit vielen Regionen des Gehirns in Verbindung (für eine Übersicht siehe Schweimer, 2006). Der präfrontale Kortex inklusive des ACC ist ein wichtiger Bestandteil des neurologischen Netzwerks für Motivation und zielgerichtetes Verhalten (Schweimer, 2006; Kalivas und Volkow, 2005). Dabei werden ihm besonders höhere kognitive Kontrollprozesse (exekutive Funktionen) zugeordnet, das heißt er wird aktiv, wenn externe sensorische Signale und interne

Faktoren wie Emotionen, Erinnerungen und Motivationen integriert werden müssen, um ein angemessenes Verhalten zu generieren (Schweimer, 2006) und bestimmt die Intensität der Verhaltensantwort (Kalivas und Volkow, 2005).

Die Ergebnisse mehrerer Studien zur Glutamat-Konzentration im ACC von Patientengruppen mit verschiedenen psychiatrischen und Abhängigkeitsdiagnosen sprechen für einen möglichen Zusammenhang zwischen Glutamat im ACC, kognitiver Kontrolle und Substanzabhängigkeit (für eine Übersicht siehe Mashhoon et al., 2011). Weiterhin wird der ACC als neuronales Korrelat für die Reaktionsunterdrückung und die Kontrollerhaltung bei Stimulus-induziertem Drogenhunger angesehen (Wexler et al., 2001). Es wird auch angenommen, dass vor allem zelluläre Anpassungen in Projektionen vom ACC zum NAcc zu einem Zustand endständiger Abhängigkeit führen und diese glutamatergen Projektionen ein letzter Pfad für die Entwicklung von *Drug-Seeking Behavior* (Konsumverhalten) sind (Kalivas und Volkow, 2005; für eine Übersicht siehe Gallinat und Schubert, 2007). Die genannten tierexperimentellen und humanen Studien sprechen dafür, dass besonders im ACC Veränderungen des Glutamat-Haushalts für die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Substanzabhängigkeit, möglicherweise auch einer Alkoholabhängigkeit, mitverantwortlich sind. Außerdem bietet der ACC für die ¹H-MRS erfahrungsgemäß den Vorteil, dass ein großes, einfach messbares *Voxel* gewählt werden kann, welches ausschließlich Anteile aus der gewünschten Region (ACC) enthält, dessen Anteile relativ homogen und mit der ¹H-MRS gut erfassbar sind. Aus diesen Gründen wurde diese Hirnregion für die magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen ausgewählt.

1.5 Fragestellungen

Die bei Tierversuchen an alkoholabhängigen Ratten und Mäusen erfassten Veränderungen des glutamatergen Systems konnten beim Menschen bisher nur durch die Arbeitsgruppe von Hermann und Kollegen bestätigt werden (Hermann et al., 2011). Durch die wenigen weiteren Studien (Tsai et al., 1998; Aliyev et al., 1993; Michaelis et al., 1990; Freund und Anderson, 1990; Seitz et al., 1999; Behar et al., 1999; Lee et al., 2007) konnten sie nicht oder nur ansatzweise belegt werden.

Allerdings sind die Studienpopulationen der vorliegenden Studien größtenteils klein bzw. die Anzahl der untersuchten Gehirne gering. Zusätzlich konnten nicht bei allen Studien mögliche Störfaktoren wie Alkohol im Blut, Medikamenteneinnahme oder

weitere Substanzabhängigkeiten ausgeschlossen werden; weiterhin wurden alle Untersuchungen zu unterschiedlichen Abstinenzzeitpunkten durchgeführt.

Ziel dieser Studie ist daher die zahlreichen in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse anhand eines größeren Probandenpools, mit möglichst wenig externen Einflussfaktoren zu unterstützen, zu widerlegen und/oder neue Erkenntnisse zu erlangen.

Dazu wurden die absoluten Glutamat-Konzentrationen im ACC an einem Patientenkollektiv von 52 Personen im Vergleich zu 75 gesunden Kontrollprobanden mit Hilfe der ¹H-MRS untersucht. Hierbei wurden für konfundierende Effekte von Faktoren wie Alter und Geschlecht kontrolliert.

Die Glutamat-Level im ACC alkoholabhängiger Patienten im Vergleich zu Gesunden wurde bisher nur von zwei Arbeitsgruppen (Lee et al., 2007; Hermann et al., 2011) magnetresonanzspektroskopisch untersucht, obwohl dieser Gehirnregion, wie bereits in Abschnitt 1.4.4 beschrieben wurde, eine wichtige Rolle für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Substanzabhängigkeiten zu geschrieben wird. Daher wurde der ACC als Messregion für unsere Untersuchung ausgewählt.

Da in tierexperimentellen Studien vielfach eine Erhöhung der Glutamat-Konzentration im Alkoholentzug nachgewiesen werden konnte (Rossetti und Carboni, 1995; Melendez et al., 2005; Keller et al., 1983), lautet die zentrale Hypothese der Untersuchung:

1. Alkoholabhängige Patienten zeigen nach dem Alkoholentzug erhöhte Glutamat-Konzentrationen im ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Vielfach wurde außerdem ein Abfall bzw. eine Normalisierung der Glutamat-Level und der Glutamat-Bindung der Versuchstiere im Laufe des Entzugs beobachtet (Rossetti und Carboni, 1995; Melendez et al., 2005; Michaelis et al., 1978).

Daher lautet die zweite Hypothese der Untersuchung:

2. Die Glutamat-Konzentration im ACC der Patienten ist abhängig vom Abstinenzzeitpunkt.

Aufgrund der Ergebnisse von Dahchour und Kollegen, die einen Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration und der Anzahl der bisherigen Entzüge nachwiesen (Dahchour und De Witte, 2003), und der Tatsache, dass *Acamprosate*, wahrscheinlich unter Beeinflussung des glutamatergen Systems, die neurotoxischen Effekte des Alkoholentzugs sowie die subjektiv empfundene Entzugsschwere reduziert (Harris et al., 2002; für eine Übersicht siehe Mason, 2001; Gass und Foster Olive, 2008), wird außerdem untersucht, ob der Glutamat-Spiegel der Patienten mit der Anzahl ihrer bisherigen Abstinenzversuche und der Entzugsschwere korreliert.

Zusätzlich soll geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration der Patienten und der bisher aufgenommenen Alkoholmenge besteht (Lebenszeit-Alkoholkonsum, *Life Time Drinking History*, LDH).

In zahlreichen Arbeiten konnte belegt werden, dass Nikotin einige Neurotransmitter und Gehirnmetaboliten beeinflusst, darunter auch Glutamat (für eine Übersicht siehe Lajtha und Sershen, 2010). Um herauszufinden, ob die von uns detektierten Glutamat-Level durch den Nikotinkonsum der Studienteilnehmer beeinflusst wurden, wurde außerdem untersucht: ob die Glutamat-Konzentrationen der Patienten mit ihrer Anzahl von Packungsjahren korrelierten.

II. Material, Methode und Datenanalyse

II.1 Studienteilnehmer

II.1.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der NGFN-plus Studie (Spanagel et al., 2010) in der Psychiatrischen Klinik der Charité, sowie den psychiatrischen Stationen des Sankt Hedwig-Krankenhauses, des Jüdischen Krankenhauses und des Bundeswehrkrankenhauses, Berlin. Die Diagnose der Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV bzw. ICD-10 wurde von unabhängigen psychiatrischen Fachärzten gestellt.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte, ebenfalls im Rahmen der oben genannten Studie, über Inserate unter <http://kleinanzeigen.ebay.de> sowie über Aushänge in öffentlichen Sport- und Kultureinrichtungen in Berlin. Durch persönliche Interviews bzw. Telefonscreenings wurden die potentiellen Teilnehmer über den Studienablauf und mögliche Risiken aufgeklärt, sowie auf die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Als Ausschlusskriterien galten sowohl bei den alkoholabhängigen Patienten als auch den Gesunden eine anamnestisch festgestellte oder bestehende psychiatrische Achse-I Störung (DSM-IV / ICD-10 mittels Strukturiertes klinisches Interview I, SKID I, außer Missbrauch oder Abhängigkeit von Nikotin; ggf. erlaubt einzelne Episoden von Depression, Angsterkrankung und Anpassungsstörung), ein Missbrauch oder eine Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen außer Alkohol und Nikotin, körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferierten oder Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten (z.B. umschriebene hirnorganische Erkrankungen), ein Schädelhirntrauma oder eine längere Bewusstlosigkeit in der Anamnese, MR-Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher, metallische oder elektrische Implantate), unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache oder Verständnisprobleme, Vorliegen einer Klaustrophobie, Schwangerschaft oder Stillzeit, eine Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades.

Diese Untersuchung wurde im Rahmen eines Multicenter-Projekts vorgenommen, dass grundsätzlich die Endophänotypisierung und im Speziellen die Untersuchung der genetischen Modulation der Alkoholabhängigkeit zum Ziel hat. Aus Gründen der Einschränkung der genetischen Varianz in der untersuchten Population, galt eine

Abstammung (bis zur Verwandtschaft zweiten Grades) aus Asien, Afrika, Bulgarien oder der Türkei ebenfalls als Ausschlusskriterium.

Für die gesunden Kontrollen wurden außerdem ein riskanter Alkoholkonsum (Männer 40-60g, Frauen 20-40g Reinalkohol pro Tag), die Einnahme psychotroper Substanzen im letzten Monat und eine Alkoholabhängigkeit bei Verwandten ersten Grades als Ausschlusskriterien festgelegt.

Patienten mit einer aktuellen Behandlung mit psychotropen (außer Entgiftungsmedikation) oder antikonvulsiven Medikamenten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine Vorbehandlung mit Benzodiazepinen musste bei Aufnahme in die Studie mindestens 7 Tage zurückliegen.

II.1.2 Beschreibung der untersuchten Stichprobe

Untersucht wurden 52 Patienten (38 Männer; 14 Frauen) im Alter von 24 bis 68 Jahren (mittleres Alter (y) = 43,6; SD = 10,7). Darunter befanden sich 46 Rechtshänder und 41 Raucher.

Als Kontrollen wurden 75 Gesunde (36 Männer; 39 Frauen) im Alter von 20 bis 63 Jahren eingeschlossen (mittleres Alter (y) = 37,8; SD = 11,6). Alle Kontrollen waren Rechtshänder, 17 von ihnen Raucher.

Zur besseren Übersicht sind die Charakteristika beider Studiengruppen in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Beschreibung der untersuchten Stichprobe

	Kontrollen	Patienten
Fallzahl	75	52
Alter (y) – Mittelwert (SD) ⁽¹⁾	37,8 (11,6)	43,6 (10,7)
Geschlecht m/w ⁽²⁾	36/39	38/14
Händigkeit rechts/links/bilateral ⁽³⁾	75/0/0	46/4/2
Raucherstatus Nichtraucher/Raucher ⁽⁴⁾	58/17	11/41

⁽¹⁾ $t = 2,859$; $df = 125$; $p = 0,05$ ⁽²⁾ $\chi^2 = 7,942$; $df = 1$; $p = 0,05$

⁽³⁾ $\chi^2 = 9,083$; $df = 2$; $p = 0,011$ ⁽⁴⁾ $\chi^2 = 39,061$; $df = 1$; $p < 0,001$; SD: Standardabweichung; y : Jahre; m: männlich; w: weiblich

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden die klinischen Parameter in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6 Klinische Parameter der alkoholabhängigen Patienten

	Mittelwert (SD)	Minimum - Maximum
Abhängigkeitsdauer (y) N = 39	11,4 (8,5)	0-44
Beginn der Alkoholabhängigkeit (Alter in y) N = 51	34,3 (11,5)	15-67
Anzahl der Abstinenzversuche N = 49	6,4 (10,8)	0-63
Maximaler CIWA-Score N = 40	4,8 (3,1)	0-11
Gesamtkonsum alkoholischer Getränke (in g Reinalkohol) N = 41	686158,0 (728504,4)	110710,5-4350185,0
Packungsjahre N = 52	25,6 (26,1)	0-150,0
Abstinenztag zum Messzeitpunkt N = 52	12,2 (5,7)	4-26

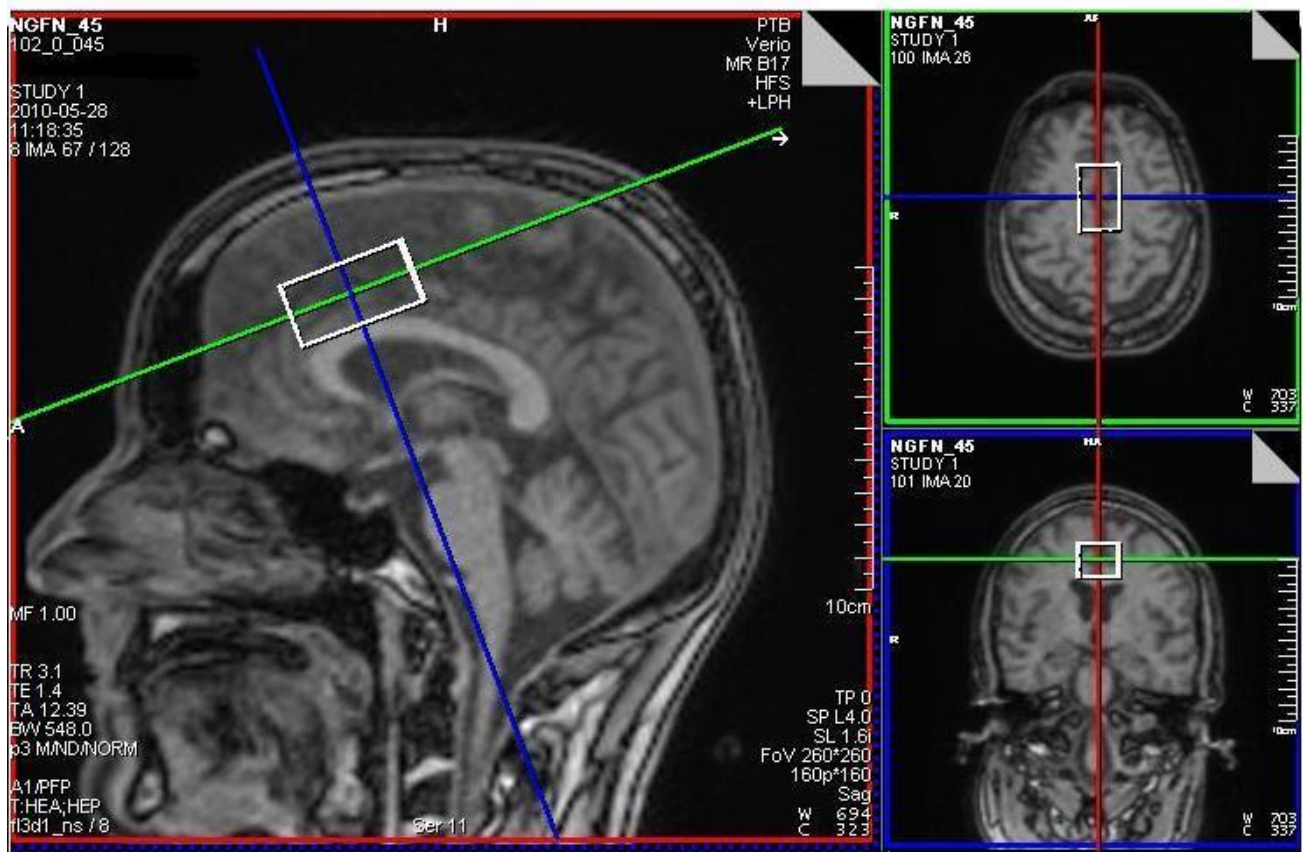
N: Fallzahl; SD: Standardabweichung; y: Jahre; g: Gramm

II.2 MRS: Angewandte Methoden

Die magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin durchgeführt. Verwendet wurde dazu ein 3-Tesla-MR-Tomograph der Firma Siemens (Verio). Die Anregung wurde über eine Ganzkörperspule, das Empfangen des MR-Signals über eine 12-Kanal-Kopfspule realisiert.

Nach einem Scout-Image wurde T1-gewichteter 3D-Bilddatensatz (MPRAGE) aufgenommen, um das 2,5x4x2 cm³ große *Voxel* im Bereich des ACC zu positionieren (Abbildung 2).

Abbildung 2



Voxelposition im ACC

Der manuellen Homogenisierung des Magnetfeldes (*shim*) im Bereich des *Voxels* folgte die Justierung der Wasserunterdrückung, um das Wassersignal möglichst gering zu halten.

Die Aufnahme des ersten MR-Spektrums erfolgte unter der Verwendung der PRESS-Sequenz (TE = 80ms, TR = 3s) und wurde mit 100 Mittelungen durchgeführt. Der Akquisition gingen vier *Dummy Scans* voraus, die dazu dienten das System ins Gleichgewicht zu bringen. Damit die Signalintensität des MR-Signals einer Konzentration zugeordnet werden kann, ist es nötig die Höhe des Messsignals zu kalibrieren. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine interne Wasserreferenzierung vorgenommen (Tunç-Skarka, 2009). Dafür wurden nach der Messung des Metabolitenspektrums mit Wasserunterdrückung zunächst zur Wirbelstromkorrektur acht Mittelungen ohne Wasserunterdrückung aufgenommen. Es folgte die Aufnahme sechs weiterer Wasserspektren ohne Wasserunterdrückung mit TE von 30, 80, 276, 552, 1000 und 1500 ms. Um einen T1-Effekt auf die Wasserspektren

zu vermeiden, wurde eine TR von 10s gewählt. Nach Auftragen der mittels Auswertung durch LCModel (Provencher, 1993) erhaltenen Signalintensitäten ($x = TE$, $y =$ Signalintensität) konnte eine bi-exponentiell abfallende Kurve moduliert werden, mit welcher die Signalintensität der Protonen des Wassers zum Zeitpunkt $TE = 0\text{ms}$ extrapoliert wurde. Da sich die T2 von freiem und in Molekülen gebundenem Wasser unterscheiden, wurden die Bilddaten des VOIs segmentiert, so dass die Mengen der jeweiligen Wassersorten im *Voxel*/jedes Probanden abgeschätzt und damit die Wasserkonzentrationen errechnet werden konnten. Dieser angenommene Wert diente als Referenzwert für die Berechnung der Metabolitenkonzentrationen. Die Berechnung der Konzentrationen wurde mit der von Tunç-Skarka entwickelten mathematischen Gleichung durchgeführt (Tunç-Skarka, 2009).

Um die Metabolitenamplituden um T1- und T2-Effekte zu korrigieren, mussten außerdem die für die Metaboliten individuellen Relaxationszeiten bestimmt werden (Tunç-Skarka, 2009). Die T1-Korrektur für Glutamat wurde mit einem von Mlynarik und Kollegen veröffentlichten Wert von 1,27 s vorgenommen (Mlynarik et al., 2001). T2 von Glutamat im ACC-*Voxel* wurde an 10 gesunden Probanden 1 (Alter: 37 ± 11.42 Jahre; sieben Männer, drei Frauen) durch Aufnahme von Spektren bei $TE = 30, 50, 80, 135, 250$ und 330 ms , $TR = 3\text{ s}$ und monoexponentiellen Fit zu $148,0 \pm 12,1\text{ ms}$ bestimmt.

II.3 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter Abhängigkeitsdauer, Beginn der Alkoholabhängigkeit, Anzahl der Abstinenzversuche, Alkohol- und Zigarettenkonsum wurden im Rahmen des klinischen Interviews der NGFN-plus Studie am Untersuchungstag erhoben.

Als Abstinenzzeitpunkt wurde die Anzahl der Tage nach letztem Alkoholkonsum (Abstinenztage; AT) bis zum Untersuchungstag festgelegt.

II.3.1 Entzugsschwere

Die objektive Einschätzung der Entzugsschwere wurde anhand des *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-A; Shaw et al., 1981) vorgenommen. Diese Alkohol-Entzugs-Skala, die zu den am weitesten verbreitetsten ihrer Art gehört (Williams et al., 2001), deckt mit ihrem zehn Punkte umfassenden Fragebogen sowohl physische (z.B. Übelkeit, visuelle Störungen), psychische (z.B. Ängstlichkeit) als auch neurologische (z.B. Antriebsniveau, Orientiertheit) Aspekte des Alkoholentzugssyndroms ab. In den meisten Fällen gingen der Untersuchung eine oder

mehrere Erhebungen des CIWA-A-Wertes im Rahmen des stationären oder ambulanten Entzugs voraus. Diese Daten wurden bei der Bestimmung des maximalen CIWA-A-Scores des Entzugs berücksichtigt. Bei den Patienten, bei denen im Vorfeld der Untersuchung noch keine Einschätzung der Entzugsschwere vorgenommen wurde, wurde das CIWA-A bei Einschluss in die Studie oder am Untersuchungstag erhoben.

II.3.2 Lebenszeit-Alkoholkonsum

Um die im bisherigen Leben konsumierte Menge an Reinalkohol zu ermitteln, wurde in einem strukturierten Interview, der *Lifetime Drinking History* (Skinner, 1979), der individuelle Alkoholkonsum jedes Probanden erhoben. Das Interview umfasste unter anderem die Frequenz des Konsums und die Menge und Art der konsumierten alkoholischen Getränke. Anhand dieser Daten wurde mit Hilfe des Software Programms SPSS Version20 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, Illinois) die Menge an reinem Alkohol berechnet.

II.3.3 Packungsjahre

Anhand eines klinischen Interviews wurde das Rauchverhalten der Probanden in allen bisherigen Lebensabschnitten dokumentiert (siehe Anhang 3). Die Anzahl der Packungsjahre der jeweiligen Rauchphase wurde mit Hilfe folgender Formel berechnet:

$$(\text{Anzahl an täglich konsumierten Zigaretten} / 18 \text{ Zigaretten}) \times \text{Konsumjahre}$$

Anschließend wurde die Anzahl der Packungsjahre aller Rauchphasen addiert.

II.4 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS Version20 vorgenommen.

Zur Überprüfung der Werte auf eine Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test, zur Überprüfung auf Varianzhomogenität der Levene-Test durchgeführt. Der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit normalverteilten Werten erfolgte mit einem 2-seitigen Student t-Test. Häufigkeitsvergleiche wurden mit dem Chi²-Test vorgenommen.

Zur Testung des Einflusses von festen Faktoren und Kovariaten auf die abhängige Variable wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Korrelationen zwischen

der Glutamat-Konzentration und den klinischen Parametern (Abstinenztag, Anzahl der Abstinenztage, Entzugsschwere, Lebenszeit-Alkoholkonsum, Packungsjahre) wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (p) berechnet. Bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit kleiner 0,5% wurde statistische Signifikanz angenommen ($p < 0,05$), bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit kleiner 0,1% galt das Ergebnis als hochsignifikant ($p < 0,01$). Da sich die Patienten- und Probandengruppe signifikant im Alter und Geschlecht unterschied, erfolgte die univariate Varianzanalyse zur Testung des Einflusses der Diagnose auf die Glutamat-Level mit den Faktoren *Alter* und *Geschlecht* als Kovariaten um deren mögliche konfundierende Effekte auf das Ergebnis auszuschließen. Die Korrelationen von *Packungsjahren* und *Glutamat*, sowie *LDH* und *Glutamat* der Patientengruppe wurden mit der Kovariate *Alter* durchgeführt, da diese beiden klinischen Parameter signifikant durch das Alter beeinflusst werden. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dienen Boxplot-Diagramme mit Darstellung des Median, und des 25-, 50- und 75 %-Percentils, und Streudiagramme.

III Ergebnisse

III.1 Glutamat-Konzentrationen im Gruppenvergleich

III.1.1 Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität

Bei der Überprüfung auf Normalverteilung der mittels $^1\text{H-MRS}$ gewonnenen Glutamat-Werte im ACC durch den Kolmogorov-Smirnov-Test gab es sowohl bei den Patienten ($Z = 0,10$; $p = 0,200$) als auch bei den Kontrollen ($Z = 0,07$; $p = 0,200$) keinen Hinweis auf eine Abweichung von der Normalverteilung. Durch den Levene-Test wurde eine Varianzhomogenität der Glutamat-Konzentrationen im Zielbereich festgestellt ($F = 2,16$; $p = 0,144$).

III.1.2 Glutamat-Konzentrationen im Gruppenvergleich

Die Glutamat-Konzentrationen der Patienten- und Probandengruppe wurde mittels einer univariaten Varianzanalyse verglichen. Dabei galt der Glutamat-Wert als abhängige Variable und die Diagnose als unabhängige Variable. Da sich die beiden Gruppen signifikant in Alter ($T = 2,86$; $df = 125$; $p = 0,05$) und Geschlecht ($\text{Chi}^2 = 7,942$; $df = 1$; $p = 0,05$) unterschieden, wurden diese Variablen als Kovariaten in die Berechnung mit einbezogen.

Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte der Glutamat-Konzentrationen beider Gruppen.

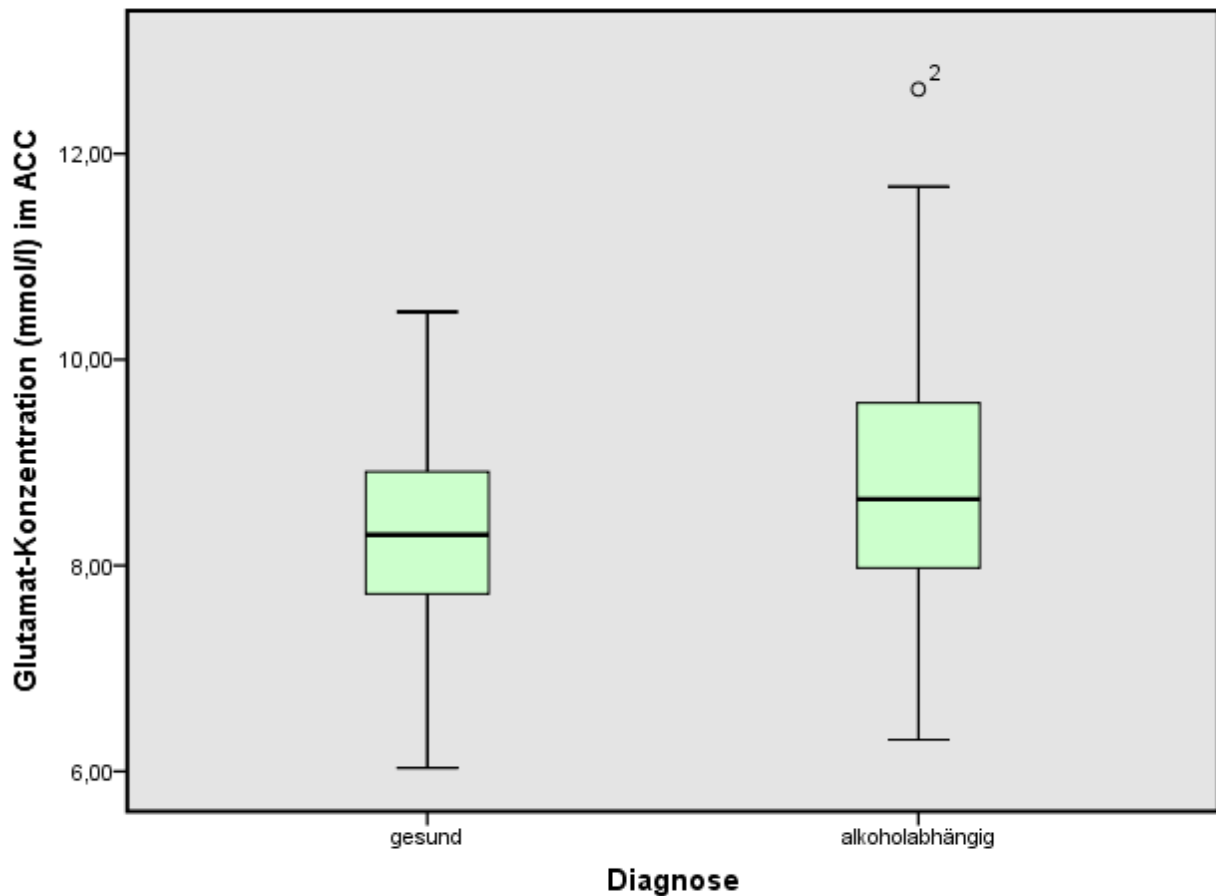
Tabelle 7 Mittelwerte der Glutamat-Konzentrationen (mmol/l) im ACC

Kontrollen (SD) [N]	Patienten (SD) [N]	df	F	P
8,334 (0,991) [75]	8,809 (1,282) [52]	1	8,30	0,005**

** $p < 0,01$; SD: Standardabweichung; N: Fallzahl

Die berechnete univariate Varianzanalyse zeigte einen hochsignifikanten Einfluss der Diagnose auf die Glutamat-Konzentration im ACC ($df = 1$; $F = 8,30$, $p = 0,005$). Die Kovariaten *Geschlecht* ($df = 1$; $F = 0,55$; $p = 0,458$) und *Alter* ($df = 1$; $F = 3,81$; $p = 0,053$) hatten im gerechneten Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Glutamat-Werte; beim Alter ließ sich jedoch ein Trend ausmachen. Zur Veranschaulichung sind die Glutamatkonzentrationen beider Studiengruppen in Abbildung 3 in einem Boxplot-Diagramm dargestellt.

Abbildung 3



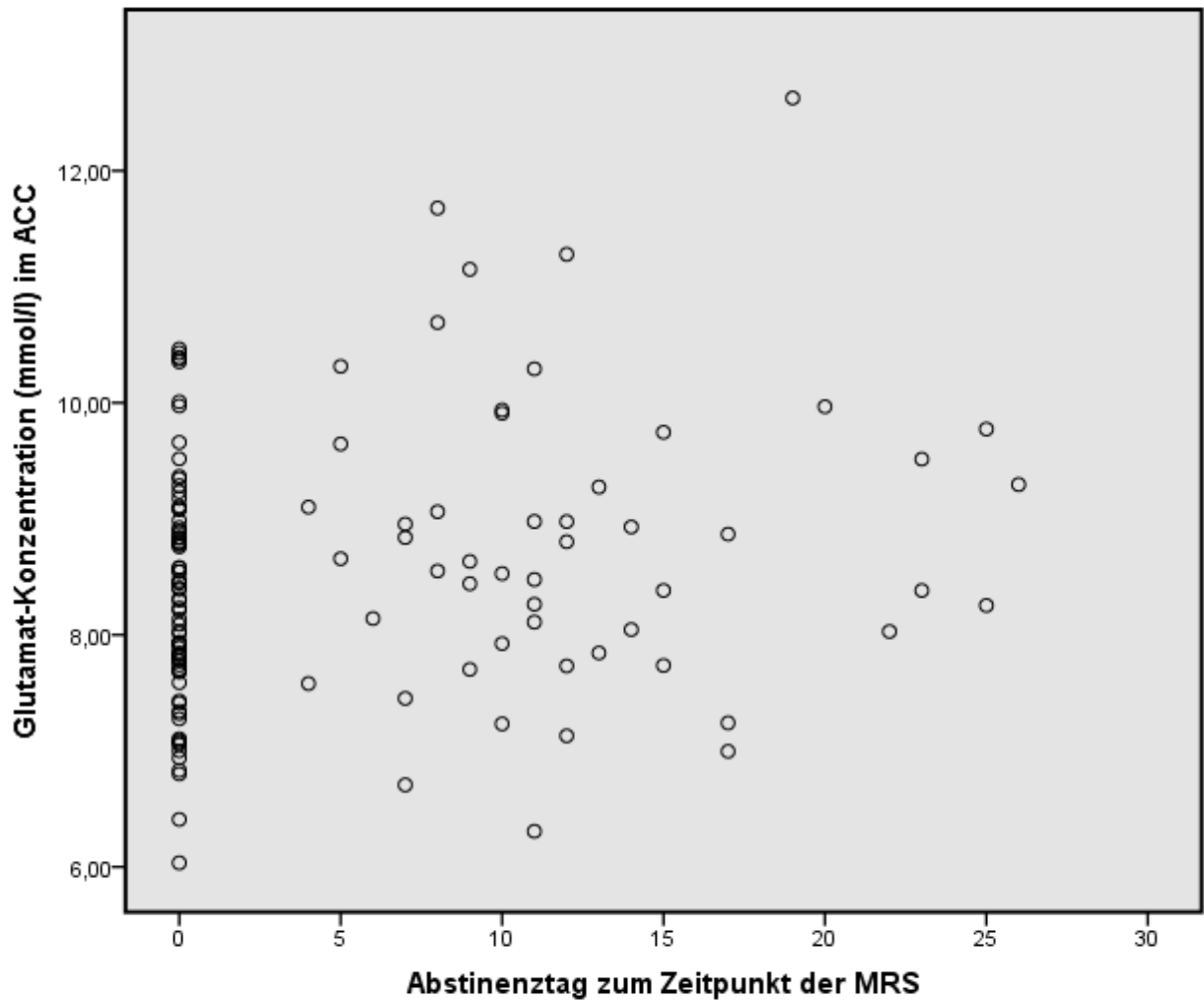
Abhängigkeit der Glutamat-Konzentrationen (mmol/l) im Voxel des anterioren zingulären Kortex von der Diagnose ($df = 1$; $F = 8,295$; $p = 0,005$).

III.2 Korrelation mit klinischen Parametern

III.2.1 Abstinenztag

Bei der Korrelation der Glutamat-Konzentration der Patienten mit dem Abstinenzzeitpunkt am Messtag (Abstinenztag, AT) konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden ($r = 0,049$; $p = 0,728$). Um die Verteilung der Glutamat-Werte in Abhängigkeit zum Abstinenzzeitpunkt anschaulich darzustellen, wurden sie in Abbildung 4 in einem Streudiagramm aufgetragen. Die Punktwolke des Streudiagramms unterstützt jedoch das ermittelte Ergebnis und liefert keinen Hinweis für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration im ACC und dem Abstinenzzeitpunkt.

Abbildung 4



Zusammenhang zwischen den Glutamat-Konzentrationen (mmol/l) im Voxel des anterioren zingulären Kortex und dem Abstinenzzeitpunkt am Messtag ($r = 0,049$; $p = 0,728$). Gesunde Kontrollprobanden: Abstinenztag = 0

III.2.2 Anzahl der Abstinenzversuche

Bei der Betrachtung aller Patienten, von denen ein Wert über die Anzahl der bisherigen Abstinenzversuche vorlag ($N = 49$), ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration und der Anzahl der Abstinenzversuche ($r = -0,098$; $p = 0,504$).

III.2.3 Entzugsschwere

Bei der Betrachtung aller Patienten, von denen ein Wert über die maximale Entzugsschwere im gesamten Entzug (maximaler CIWA-Score) vorlag (N = 40), ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration und der Entzugsschwere ($r = -0,117$; $p = 0,472$).

III.2.4 Lebenszeit-Alkoholkonsum

Da die im bisherigen Leben konsumierte Alkoholmenge signifikant mit dem Alter korrelierte ($r = 0,323$; $p = 0,040$), wurde die Variable *Alter* als Kovariate in die Analyse mit einbezogen. Bei der Betrachtung aller Patienten, von denen eine LDH vorlag (N = 38), ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration und der bisher konsumierten Alkoholmenge ($r = -0,150$; $p = 0,354$).

III.2.5 Packungsjahre

Eine univariate Varianzanalyse (abhängige Variable = Packungsjahre, Einflussfaktor = Diagnose, Kovariaten = Alter und Geschlecht) ergab, dass die Anzahl der Packungsjahre signifikant von der Diagnose ($df = 1$; $F = 12,686$; $p = 0,001$) und dem Alter beeinflusst wird ($df = 1$; $F = 19,134$; $p = 0,000$). Um einen möglichen Einfluss der Packungsjahre auf den Glutamat-Wert zu detektieren, wurde in der Patientengruppe eine partielle Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration und der Anzahl der Packungsjahre mit der Kontrollvariablen *Alter* durchgeführt. Allerdings wurde kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen ($r = 0,044$; $p = 0,757$).

IV Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es alkoholabhängige Patienten hinsichtlich ihrer Glutamat-Konzentration im ACC mit gesunden Kontrollen zu vergleichen sowie mögliche Veränderungen der Glutamat-Level der beschriebenen Region im zeitlichen Rahmen des Alkoholentzugs und deren Abhängigkeit von klinischen Parametern zu detektieren und zu untersuchen.

Im Zentrum dieses Interesses standen folgende Hypothesen:

1. Alkoholabhängige Patienten zeigen nach dem Alkoholentzug erhöhte Glutamat-Konzentrationen im ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
2. Die Glutamat-Konzentration im ACC der Patienten ist abhängig vom Abstinenzzeitpunkt.

IV.1 Diskussion der Ergebnisse

IV.1.1 Glutamat-Konzentrationen im Gruppenvergleich

Da die berechnete univariate Varianzanalyse einen signifikanten Einfluss der Diagnose auf die Glutamat-Konzentration im ACC zeigte, konnte Hypothese 1 bestätigt werden. Somit konnten signifikant erhöhte Glutamat-Konzentrationen bei alkoholabhängigen Patienten im akuten Alkoholentzug bzw. der frühen Abstinenz nachgewiesen werden, was die Ergebnisse von Hermann et al., 2011 unterstützt.

In der Studie von Hermann fand eine zweite Spektroskopie am 14. AT der Patienten statt. Da dieser Zeitpunkt näher an dem durchschnittlichen AT von 12,2 bei der von uns vorgenommenen Messung liegt, lassen sich unsere Ergebnisse eher mit denen von Hermanns zweitem Messzeitpunkt vergleichen.

Ein Bestandteil des glutamatergen Systems, der laut tierexperimenteller Untersuchungen wesentlich durch Alkohol beeinflusst wird, ist der NMDA-R. Sollten sich die an Alkoholabhängigkeits-induzierten Ratten bzw. Gehirnzellen von Ratten gewonnenen Erkenntnisse - einer Steigerung der Anzahl und Sensitivität von NMDA-R bei chronischem Alkoholkonsum (Davidson et al., 1993; Trevisan et al., 1994) und der NMDA-R vermittelten Glutamat-Freisetzung (Rossetti et al., 1999) - auf den Menschen übertragen lassen, ließe sich vermuten, dass die von uns gemessene Glutamat-Erhöpfung möglicherweise durch die neuroadaptiven Veränderungen von NMDA-R-Vorkommen und -Funktion im Verlauf der Alkoholabhängigkeit verursacht wurden.

Allerdings ist eine Verknüpfung der Veränderungen vom NMDA-R und Glutamat bei Patienten schwer umzusetzen. Weil eine Untersuchung der NMDA-R mittels $^1\text{H-MRS}$ nicht möglich ist und nur *post-mortem* vorgenommen werden kann, ist keine direkte Korrelation zwischen den beiden Faktoren bei gleicher Abstinenzdauer und demselben Patientenpool möglich. Weiterhin ist bisher noch unklar ob es bei alkoholabhängigen Patienten auch im Entzug zu einer Veränderung der NMDA-R kommt, da die beiden *post-mortem* Studien, welche NMDA-R in Gehirnen alkoholabhängiger Patienten untersuchten, keine genauen Angaben über den Abstinenzzustand der Patienten bei ihrem Ableben gaben (Michaelis et al., 1990; Freund und Anderson, 1999).

IV.1.2 Glutamat-Konzentration und Abstinenzzeit

Der Vergleich der Glutamat-Level beider Messzeitpunkte der Patienten von Hermann und Kollegen (2011) zeigte einen signifikanten Glutamat-Abfall zwischen dem ersten und dem 14. AT ($p < 0,05$), was u.a. zu der zweiten Hypothese der vorliegenden Untersuchung führte.

Da bei unserer Untersuchung jeweils nur eine Spektroskopie pro Patient vorgenommen wurde, war eine direkte Entwicklung der Glutamat-Konzentrationen mit der Zeit, wie sie von Hermann und Kollegen beurteilt wurde, nicht möglich. Auch variierte die Abstinenzdauer der von uns gemessenen Patienten zwischen dem 4. und 26. AT am $^1\text{H-MRS}$ -Messtag, sodass eine Abhängigkeit der Glutamat-Level vom AT durch eine Korrelation beider Parameter untersucht wurde. Das Ergebnis erwies sich als nicht signifikant, daher konnte bei unserer Untersuchung die zweite Hypothese nicht bestätigt werden.

Unser Ergebnis reiht sich so in die bisher gewonnenen widersprüchlichen Erkenntnisse zur Abhängigkeit der Glutamat-Konzentration vom Abstinenzzeitpunkt alkoholabhängiger Patienten ein. Ein Abfall der Glutamat-Werte mit zunehmender Abstinenzzeit konnte neben Hermann und Kollegen bisher nur die Arbeitsgruppe von Thoma (2011) nachweisen. Diese fand signifikant niedrigere Glutamat-Konzentrationen bei Patienten, die bereits über ein Jahr abstinent waren, im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, was vermuten lässt, dass das Glutamat-Level im Entzug möglicherweise unter den Basiswert abfällt. Allerdings wurde nur eine geringe Anzahl von Probanden (7 Patienten und 23 Kontrollen) untersucht und bei den Patienten lagen teilweise weitere Substanzabhängigkeiten (z.B. Cannabis und Opiode) vor, welche einen störenden Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben könnten (Thoma et al.,

2011). Einen Trend in die andere Richtung zeigten Umhau et al. mit ihren Ergebnissen: Die von ihnen gemessenen 18 alkoholabhängigen Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden, wiesen einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg der Glutamat-Konzentrationen im ACC in den 21 Tagen zwischen der ersten und der zweiten Spektroskopie auf (Umhau et al., 2010). Mason und Kollegen konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen der Abstinenzlänge (eine vs. vier Wochen) und dem Glx-Level im okzipitalen Kortex ihrer Patienten feststellen (Mason et al., 2006).

Vor dem Hintergrund der berichteten konträren Resultate dieser drei Studien (unsere Untersuchung: kein Zusammenhang, Hermann et al.: Glutamat-Abfall, Umhau et al.: Glutamat-Anstieg), die den Zusammenhang zwischen Glutamat-Konzentrationen im ACC und dem Abstinenzzeitpunkt untersuchten, ist es nötig weitere (Replikations-)Untersuchungen mit gleichem Studiendesign auf diesem Gebiet durchzuführen. Dabei wäre es sinnvoll, so wie auch von den Arbeitsgruppen von Hermann und Umhau durchgeführt, dieselben Patienten mehrmals zu messen, um den Einfluss individueller Unterschiede der Glutamat-Konzentrationen der Patienten ausschließen zu können. Interessant wäre es auch, wie bei der Untersuchung von Thoma et al., 2010, eine Messung der Patienten nach einjähriger Abstinenz durchzuführen, damit das von ihnen gewonnene Ergebnis (signifikant niedrigere Glutamat-Level als bei Kontrollprobanden) reproduziert oder widerlegt werden kann.

IV.1.3 Glutamat-Konzentration und Anzahl der Abstinenzversuche

Da wiederholte Entzüge die Schwere und Länge von Entzugskrämpfen verstärken (Becker und Hale, 1993), sowie die negativen Effekte des Alkoholentzugs mit jedem Abstinenzversuch zunehmen (Koob, 2003) und angenommen wird, dass eine Überfunktion der glutamatergen Neurotransmission zum Alkohol-Entzugssyndrom und Entzugs korrelierter Neurotoxizität beiträgt (Hoffman et al., 1990), wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration im ACC der Patienten und der Anzahl bisheriger Abstinenzversuche besteht. Wir sind die erste Arbeitsgruppe, die diese Untersuchung am Menschen vornahm, jedoch ließ sich unsere Hypothese nicht bestätigen.

Da die Ergebnisse der zwei Studien, welche die Glutamat-Level in den Hippokampi von Ratten in wiederholten Abstinenzzyklen mit einem Mikrodialyseverfahren begutachteten, widersprüchlich waren (Dahchour und De Witte, 1999: signifikant

niedrigere Glutamat-Konzentrationen beim dritten Entzug; Dahchour und De Witte, 2003: signifikant höhere Glutamat-Konzentrationen im dritten Entzug) und außer uns bisher niemand diese Fragestellung am Patienten prüfte, sind auch hier weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet notwendig. Ideal wäre es durch *Follow-up*-(Folge-) Untersuchungen wiederholte Rückfälle und Entzüge der teilnehmenden Patienten zu detektieren und gegebenenfalls dieselben Patienten in der frühen Abstinenz mehrerer Alkoholentzüge zu messen. Ein solches Studiendesign lässt sich jedoch vermutlich nur schwer umsetzen, da aufgrund der Gefahr einer hohen *Drop-out*-(Herausfall-)Quote eine sehr große Anzahl von Patienten eingeschlossen werden müsste, um Mehrfachmessungen bei einer repräsentativen Patientenpopulation vorzunehmen.

IV.1.4 Glutamat-Konzentration und Entzugsschwere

Einige tierexperimentelle Untersuchungen lassen annehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration und der Entzugsschwere besteht (Gulya et al., 1991; Kril et al., 1997; Bäckström und Hyytiä, 2004). Außerdem vermag es *Acamprosat*, wahrscheinlich unter Beeinflussung des glutamatergen Systems, die neurotoxischen Effekte des Alkoholentzugs, sowie die subjektiv empfundene Entzugsschwere zu reduzieren (Harris et al., 2002; für eine Übersicht Mason, 2001; Gass und Foster Olive, 2008). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Entzugsschwere mit der glutamatergen Neurotransmission in Zusammenhang steht.

Allerdings konnte diese Hypothese durch unsere Untersuchung nicht bestätigt werden, da keine Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration und der maximalen Schwere der Entzugssymptomatik nachzuweisen war. Anzumerken ist jedoch, dass der mit dem Glutamat-Level korrelierte CIWA-A-Wert nicht bei allen Patienten am Messtag erhoben wurde, sondern es sich um den maximalen CIWA-A-Wert handelt, der im gesamten Alkoholentzug erhoben wurde. Daher ist es möglich, dass der Zustand des glutamatergen Systems am Tag der stärksten Entzugssymptomatik der Patienten von dem am Tag der MRS abweicht und dadurch ein möglicher Zusammenhang verdeckt wurde. Ratsamer wäre es also in zukünftigen Untersuchungen das CIWA-A unmittelbar vor der Spektroskopie durchzuführen.

Auch in den Studien von Umhau und Hermann wurde nach einem möglichen Zusammenhang zwischen den initialen und/oder maximalen *revised Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol* (CIWA-Ar)-Werten und der Glutamat-Konzentration

der Patienten gesucht, jedoch kamen auch sie zu keinem signifikanten Ergebnis (Umhau et al., 2010; Hermann et al., 2011).

Obwohl es zu den am weitesten verbreitetsten Alkoholentzugs-Skalen ihrer Art gehört, kann das CIWA-A nur eine grobe Einschätzung der Entzugsschwere liefern. Die im CIWA-A erfassten Symptome sind teilweise stark vom subjektiven Empfinden und der Kommunikationsbereitschaft des Patienten, sowie von der subjektiven Einschätzung und Erfahrung des Untersuchers abhängig, was sich möglicherweise auch auf unsere Ergebnisse ausgewirkt haben könnte. Leider sind bisher keine Assessments bekannt, die es erlauben die Schwere der Entzugssymptomatik auf eine objektivere Art einzuschätzen.

IV.1.5 Glutamat-Konzentration und Lebenszeit-Alkoholkonsum

Die tierexperimentelle Untersuchung von Moghaddam und Bolinao (1994) zeigte eine Abhängigkeit der Glutamat-Konzentration von der akut exponierten Alkoholmenge. Da es bei höheren Ethanol-Dosen zu einer Erniedrigung der Glutamat-Level kam, kann man den Schluss ziehen, dass für eine Normalisierung des glutamatergen Systems bei chronischem Konsum von großen Mengen Alkohol stärkere Anpassungen des Gehirnmotabolismus stattfinden müssen als bei geringeren Dosen, was wiederum im Alkoholentzug in einem stärkeren Glutamat-Überschuss resultieren dürfte.

Aufgrund dieser Überlegung sollte in der von uns vorgenommenen Untersuchung überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Glutamat-Werten und dem Lebenszeit-Alkoholkonsum der Patienten besteht, jedoch ließ sich kein Zusammenhang nachweisen. Obwohl das verwendete strukturierte Interview (LDH) theoretisch eine genaue Erfassung der im bisherigen Leben konsumierten alkoholischen Getränke ermöglicht, ist die Umsetzung in der Praxis nicht immer fehlerfrei möglich. Da die Befragung besonders bei älteren Probanden einen langen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten umfassen kann und laut Einschätzungen der Untersucher teilweise Defizite der Erinnerungsfähigkeit der Probanden an den Alkoholkonsum in einzelnen Lebensabschnitten vorherrschen, wird deutlich, dass der durch die LDH ermittelte Wert nur eine grobe Einschätzung der bisher konsumierten Alkoholmenge ist und stark von Erinnerungsvermögen und Kooperationsbereitschaft des Patienten sowie von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

Da in der ¹H-MRS-Studie von Lee und Kollegen eine positive Korrelation zwischen den im ACC gemessenen Glutamat-Werten und der in den letzten vier Wochen vor der Messung konsumierten Alkoholmenge festgestellt werden konnte (Lee et al., 2007), kann man annehmen, dass die Glutamat-Konzentration im Alkoholentzug, wenn nicht vom Lebenszeit-Alkoholkonsum, von der jüngst konsumierten Alkoholmenge abhängig ist. Die in den letzten vier Wochen vor dem Entzug konsumierte Menge an Alkohol, lässt sich aufgrund des kürzeren Zeitraums vermutlich um einiges genauer erheben, als die gesamte LDH. Daher wäre es erstrebenswert in zukünftigen Untersuchungen die von Lee et al. gewonnenen Ergebnisse mit einer ähnlichen Methodik zur Erhebung des jüngsten Alkoholkonsums zu unterstreichen.

IV.1.6 Glutamat-Konzentration und der Einfluss von Nikotin

Angesichts widersprüchlicher Ergebnisse aus früheren Studien (Gallinat und Schubert, 2007; Mason et al., 2006; Thoma et al., 2011; Umhau et al., 2010) lässt sich ein Einfluss vom Rauchverhalten auf den Glutamat-Metabolismus im Gehirn grundsätzlich nicht ausschließen. Da sich die beiden Studiengruppen unserer Untersuchung signifikant in ihrem Raucherstatus unterschieden und eine univariate Varianzanalyse ergab, dass die Anzahl der Packungsjahre unserer Studienteilnehmer signifikant von deren Diagnose und Alter beeinflusst wurde, waren weitere Berechnungen nötig, um einen Einfluss von Nikotin auf die gemessenen Glutamat-Level auszuschließen. Bei einer partiellen Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration und der Anzahl der Packungsjahre mit der Kontrollvariable Alter wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Somit lässt sich ausschließen, dass die erhöhten Glutamat-Werte der von uns untersuchten alkoholabhängigen Patienten von deren Rauchverhalten verursacht wurden. Dieses Ergebnis steht mit denen der Arbeitsgruppen von Thoma und Umhau im Einklang, die ebenfalls keine Korrelation zwischen der gemessenen Glutamat-Konzentrationen im medialen frontalen Kortex bzw. des ermittelten Glu/Cr-Quotienten im ACC und dem täglichen Zigarettenkonsum bzw. dem Raucherstatus der Patienten finden konnten (Thoma et al., 2011; Umhau et al., 2010).

IV.2 Mögliche Einflussfaktoren und Einschränkungen der Untersuchung

Durch ein relativ breites Spektrum an Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt II.1.1) sollte der Einfluss von Störfaktoren auf die Glutamat-Konzentration der Probanden möglichst gering gehalten werden. Studienteilnehmer, bei denen sich herausstellte, dass sie trotz

vorangegangenem Screening und Aufklärung eines der Ausschlusskriterien erfüllten (z.B. einen positives Drogenscreening), wurden nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Die Teilnehmer der beiden Studiengruppen unterschieden sich signifikant im Alter, der Geschlechterverteilung, ihrer Händigkeit und ihrem Raucherstatus. In der Literatur wurde mehrfach eine Abhängigkeit der in gesunden Gehirnen mittels MRS gemessenen Glutamat-Konzentrationen vom Alter beschrieben. Kaiser und Kollegen fanden hoch signifikant geringe Glutamat-Werte bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden unabhängig von der Gehirnregion und Variationen von grauer und weißer Substanz (Kaiser et al., 2005). Auch die Arbeitsgruppen von Sailasuta und Chang stellten einen altersabhängigen Glutamat-Abfall in den Basalganglien, der frontalen weißen Substanz und der parietalen grauen Substanz fest (Sailasuta et al., 2008; Chang et al., 2009). Bei der Einbeziehung des Geschlechts der Probanden in die Berechnungen zeigte sich bei den Untersuchungen von Chang und Kollegen, dass nur die männlichen -nicht jedoch die weiblichen- Studienteilnehmer einen altersabhängigen Abfall der Glutamat-Konzentrationen in den Basalganglien aufwiesen. Der Geschlechtsunterschied war jedoch nur in dieser Hirnregion signifikant (Chang et al., 2009). Auch bei den Untersuchungen von Sailasuta und Kollegen wurde ein signifikanter Glutamat-Abfall mit dem Alter nur in den Basalganglien und der parietalen grauen Substanz der Männer festgestellt (Sailatuta et al., 2008). In der Studie von Kaiser und Kollegen gab es keine signifikanten durch das Geschlecht beeinflussten Unterschiede in der Glutamat-Konzentration ($p < 0,1$) (Kaiser et al., 2005).

Diese Ergebnisse sprechen für einen möglichen Alters- und Geschlechtseffekt auf das Glutamat. Daher wurden bei der Prüfung des Einflusses der Diagnose auf die Glutamat-Konzentration im ACC die Variablen Alter und Geschlecht als Kovariaten in die Berechnung miteinbezogen, um sie als Störfaktoren trotz nicht gepaarter Studienteilnehmer ausschließen zu können. Die Ergebnisse zeigten, dass weder Alter noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Glutamat-Werte unserer Studienteilnehmer hatten.

Ein weiterer Faktor, der als Ursache für die abweichenden Glutamat-Level von Patienten und Kontrollprobanden in Frage kommen könnte, ist ein Unterschied des Gehirnvolumens bzw. der Menge an grauer Substanz (GS) in der Messregion der beiden Gruppen. Im Rahmen bildgebender Studien wurde vielfach von einer Reduktion

des Volumens in verschiedenen Gehirnregionen alkoholabhängiger Patienten, darunter auch des ACC, berichtet (Seitz et al., 1999; Durazzo et al., 2011). Fraglich wäre, ob ein Verlust an GS durch Neuronenuntergang eine Reduktion der Glutamat-Konzentrationen zu Folge hätte, oder ob der Neuronenverlust kompensatorisch zu einer vermehrten Speicherung von Glutamat in den noch vorhandenen Neuronen führt. Da in den Studien von Thoma und Hermann kein Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration und dem Volumen an GS bzw. dem Quotienten $GS/(GS+WS)$ ($WS =$ weiße Substanz) im *Voxel* nachgewiesen werden konnte, wurde dieser Faktor von uns als Ursache für die Veränderung der Glutamat-Level ausgeschlossen und nicht weiter überprüft (Thoma et al., 2011; Hermann et al., 2011).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten durchschnittlich 12,2 Tage nach dem Konsum des letzten alkoholischen Getränks gemessen. Wünschenswert wäre es gewesen die Messung zu einem früheren Zeitpunkt im akuten Entzug bzw. beim Vorliegen akuter Entzugssymptome vorzunehmen. Allerdings erhielt ein Großteil der Patienten in den ersten Tagen des Alkoholentzugs ZNS-gängige Entzugsmedikation. Daher war es schwer umsetzbar die magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen an einem früheren AT durchzuführen, wenn man ein positives Drogenscreening bzw. den Medikamenteneinfluss als möglichen Störfaktor auf das Ergebnis ausschließen wollte. Ohne die Gabe von Medikamenten bei schwerer Entzugssymptomatik wäre die Teilnahme an einer 80-minütigen MR-Tomographie und –Spektroskopie für die Patienten aus ethischen und praktischen Gründen kaum zumutbar und die MRS-Daten wegen hohem Vorkommen von Bewegungsartefakten wahrscheinlich nur schwer auswertbar gewesen. Hermann und Kollegen lösten dieses Problem, indem sie die erste der beiden durchgeführten Spektroskopien bereits am letzten Trinktag bzw. am ersten AT bei Beginn der Entzugssymptome aber vor der Gabe von Entzugsmedikation durchführten (Hermann et al., 2011). Allerdings hatte die Wahl dieses Messzeitpunktes zur Folge, dass die Patienten während der ersten Messung noch immer alkoholintoxikiert waren. Daher lässt sich natürlich nicht ausschließen, dass die am ersten Messtag detektierten signifikant erhöhten Glutamat-Level der Patienten auf das noch vorhandene Ethanol zurückzuführen sind. Dafür spricht auch die von Hermann et al. detektierte positive Korrelation zwischen der Glutamat-Konzentration der ersten Messung und dem Atemalkoholgehalt der Patienten. Jedoch zeigten die von der

Arbeitsgruppe ebenfalls durchgeführten magnetresonanzspektroskopischen Untersuchungen an Ratten keinen Unterschied zwischen der Glutamat-Konzentration der alkoholintoxikierten Versuchstiere und der der Kontrolltiere. Sollten diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sein, ist die Präsenz von Ethanol am ersten Messtag nicht als Einschränkung für die Interpretation der Ergebnisse von Hermann et al. anzusehen, allerdings würden weitere magnetresonanzspektroskopische Messungen an Patienten während der Alkoholintoxikation und vergleichend im Entzug jegliche Zweifel ausräumen und sicheren Aufschluss gewähren.

Da die ^1H -MRS als einzige nicht-invasive Methode gezielt in einer gewünschten Hirnregion auch kurzfristige Metabolitenkonzentrationsänderungen *in-vivo* erfassen kann, wurde sie für unsere Zwecke als geeignetste Methode befunden, um die Veränderungen des Glutamat-Haushalts in der frühen Abstinenz bei Alkoholabhängigen zu detektieren. Allerdings muss beachtet werden, dass bei der Messung des Glutamats mit Hilfe der ^1H -MRS nicht zwischen den verschiedenen intrazellulären (neuronal/glial oder vesikulär/zytosolisch) und den extrazellulären Glutamat-Pools unterschieden werden kann (Hermann et al., 2011; Thoma et al., 2011). Weil das Verhältnis von intrazellulärem Glutamat zu extrazellulärem Glutamat 10:1 beträgt und die extrazelluläre Glutamatkonzentration (im synaptischen Spalt) nur sehr gering ist (0,1-1mM), liegt es nahe, dass sich der Großteil des detektierten Glutamats in Neuronen oder Astrozyten befindet (Sailasuta et al., 2008). Das heißt, dass mittels ^1H -MRS also eher Aussagen zum Glutamat-Gehalt der Zellen, als zum akut in den Extrazellularraum freigesetzten Glutamat getroffen werden können. Hinzu kommt, dass die Glutamat-Konzentration in den synaptischen Vesikeln die des Zytosols der Synapse um ein 20-faches übersteigt, was bedeutet, dass die von uns detektierten Veränderungen der Glutamat-Level eventuell eine vermehrte Auffüllung der Glutamat-Speicher der Synapse widerspiegelt (Hermann et al., 2011). Diese Annahme könnte erklären, warum bei unserer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration und der Entzugsschwere gefunden werden konnte, da bei der mit Alkoholentzugssymptomen assoziierten Exzitotoxizität von einer erhöhten extrazellulären Konzentration von exzitatorischen Neurotransmittern, also unter anderem der erhöhten Freisetzung von Glutamat ausgegangen wird (Heinz et al., 2009).

IV.3 Bedeutung der Erkenntnisse für Therapie

Angesichts der vorgestellten prägnanten Veränderungen im Glutamat-Haushalt chronisch alkoholabhängiger Patienten, wird *Acamprosate*, ein Homotaurin-Derivat, in der medikamentösen Therapie eingesetzt. Es übt seine Wirkung vermutlich über die Wiedereinstellung der normalen Glutamat-Funktion aus (Mason, 2001). De Witte zeigte 2004, dass *Acamprosate* fähig ist die glutamaterge Neurotransmission im Rattengehirn zu beeinflussen und die Konzentrationserhöhung von Glutamat im Entzug zu hemmen (De Witte, 2004).

Auch im ACC alkoholabhängiger Patienten konnte in der ¹H-MRS-Studie von Umhau und Kollegen ein signifikanter Abfall des Glu/Cr-Quotienten zwischen dem fünften und 16. Tag nach Behandlungsbeginn mit *Acamprosate* nachgewiesen werden. In der Placebo-Gruppe gab es hingegen einen Trend zum Anstieg des Glu/Cr-Quotienten (Umhau et al., 2010). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass auch die erhöhten Glutamat-Konzentrationen im ACC unserer Patienten durch eine Behandlung mit *Acamprosate* in Richtung der Kontrollwerte reguliert werden könnten. Leider wird von Umhau et al. keine Aussage über die möglichen Konsequenzen oder Vorteile der Glutamat-Reduktion durch *Acamprosate*, welche sich in klinischen Parametern spiegeln könnten, getroffen.

Obwohl in zahlreichen klinischen Studien belegt wurde, dass *Acamprosate* die konsumierte Alkoholmenge und die subjektiv empfundene Entzugsschwere reduziert sowie zu einer Steigerung der Therapieabschlüsse und Abstinenztage führt (für eine Übersicht siehe Mason, 2001; Gass und Foster Olive, 2008), gibt es bisher keine Untersuchungen, die die klinischen Konsequenzen einer medikamentösen Behandlung mit *Acamprosate* mit den neurobiologischen Wirkungen des Medikaments verknüpft. Erstrebenswert wäre es in zukünftigen Untersuchungen diesen Zusammenhang am Menschen zu untersuchen, um die medikamentöse Beeinflussung des glutamatergen Systems alkoholabhängiger Patienten zu optimieren. Allerdings ist zu sagen, dass es durchaus denkbar wäre, dass eine direkte Korrelation zwischen mittels ¹H-MRS detektierter Glutamat-Konzentration und den möglicherweise daraus resultierenden (positiven) Effekten auf den Therapieverlauf nicht zu finden ist, da das Medikament seine Wirkung mit einem noch nicht sicher identifizierten Mechanismus vermutlich über die NMDA-R-Funktion ausübt (für eine Übersicht siehe Gass und Foster Olive, 2008), welche mit Hilfe der ¹H-MRS bis dato nicht direkt messbar ist. Aus diesem Grund sollte

zunächst in (präklinischen) Studien der tatsächliche Wirkmechanismus aufgeklärt werden.

IV.4 Fazit und Ausblick

Da die unterschiedlichen Glutamat-Konzentrationen der beiden Studiengruppen signifikant durch die Diagnose beeinflusst wurden, jedoch weder die Anzahl der AT, der Abstinenzversuche, die bisher konsumierte Alkoholmenge noch die Entzugsschwere mit dem Glutamat-Level der Patienten korrelierte und auch ein störender Effekt der Faktoren Alter, Geschlecht und Rauchverhalten ausgeschlossen werden konnte, bleibt eine Ursache bzw. Konsequenz der Erhöhung des Glutamats der Patienten ungeklärt.

Bei der glutamatergen Neurotransmission spielen neben der Verfügbarkeit und der Freisetzung von Glutamat aus der Präsynapse die Vorgänge an der Postsynapse (moduliert durch das Vorkommen und die Funktion der Glutamat-Rezeptoren) eine wichtige Rolle. Dabei wird vor allem dem NMDA-R eine besondere Wichtigkeit zugeschrieben (siehe Abschnitte I.2.3-5). Da diese Komponente des glutamatergen Systems durch unsere Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnte, ist es nicht verwunderlich warum neben dem signifikanten Einfluss der Diagnose Alkoholabhängigkeit keine weiteren Zusammenhänge zwischen der Glutamat-Konzentration und anderen klinischen Parametern gefunden werden konnte. Leider dürfte die Umsetzung eines Studiendesigns unter Berücksichtigung von sowohl Glutamat-Konzentration als auch NMDA-R-Vorkommen und –Funktion derzeit noch Schwierigkeiten bereiten.

Hinzu kommt, dass der ACC, welcher ein wichtiger Bestandteil des neurologischen Netzwerkes für Motivation und zielgerichtetes Verhalten ist (Schweimer, 2006; Kalivas und Volkow, 2005), durch zahlreiche Afferenzen und Efferenzen (u.a. GABAerg und dopaminerg vermittelt) mit den anderen Bestandteilen dieses komplexen Netzwerkes verbunden ist (Schweimer, 2006; Kalivas und Nakamura, 1999). Es ist daher anzunehmen, dass die molekularen Effekte der von uns gemessenen Glutamat-Erhöhung sich nicht nur auf eine Gehirnregion und den Glutamat-Haushalt beschränken, sondern die Ethanolwirkung auf das glutamaterge System durchaus weitere Neurotransmittersysteme beeinflusst und es so zu komplexeren Veränderungen im Gehirnhaushalt kommt (Woodward und Gonzales, 1990; Woodward, 1994), die in unserer Untersuchung nicht miterfasst wurden.

Nichtsdestotrotz ist abschließend zu sagen, dass die von uns durchgeführte Untersuchung dazu beiträgt fundierte Aussagen über das glutamaterge System bei Patienten im Alkoholentzug bzw. der frühen Abstinenz zu treffen, da sie an der bisher größten Patientenpopulation eine Erhöhung der Glutamat-Konzentration nachweisen konnte, und somit Ergebnisse aus tierexperimentellen und humanen Vorstudien wie z.B. Hermann et al. (2011) bestätigt. Wünschenswert wäre es jedoch durch weitere ¹H-MRS-Studien die in Hermanns (Hermann et al., 2011) und unserer Studie beobachteten Befunde bei einer ähnlich großen Anzahl von Patienten und unter dem Ausschluss möglicher Störfaktoren, wie die Einnahme ZNS-gängiger Medikamente oder komorbiden Substanzabhängigkeiten, zu reproduzieren. Dabei wäre es sinnvoll einen Patientenpool zu verschiedenen Abstinenzzeitpunkten, und eventuell schon alkoholisiert zu messen, um Klarheit in die bisher widersprüchlichen Erkenntnisse zur Veränderung des Glutamat-Levels im Verlauf des Alkoholentzugs und der Abstinenz zu bringen. Interessant wäre es außerdem in zukünftigen Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration und der Stärke des *Cravings* nach Alkohol oder der Rückfallrate alkoholabhängiger Patienten zu überprüfen, da eine Behandlung mit dem Entzugsmedikament *Acamprosate*, welches erwiesenermaßen die Glutamat-Konzentration im ACC entzügiger alkoholabhängiger Patienten senkt (Umhau et al., 2010), die konsumierte Alkoholmenge und die subjektiv empfundene Entzugsschwere reduziert, sowie zu einer Steigerung der Therapieabschlüsse und Abstinenztage führt (für eine Übersicht siehe Mason, 2001; Gass und Foster Olive, 2008).

V Zusammenfassung

Um das Krankheitsbild der Alkoholabhängigkeit besser zu verstehen und behandeln zu können, richtet sich die Aufmerksamkeit der Psychiatricforschung seit einigen Jahren auf den Neurotransmitter Glutamat. Durch zahlreiche Tierversuche wurde belegt, dass Ethanol in verschiedenen Bereichen des glutamatergen Systems wirkt. Insbesondere beeinträchtigt es die Funktion der NMDA-R, deren Metabolismus in Folge chronischen Alkoholkonsums adaptiert. Durch Wegfall der Ethanol-induzierten Hemmung kommt es im Alkoholentzug zu einem Zustand der Übererregbarkeit des Gehirns, der mit einer erhöhten Glutamat-Konzentration einhergeht und als Ursache für ein gesteigertes Krampfisiko und eine entzugskorrelierte Neurotoxizität angesehen wird. Allerdings konnten diese Annahmen durch die wenigen bisher vorliegenden humanen Studien nicht oder nur teilweise bei alkoholabhängigen Patienten bestätigt werden. Lediglich die Mannheimer Arbeitsgruppe von Hermann (2011) wies eine Erhöhung der Glutamat-Level im ACC bei alkoholabhängigen Patienten während des Alkoholentzugs nach.

Ziel dieser Studie war es daher die zahlreichen in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse anhand einer großen Teilnehmerzahl, mit möglichst wenig externen Einflussfaktoren, zu stützen, zu widerlegen und/oder neue Erkenntnisse zu liefern. Dazu wurden die absoluten Glutamat-Konzentrationen im ACC an einem Patientenkollektiv von 52 Personen im Vergleich zu 75 gesunden Kontrollprobanden mit Hilfe der ¹H-MRS untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung im Durchschnitt 12,2 Tage abstinent.

Die vorliegende Arbeit, welche im Rahmen der NGFN-plus Studie (Spanagel et al., 2010) durchgeführt wurde, beschäftigte sich mit zwei zentralen Hypothesen:

1. Alkoholabhängige Patienten zeigen nach dem Alkoholentzug erhöhte Glutamat-Konzentrationen im ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
2. Die Glutamat-Konzentration im ACC der Patienten ist abhängig vom Abstinenzzeitpunkt.

Um der Frage nach möglichen Ursachen bzw. Konsequenzen der erhöhten Glutamat-Level nachzugehen, wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der Glutamat-Konzentration und einigen klinischen Parametern, welche zum Teil bereits in tierexperimentellen und humanen Studien untersucht wurden, überprüft. Dazu zählten

die Anzahl der Abstinenztage, die Anzahl der bisherigen Abstinenzversuche, die Entzugsschwere, der Lebenszeit-Alkoholkonsum und die Packungsjahre des komorbiden Zigarettenkonsums.

Unsere Ergebnisse konnten die erste von uns aufgestellte Hypothese und somit auch die Ergebnisse von Hermann und Kollegen bestätigen: Im ACC der Patientengruppe waren signifikant erhöhte Glutamat-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollen nachweisbar. Allerdings korrelierten weder die Anzahl der Abstinenztage, der Abstinenzversuche, die bisher konsumierte Alkoholmenge noch die Entzugsschwere mit dem Glutamat-Level der Patienten und auch ein störender Effekt der Faktoren Alter, Geschlecht und Rauchverhalten konnte ausgeschlossen werden, was die Ursache und klinischen Folgen der Erhöhung des Glutamats der Patienten ungeklärt lässt.

Obwohl die $^1\text{H-MRS}$ als einzige nicht-invasive Methode gezielt in einer gewünschten Hirnregion auch kurzfristige Metabolitenkonzentrationsänderungen *in-vivo* erfassen kann, weist sie gewisse Einschränkungen auf. So kann z.B. nicht zwischen intra- und extrazellulären Glutamat-Konzentrationen unterschieden und daher auch keine Aussagen zum akut in den Extrazellularraum ausgeschütteten Glutamat getroffen werden, welches bei der im Alkoholentzug vermuteten Exzitotoxizität eine wichtige Rolle spielen dürfte. Hinzu kommt, dass die Vorgänge an der Postsynapse, die hauptsächlich durch die Rezeptor-Funktionen repräsentiert werden, mittels MRS nicht detektiert werden können. Da aber bekannt ist, dass insbesondere die NMDA-Rezeptoren durch chronischen Alkoholkonsum beeinflusst werden, ist anzunehmen, dass einige Effekte auf weitere Bestandteile des glutamatergen Systems durch Ethanol und eventuell damit einhergehende Konsequenzen in unserer Untersuchung übersehen wurden.

Trotz der Methoden-bedingten Limitationen unserer Untersuchung trägt die vorliegende Arbeit dazu bei fundierte Aussagen über das glutamaterge System bei Patienten im Alkoholentzug bzw. der frühen Abstinenz zu treffen, da sie an der bisher größten Patientenpopulation eine Erhöhung der Glutamat-Konzentration nachweisen konnte und damit Ergebnisse aus tierexperimentellen und humanen Vorstudien bestätigt.

Behandlungserfolge mit dem glutamaterg wirksamen Entzugsmedikament *Acamprosat* sprechen dafür, dass dem glutamatergen Neurotransmittersystem eine zentrale Rolle in den neurobiologischen Veränderungen der Alkoholabhängigkeit zugeschrieben werden kann. Zudem verdeutlichen sie, dass großer Bedarf an weiterer Forschung auf diesem Gebiet besteht.

VI Literaturverzeichnis

Agrawal-Kozlowski K (2005) Genetische Aspekte von Alkoholismus und alkoholassozierten Organschäden. In: Singer MV, Teyssen S, Hrsg. Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 2. Auflage. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2005:108-118.

Aliyev NA, Aliyev ZN, Aliguliyev AR (1994) Amino acid neurotransmitters in alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism*; 29(6):643-647.

Bäckström P, Hyytiä P (2004) Ionotropic glutamate receptor antagonists modulate cue-induced reinstatement of ethanol-seeking behavior. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*; 28(4):558–565.

Becker HC, Hale RL (1993) Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: an animal model of alcohol withdrawal "kindling". *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 17(1):94-8.

Behar KL, Rothman DL, Petersen KF, et al. (1999) Preliminary evidence of low cortical GABA levels in localized ¹H-MR spectra of alcohol-dependent and hepatic encephalopathy patients. *American Journal of Psychiatry*; 156:952-954.

Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience. *Brain Research Reviews*; 28:309–369.

Bleich S, Sperling W, Wiltfang J, et al. (2003) Exzitatorische Neurotransmission bei chronischem Alkoholismus. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*; 71(1):36-44.

Brown LM, Leslie SW, Gonzales RA (1991) The effects of chronic ethanol exposure on N-methyl-D-aspartate-stimulated overflow of [³H]catecholamines from rat brain. *Brain Research*; 547:289-294.

Carboni S, Isola R, Gessa GL, et al. (1993) Ethanol prevents the glutamate release induced by N-methyl-D-aspartate in the rat striatum. *Neuroscience Letters*; 152(1-2):133-136.

Carta M, Mamei M, Valenzuela CF (2004) Alcohol enhances GABAergic transmission to cerebellar granule cells via an increase in golgi cell excitability. *The Journal of Neuroscience*; 24(15):3746 –3751.

Chang L, Jiang CS, Ernst T (2009) Effects of age and sex on brain glutamate and other metabolites. *Magnetic Resonance Imaging*; 27:142–145.

Charlet K, Beck A, Heinz A (2011) The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *current topics in behavioral neurosciences*; Online First™, 29 April 2011.

Cotton NS (1979) The familial incidence of alcoholism: a review. *Journal of Studies on Alcohol*.;40(1):89-116.

Dahchour A, De Witte P (1999) Effect of repeated ethanol withdrawal on glutamate microdialysate in the hippocampus. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 23(10):1698-1703.

Dahchour A, De Witte P (2003) Excitatory and inhibitory amino acid changes during repeated episodes of ethanol withdrawal: an in vivo microdialysis study. *European Journal of Pharmacology*; 459:171-178.

Davidson MD, Wilce P, Shanley BC (1993) Increased sensitivity of the hippocampus in ethanol-dependent rats to toxic effect of N-methyl-D-aspartic acid in vivo. *Brain Research*; 606:5-9.

Davidson M, Shanley B, Wilce P (1995) Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Research*; 674:91-96.

De Witte P (2004) Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol. *Addictive Behaviors*; 29:1325–1339.

DHS (2011) Pressemitteilung: Jahrbuch Sucht 2011. Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren. (Online-Zugriff am 22. April 2012 auf http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/news/1PMSuchtmittelkonsum.pdf)

Diamond I, Gordon AS (1997) Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiological Reviews*; 77(1):1-20.

Dildy JE, Leslie SW (1989) Ethanol inhibits NMDA-induced increases in free intracellular Ca²⁺ in dissociated brain cells. *Brain Research*; 499:383-387.

Doudet D, Hommer D, Higley D, et al. (1995) Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. *American Journal of Psychiatry*; 152(12):1782-1787.

DSM-IV (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision. American Psychiatric Association; (Online-Zugriff am 22. April auf <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=22>)

Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, et al. (2011) Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 35(6):1187–1200.

Fahlke C (2008) Zellerregung und Neurophysiologie. In: Fahlke C, Linke W, Raßler B, et al. Taschenatlas Physiologie. 1. Auflage. München, Deutschland: Elsevier GmbH, Urban und Fischer, 2008:52.

Feuerlein W (1969) Sucht und Süchtigkeit. *Münchener Medizinische Wochenschrift*; 111(50):2593-2600.

Feuerlein W (2005) Individuelle, soziale und epidemiologische

Aspekte des Alkoholismus. In: Singer MV, Teyssen S, Hrsg. Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie. 2. Auflage. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag, 2005:42-54.

Follesa P, Ticku MK (1996) Chronic ethanol-mediated up-regulation of the N-methyl-D-aspartate receptor polypeptide subunits in mouse cortical neurons in culture. *The Journal of Biological Chemistry*; 271(23):13297–13299.

Freund G, Anderson KJ (1999) Glutamate receptors in the cingulate cortex, hippocampus, and cerebellar vermis of alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 23(1):1-6.

Gallinat J, Schubert F (2007) Regional cerebral glutamate concentrations and chronic tobacco consumption. *Pharmacopsychiatry*; 40:64-67.

Gass JT, Foster Olive M (2008) Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochemical Pharmacology*; 75:218-265.

Givens B, McMahon K (1995) Ethanol suppresses the induction of long-term potentiation in vivo. *Brain Research*; 688:27-33.

Goodwin DW (1992) Genetic determinants of alcoholism. In: Mendelson JH, Mello NK: *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*. McGraw-Hill, New York:55-70.

Gulya K, Grant KA, Valverius P, et al. (1991) Brain regional specificity and time-course of changes in the NMDA receptor-ionophore complex during ethanol withdrawal. *Brain Research*; 547:129-134.

Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA (2002) Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 26(12):1779-1793.

Heinz A, Ragan P, Jones DW, et al. (1988) Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *American Journal of Psychiatry*; 155(11):1544–1549.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, et al. (2004) Correlation between dopamine D₂ receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*; 161:1783-1789.

Heinz A, Reimold M, Wrase J, et al. (2005) Correlation of stable elevations in striatal μ -opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. *Archives of General Psychiatry*; 62:57-64.

Heinz A, Beck A, Grüssner SM, et al. (2008) Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addiction Biology*; 14:108-118.

Heinz A, Beck A, Wrase J, et al. (2009) Neurotransmitter systems in alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*; 42(1):95-101.

Hermann D, Weber-Fahr W, Sartorius A, et al. (2011) Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biological Psychiatry*; xx:xxx.

Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, et al. (1990) Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol*; 7:229-231.

Hu X, Follesa P, Ticku MK (1996) Chronic ethanol treatment produces a selective upregulation of the NMDA receptor subunit gene expression in mammalian cultured cortical neurons. *Molecular Brain Research*; 36:211-218.

ICD-10 (2012) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. Version 2012.

(Online-Zugriff am 22. April 2012 auf

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2012/block-f10-f19.htm>)

Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N (2005) Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: ¹H MR spectroscopy study at 4 T. *Neurobiology of Aging*; 26:665–672.

Kalivas PW, Nakamura M (1999) Neural systems for behavioral activation and reward. *Current Opinion in Neurobiology*; 9:223-227.

Kalivas PW, Volkow ND (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*; 162:1403-1413.

Keller E, Cummings JT, von Hungen K (1983) Regional effects of ethanol on glutamate levels, uptake and release in slice and synaptosome preparations from rat brain. *Substance and Alcohol Actions/ Misuse*; 4(6):383-392.

Koob GF (2003) Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 27(2):232–243.

Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, et al. (1997) The cerebal cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*; 79(4):983-998.

Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, et al. (2003) N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacology and Therapeutics*; 99:79-94.

Krystal JH, Staley J, Mason G, et al. (2006) Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism. *Archives of General Psychiatry*; 63:957-968.

Kumar S, Porcu P, Werner DF, et al. (2009) The role of GABA_A receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology*; 205:529-564.

Lajtha A, Sershen H (2010) Nicotine: Alcohol Reward Interactions. *Neurochemical Research*; 35:1248–1258.

Lee E, Jang DP, Kim JJ, et al. (2007) Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *NeuroReport*; 18(14):1511-1514.

Licata SC, Renshaw PF (2010) Neurochemistry of drug action: insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1187:148–171.

Lima-Landmann MTR, Albuquerque EX (1989) Ethanol potentiates and blocks NMDA-activated single-channel currents in rat hippocampal pyramidal cells. *FEBS Letters*; 247(1):61-67.

Lingford-Hughes AR, Acton PD, Gacinovic S, et al. (1998) Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependency in the absence of grey matter atrophy. *The British Journal of Psychiatry*; 173:116-122.

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

Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SJ, et al. (2008) Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biological Psychiatry*; 64:192–202.

Martin D, Tayyeb MI, Swartzwelder HS (1995) Ethanol inhibition of AMPA and kainite receptor-mediated depolarization of hippocampal area CA1. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 19(5):1312-1316.

Mashhoon Y, Janes AC, J. Jensen E, et al. (2011) Anterior cingulate proton spectroscopy glutamate levels differ as a function of smoking cessation outcome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*; 35:1709–1713.

Mason BJ (2001) Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *Journal of Clinical Psychiatry*; 62(20):42-48.

Mason GF, Petrakis IL, De Graaf RA (2006) Cortical gamma-aminobutyric acid levels and the recovery from ethanol dependence: preliminary evidence of modification by cigarette smoking. *Biological Psychiatry*; 59:85–93.

Melendez RI, Hicks MP, Cagle SS, et al. (2005) Ethanol exposure decreases glutamate uptake in the nucleus accumbens. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 29(3):326-333.

Michaelis EK, Mulvaney MJ, Freed WJ (1978) Effects of acute and chronic ethanol intake on synaptosomal glutamate binding activity. *Biochemical Pharmacology*; 17:1665-1691.

Michaelis EK, Freed WJ, Galton N, et al. (1990) Glutamate receptor changes in brain synaptic membranes from human alcoholics. *Neurochemical Research*; 15(11):1055-1063.

Mlynárik V, Gruber S, Moser E (2001) Proton T (1) and T (2) relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. *NMR Biomedicine*; 14(5):325– 331.

Moghaddam B, Bolinao ML (1994) Biphasic effect of ethanol on extracellular accumulation of glutamate in the hippocampus and the nucleus accumbens. *Neuroscience Letters*; 178:99-102.

Nakanishi S (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science in Japan*; 258:597-603.

Nie Z, Yuan X, Madamba SG et al. (1993) Ethanol decreases glutamatergic synaptic transmission in rat nucleus accumbens in vitro: naloxone reversal. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 266(3):1705-1712.

O'Brien CP (2005) Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *American Journal of Psychiatry*; 162:1423–1431.

Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. (2003) A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol dependent patients. *Neuropsychopharmacology*; 28:1546–1552.

Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K (1998) Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology*; 54:581-618.

Pabst A, Kraus L (2008) Alkoholkonsum, alkoholbezogene Störungen und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2006. *Sucht*; 54(1):36-46.

Rammes G, Mahal B, Putzke J, et al. (2001) The anti-craving compound acamprosate acts as a weak NMDA-receptor antagonist, but modulates NMDA-receptor subunit expression similar to memantine and MK-801. *Neuropharmacology*; 40:749–760.

Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (2004) Magnetresonanztomographie (MRT) In: Duale Reihe Radiologie. 4. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag:83-88.

Rossetti ZL, Carboni S (1995) Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *European Journal of Pharmacology*; 283(1-3):177-183.

Rossetti ZL, Carboni S, Fadda F (1999) Glutamate-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors in ethanol withdrawal. *Neuroscience*; 93(3):1135-1140.

Sakimura K, Kutsuwara T, Ito I, et al. (1995) Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor $\epsilon 1$ subunit. *Nature*; 373:151-155.

Sailasuta N, Ernst T, Chang L (2008) Regional variations and the effects of age and gender on glutamate concentrations in the human brain. *Magnetic Resonance Imaging*; 26:667–675.

Schubert F, Seifert F, Elster C, et al. (2002) Serial 1H-MRS in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of interferon- β therapy on absolute metabolite concentrations. *Physics in Biology and Medicine*; 14:213-222.

Schubert F, Gallinat J, Seifert F, et al. (2004) Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *NeuroImage*; 21:1762– 1771.

Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*; 275:1593-1599.

Schweimer J (2006) Die Rolle des Anterioren Cingulären Cortex bei Entscheidungsprozessen und instrumentellen Lernvorgängen. Biologisches Institut der Universität Stuttgart. (Online-Zugriff am 22. April 2012 auf http://elib.uni-stuttgart.de/opus/volltexte/2006/2762/pdf/Diss_pdf.pdf)

Seitz D, Widmann U, Seeger U, et al. (1999) Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in detoxifying alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 23(1):158-163.

Shaw JM, Kolesar GS, Sellers EM, et al. (1981) Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I. Assessment and effectiveness of supportive care. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 1(6):382-387.

Simonyi A, Christian MR, Sun AY, Sun GY (2004) Chronic ethanol-induced subtype- and subregion-specific decrease in the mRNA expression of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampus. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 28(9):1419-1423.

Skinner HA (1979) Lifetime drinking history: administration and scoring guidelines. (Online-Zugriff am 22. April 2012 auf <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index4163EN.html>)

Soyka M, Kűfner H (2008) Alkoholismus – Missbrauch und Abhangigkeit. Entstehung – Folgen – Therapie. 6. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag.

Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS (1992) Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 89:2046-2050.

Spanagel R, Bartsch D, Brors B, et al. (2010) An integrated genome research network for studying the genetics of alcohol addiction. *Addict Biology*; 15(4):369-379.

Spode H (2008) Alkoholismus. In: *Aus Politik und Zeitgeschichte*. Herausgegeben von der Bundeszentrale fűr politische Bildung; 28 (Online-Zugriff am 22. April 2012 auf <http://www.bpb.de/apuz/31110/alkoholismus>)

Staley JK, Gottschalk C, Petrakis IL, et al. (2005) Cortical gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptors in recovery from alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*; 62:877-888.

Tecott LH, Julius D (1993) A new wave of serotonin receptors. *Current Opinion in Neurobiology*; 3(3):310-315.

Thoma R, Mullins P, Ruhl D, et al. (2011) Perturbation of the glutamate–glutamine system in alcohol dependence and remission. *Neuropsychopharmacology*; 36:1359–1365.

Thomas MP, Monaghan DT, Morrisett RA (1998) Evidence for a causative role of N-methyl-D-aspartate receptors in an in vitro model of alcohol withdrawal hyperexcitability. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 287(1):87–97.

Trevisan L, Fitzgerald LW, Brose N, et al. (1994) Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR 1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*; 62:1635-1638.

Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT (1995) The glutamatergic basis of human alcoholism. *American Journal of Psychiatry*; 152:332-340.

Tsai G, Coyle JT (1998) The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annual Review of Medicine*; 49:173-184.

Tunç-Skarka N (2009) Evaluierung der metabolischen T2-Relaxationszeiten und Absolutkonzentrationen bei schizophrenen Patienten und Probanden mit „moderatem“ Alkoholkonsum: Wege zur verbesserten Differenzierung psychiatrischer Erkrankungen.

Umhau JC, Momenan R, Schwand ML, et al. (2010) Effect of acamprostate on magnetic resonance spectroscopy measures of central glutamate in detoxified alcohol-dependent individuals. *Archives of General Psychiatry*; 67(10):1069-107.

Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE, et al. (1998) Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug and Alcohol Dependence*; 53:39–47.

Ward RJ, Lallemand F, De Witte P (2009) Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or 'binge drinking' alcohol abuse. *Alcohol and Alcoholism*; 44(2):128–135.

Weber-Fahr W, Braus DF (2005) Magnetresonanztomographie (MRS) In: Walter H, Hrsg. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer, 2005:114-128.

Weißhaupt D, Kochli VD, Marincek B (2009) Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie. 6. Auflage. Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag.

Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, et al. (2001) Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*; 158:86–95.

Whittington MA, Lambert JDC, Little HJ (1995) Increased NMDA receptor and calcium channel activity underlying ethanol withdrawal hyperexcitability.

Alcohol and Alcoholism; 30(1):105-114.

WHO (2011) Global status report on alcohol and health 2011. World Health Organisation. (Online-Zugriff am 22. April 2012 auf http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index.html)

Williams D, Lewis J, McBride A (2001) A comparison of rating scales for the alcohol-withdrawal syndrome. Alcohol and Alcoholism; 36(2):104-108.

Wirkner K, Eberts C, Poelchen W, et al. (2000) Mechanism of inhibition by ethanol of NMDA and AMPA receptor channel functions in cultured rat cortical neurons. Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology; 362:568–576.

Wise R (1982) Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. Behavioral and Brain Sciences; 5(1):39-87.

Woodward JJ, Gonzales RA (1990) Ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate-stimulated endogenous dopamine release from rat striatal slices: reversal by glycine. Journal of Neurochemistry; 54(2):712-715.

Woodward JJ (1994) A comparison of the effects of ethanol and the competitive glycine antagonist 7-chlorokynurenic acid on N-methyl-D-aspartic acid-induced neurotransmitter release from rat hippocampal slices. Journal of Neurochemistry; 62(3):987-991.

Woodward JJ (2000) Ethanol and NMDA receptor signaling. Critical Reviews in Neurobiology; 14(1):69-89.

Zhu W, Bie B, Pan ZZ (2007) Involvement of non-NMDA glutamate receptors in central amygdala in synaptic actions of ethanol and ethanol-induced reward behavior. Journal of Neuroscience; 27(2):289-298.

VII Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VIII Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lina Dornhof, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Erhöhte Glutamat-Konzentrationen im anterioren zingulären Kortex alkoholabhängiger Patienten in der frühen Abstinenz: Eine magnetresonanzspektroskopische Untersuchung‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

IX Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat danken. Sie gaben mir die Möglichkeit auf dem Gebiet der neurowissenschaftlichen Forschung Fuß zu fassen und waren mir beim Erstellen meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit ein wertvoller Wegweiser. Meinen Fragen standen Sie stets offen gegenüber und berieten mich mit konstruktiven Anregungen und Vorschlägen.

Besonderer Dank gilt meiner Teamleiterin und Kollegin Dipl.-Psych. Katrin Charlet. Neben den zahlreichen anspruchsvollen Aufgaben die du in unserer Arbeitsgruppe innehast (und mit Bravour bewältigst) hast du immer die Zeit gefunden mir bei dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Ohne dich mit deinem Fachwissen und deiner Herzlichkeit an meiner Seite wäre mir einiges an Elan verlorengegangen, den ich beim Erstellen dieser Arbeit aufgebracht habe. Vielen Dank für Alles.

Danken möchte ich außerdem dem gesamten NGFN-plus-Team: Katrin Charlet, Karina Naundorf, Friederike König, Christopher Weinfurthner und Alexander Dreyer. Die Zusammenarbeit mit euch war mir stets eine Freude. Neben der fleißigen Arbeit und der tollen Kooperation war immer Platz für ein freundliches Wort, eine lustige Anekdote oder ein Stück Kuchen. Ich weiß es sehr zu schätzen mit so teamfähigen und vor allem freundlichen Kollegen arbeiten zu können.

Ein großer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Physikalisch-Technischen-Bundesanstalt Berlin ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. In diesem Zusammenhang möchte ich mich bei Bernadeta Walaszek für ihr Engagement bei der aufwändigen Berechnung der Glutamat-Konzentrationen sowie bei ihr und Dr. Florian Schubert für die Hilfe bei der Erarbeitung der angewandten Methoden der MRS besonders bedanken.

Vielen Dank gilt ebenfalls den Ärzten und dem Pflegepersonal der psychiatrischen Stationen der Charité Mitte, des Sankt Hedwig-Krankenhauses, des Jüdischen Krankenhauses und des Bundeswehrkrankenhauses in Berlin, welche uns tatkräftig bei der Rekrutierung der Patienten unterstützt haben. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle Dr. med. Stefan Gutwinski, Stabsarzt Christian Kahn und Oberstschwester Marion Wagner danken, die mir die Zusammenarbeit besonders erleichterten.

Danken möchte ich außerdem Dr. rer. medic Dipl.-Psych. Anne Beck. Du hast mir geholfen mich mit SPSS zurechtzufinden als ich schon kurz vorm Verzweifeln war. Bedanken möchte ich mich weiterhin bei den fleißigen Korrekturlesern Katrin, Babette und Paula. Vier Augenpaare sehen eben mehr als Eins.

Martin möchte ich für den Halt danken den er mir gegeben hat. Bei dir war ich immer sicher.

Meinen lieben Freundinnen Paula, Meike, Kira und Stefie danke ich ganz herzlich für sämtliche aufmunternden Worte, Skype-Gespräche und Kaffeepausen, die mir stets halfen meine Motivation wiederzufinden. Ich bin sehr froh euch zu haben und möchte an dieser Stelle BOY's „Army“ für euch trällern: *„And I'm alright on my own but with them I'm much better, they're like diamonds and diamonds are forever.“*

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern Robert und Babette. Ihr habt mir dieses Studium und das Urlaubssemester für meine Doktorandentätigkeit ermöglicht. Ihr steht stets hinter mir und seid immer für mich da, wenn ich euch brauche. Ich bin stolz eure Tochter zu sein.

