

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie im
St. Hedwig Krankenhaus Berlin der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Dysfunktion zwischen impulsiven und regulierenden neuronalen
Systemen bei riskantem Alkoholkonsum

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jenny Unterkofler (geb. Parnack)
aus Berlin

Datum der Promotion: 01. 03. 2019

Vorwort

In der vorliegenden Arbeit wurden anteilig Daten verwendet, die auch Bestandteil der zwei unten genannten Veröffentlichungen sind. Hierbei handelt es sich insbesondere um die Ergebnisse behavioraler Messungen (Fragebögen zum Alkoholkonsumverhalten) sowie um die demografischen Daten der Stichprobe.

Publikation 1:

Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, BERPPOHL F. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatric Research* 2016; 83: 16-23.

Publikation 2:

Stuke H, Gutwinski S, Wiers CE, Schmidt TT, Gröpper S, Parnack J, Gawron CK, Hindi Attar C, Spengler S, Walter H, Heinz A, BERPPOHL F. To drink or not to drink: Harmful drinking is associated with hyperactivation of reward areas rather than hypoactivation of control areas in men. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2016; 41(3): E24-36.

INHALT

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
2. ABSTRAKT	9
3. EINLEITUNG	13
3.1 DIAGNOSTIK UND KLASSIFIKATION DES ALKOHOLKONSUMS	14
3.2 THEORIEN ZUR ENTWICKLUNG VON ALKOHOLABHÄNGIGKEIT UND IHRE NEUROBIOLOGISCHEN KORRELATE	16
3.3 KORRELATE DER VERÄNDERTEN INFORMATIONSVERRARBEITUNG BEI ALKOHOLABHÄNGIGKEIT AM BEISPIEL DER METHODE DER <i>CUE REACTIVITY</i>	22
3.4 IMPULSIVITÄT ALS BESONDERER ASPEKT VON SUCHTVERHALTEN	26
4. FRAGESTELLUNG	29
5. METHODEN	31
5.1 AUSWAHL DER PROBANDEN UND EIGENSCHAFTEN	32
5.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF	33
5.3 VERWENDETE TESTINSTRUMENTE	35
5.4 FMRT-EXPERIMENT	38
5.5 DATENAUSWERTUNG	39
6. ERGEBNISSE	43
6.1 AUSWERTUNG DER BEHAVIORALEN DATEN	43
6.2 TESTUNG HYPOTHESE 1: RISKANTER ALKOHOLKONSUM IST ASSOZIIERT MIT EINER HYPERAKTIVITÄT DES IMPULSIVEN SYSTEMS IM ALKOHOL- <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	46
6.3 TESTUNG HYPOTHESE 2: RISKANTER ALKOHOLKONSUM IST ASSOZIIERT MIT EINER HYPOAKTIVITÄT DES REGULIERENDEN SYSTEMS IM <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	48
6.4 TESTUNG HYPOTHESE 3A – RISKANTER ALKOHOLKONSUM IST ASSOZIIERT MIT HOHER IMPULSIVITÄT	56
6.5 TESTUNG HYPOTHESE 3B – HOHE IMPULSIVITÄT IST ASSOZIIERT MIT VERMEHRTER AKTIVITÄT DES IMPULSIVEN SYSTEMS IM <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	58
6.6 TESTUNG HYPOTHESE 4: HOHE IMPULSIVITÄT IST ASSOZIIERT MIT VERMINDERTER AKTIVITÄT DES REGULIERENDEN SYSTEMS IM <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	60

7. DISKUSSION	69
7.1 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE ZU HYPOTHESE 1: RISKANTER ALKOHOLKONSUM IST ASSOZIIERT MIT EINER HYPERAKTIVITÄT DES IMPULSIVEN SYSTEMS IM ALKOHOL- <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	71
7.2 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE ZU HYPOTHESE 2: RISKANTER ALKOHOLKONSUM IST ASSOZIIERT MIT EINER HYPOAKTIVITÄT DES REGULIERENDEN SYSTEMS IM <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	76
7.3 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE ZU HYPOTHESE 3A: RISKANTER ALKOHOLKONSUM IST ASSOZIIERT MIT HOHER IMPULSIVITÄT	82
7.4 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE ZU HYPOTHESE 3B: HOHE IMPULSIVITÄT IST ASSOZIIERT MIT VERMEHRTER AKTIVITÄT DES IMPULSIVEN SYSTEMS IM <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	84
7.5 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE ZU HYPOTHESE 4: HOHE IMPULSIVITÄT IST ASSOZIIERT MIT VERMINDERTER AKTIVITÄT DES REGULIERENDEN SYSTEMS IM <i>CUE-REACTIVITY</i> -PARADIGMA	85
7.6 LIMITATIONEN	89
7.7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	91
8. LITERATURVERZEICHNIS	95
9. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	108
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	111
11. ANTEILSERKLÄRUNG	112
12. LEBENS LAUF	113
13. PUBLIKATIONS LISTE	114
14. DANKSAGUNG	115

1. Abkürzungsverzeichnis

A

ACC..... *anteriorer cingulärer Cortex / anteriores Cingulum*
ADS..... *Alcohol Dependence Scale*
AI..... *Aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität*
AUDIT..... *Alcohol Use Disorders Identification Test*

B

BA..... *Brodmann-Areal*
BDI..... *Beck Depereessions-Inventar*
BIS..... *Barratt Impulsiveness Scale*
BOLD..... *Blood-Oxygen-Level-Dependent*

C

CET..... *Cue-Exposure Based Extinction Training*

D

dIPFC..... *dorsolateraler präfrontaler Kortex*
DSM..... *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

E

EEG..... *Elektroencephalografie*
EPI..... *Echo Planar Imaging*

F

fMRT..... *funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie*
FOV..... *Field of View*
FTND..... *Fagerström Test for Nicotine Dependence*
FWE..... *Family-Wise Error*

I

ICD..... *International Classification of Diseases*

L

LDH *Lifetime Drinking History*

M

M.I.N.I..... *Mini-International Neuropsychiatric Interview*

MCQ *Monetary Choice Questionnaire*

MI *Motorische Impulsivität*

N

NI..... *Nichtplanende Impulsivität*

O

OCDS *Obsessive Compulsive Drinking Scale*

P

PCC *posteriorer cingulärer Cortex / posteriores Cingulum*

PET..... *Positronen-Emissions-Tomografie*

R

ROI *Region of Interest*

S

SPECT..... *Single-Photon-Emissions-Tomografie*

SPM..... *Statistical Parametric Mapping*

SPSS *Statistical Package for the Social Sciences*

STAI..... *State-Trait Anxiety Inventory*

T

TE *Echo Time*

TR..... *Repetition Time*

V

vmPFC..... *ventromedialer präfrontaler Kortex*

VS..... *ventrales Striatum*

2. Abstrakt

Einleitung

Weltweit ist Alkohol die am häufigsten konsumierte gesundheitsschädigende Substanz.¹ Alkoholkonsum wird in der aktuellen wissenschaftlichen Praxis auf einem Kontinuum von unschädlichem Gebrauch über riskanten Konsum bis zur manifesten Abhängigkeit erfasst.² Die Abhängigkeitsentwicklung ist wahrscheinlich bedingt durch eine Dysfunktion und Dysbalance zweier antagonistisch wirkender neuraler Netzwerke: ein impulsives und ein regulierendes System.³ Als psychologischer Risikofaktor wird häufig das Persönlichkeitsmerkmal der Impulsivität diskutiert.^{4,5} Die vorliegende Studie untersucht die beiden neuralen Systeme sowie das Persönlichkeitsmerkmal Impulsivität im Zusammenhang mit Alkoholkonsum bei Probanden mit riskantem Trinkverhalten. Die Arbeit soll zur Identifizierung eventuell vorhandener frühzeitiger Veränderungen bei riskantem Alkoholgebrauch beitragen, indem eine Probandengruppe mit einem Alkoholkonsumverhalten unterschiedlichen Schweregrades jenseits der Abhängigkeit betrachtet wird.

Methodik

36 männliche Probanden mit unterschiedlichem Alkoholkonsumverhalten (erfasst mit vier Fragebögen) wurden in die fMRT-*Cue-Reactivity*-Studie eingeschlossen. Es wurde die Aktivierung des impulsiven Systems sowie des regulierenden Systems des Gehirns im Zusammenhang mit Alkoholkonsum untersucht. Hierfür wurden anatomische *Regions of Interest* (ROIs) definiert: ventrales Striatum, Amygdala, ventromedialer präfrontaler Kortex und anteriores Cingulum als Bestandteile des impulsiven und dorsolateraler präfrontaler Kortex als Bestandteil des regulierenden Systems. Deren BOLD-Antworten wurden in konfirmatorischen und explorativen Analysen ausgewertet. Zusätzlich wurden explorative *Whole-Brain-Analysen* durchgeführt, um Effekte außerhalb der ROIs zu erfassen. Außerdem betrachteten wir mittels Korrelationsanalyse nach Pearson den Zusammenhang zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Impulsivität (erfasst mit zwei Fragebögen) und Alkoholkonsum.

Ergebnisse

Alle confirmatorischen ROI-Analysen ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) blieben ohne signifikanten Befund. Somit war kein Zusammenhang zwischen riskantem Alkoholkonsum und Hyperaktivität des impulsiven Systems bzw. Hypoaktivität des regulierenden Systems nachweisbar. Außerdem fand sich kein Zusammenhang zwischen Impulsivität und Alkoholkonsumverhalten.

Die explorative ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p < 0.005$ unkorrigiert) zeigte eine negative Korrelation zwischen BOLD-Antwort der Brodmann-Areale 9 und 46 und Alkoholkonsum. Eine stärkere Aktivierung dieser regulierenden Areale war mit niedrigerem Alkoholkonsum assoziiert. In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert) korrelierten zudem BOLD-Aktivierungen im posterioren Cerebellum (Tonsille, Pyramis, Declivus) negativ mit dem Alkoholkonsum.

Schlussfolgerung

In unserer Stichprobe von Probanden ohne manifeste Alkoholabhängigkeit war kein Zusammenhang zwischen Aktivierung des impulsiven Systems und Alkoholkonsum zu beobachten. Möglicherweise entwickelt sich dieser Zusammenhang erst bei Menschen mit manifester Abhängigkeit. Wir fanden außerdem keine Assoziation von Impulsivität und riskantem Alkoholgebrauch. Die Befunde der explorativen Analyse weisen auf eine Hypoaktivität des regulierenden Systems hin, welche einen Risikofaktor für die Abhängigkeitsentwicklung darstellen könnte. Auf Basis unserer explorativen Daten wäre weiterhin denkbar, dass das Kleinhirn einen Anteil an regulierenden Prozessen im Rahmen des Alkoholkonsums haben könnte. Dies müsste in zukünftigen Studien genauer untersucht werden.

Background

Alcohol is the most frequently used substance causing adverse health effects worldwide.¹ Alcohol consumption is commonly assessed on a continuum of non-hazardous intake, harmful use and severe addiction.² Developing addiction is probably caused by a dysfunction and imbalance of two antagonistic neural networks: a regulative and an impulsive system.³ At the psychological level, impulsivity is discussed as additional risk factor.^{4,5} Assessing those two systems and impulsivity in relation to harmful alcohol use is the aim of this study. We will investigate test subjects who do not show manifest alcohol dependence; instead, we will study subjects consuming various amounts of alcohol. Taking this approach may help to better understand early changes during the development of addiction.

Methods

36 men with varying alcohol intake were included and performed an fMRI cue reactivity experiment. We assessed the activation of the impulsive and the regulative neural system in relation to the individual amount of alcohol consumption. For this we defined anatomic regions of interest (ROIs): ventral striatum, amygdala, ventromedial prefrontal cortex and anterior cingulate representing the impulsive system and dorsolateral prefrontal cortex as part of the regulative system. To identify further effects, exploratory whole brain analyses were carried out. Additionally, we investigated the relationship between behavioral impulsivity and alcohol consumption.

Results

Our confirmatory ROI-analyses did not reveal significant effects ($p < 0.05$ *FWE*-corrected). Specifically, there was no correlation between alcohol consumption and cue-elicited (hyper)activation of the impulsive respectively hypoactivity of the regulative system. Further, we did not find an association between behavioral impulsivity and alcohol consumption. In our exploratory ROI-analysis of the dorsolateral prefrontal cortex ($p < 0.005$ uncorrected), BOLD-activation in Brodmann-areas 9 / 46 was negatively correlated with alcohol intake. Thus, stronger activation was associated with lower alcohol

consumption. In our exploratory whole-brain-analysis ($p < 0.005$ uncorrected), BOLD-activations in posterior cerebellar areas correlated negatively with alcohol intake.

Conclusion

A relation between activation of the impulsive system and alcohol use was not detectable in test subjects showing riskful alcohol consumption. Probably this association is only apparent in manifest alcohol dependence. Moreover behavioral impulsivity was not linked to harmful alcohol use in our sample. The results of our exploratory ROI-analysis suggest hypoactivation of the regulative system, which may represent a risk factor for the development of addiction. Based on our findings in the exploratory whole-brain-analyses, one may discuss that the cerebellum is linked to regulatory processes related to alcohol consumption. This needs to be further investigated in future fMRI studies.

3. Einleitung

Alkohol ist nach wie vor die gebräuchlichste und gleichzeitig gesundheitsgefährdendste Substanz, die weltweit konsumiert wird.¹

Der Drogenbericht für Deutschland aus dem Jahr 2015 geht von knapp 1,8 Millionen alkoholabhängigen Menschen aus; bei rund 1,6 Millionen Menschen ist ein Alkoholmissbrauch feststellbar (alle Zahlen in der Personengruppe der 18- bis 64-Jährigen, Klassifizierung nach den Kriterien des DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)).⁶ Dies entspricht jeweils rund 3% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung mit deutlich mehr betroffenen Männern als Frauen. Hinzu kommen noch etwa 9,5 Millionen Menschen, die einen riskanten Alkoholkonsum aufweisen. Statistisch beläuft sich hierzulande der jährliche Pro-Kopf-Verbrauch auf 9,6 Liter reinen Alkohol.⁷

Die Gesundheitsgefährdung durch übermäßigen Alkoholkonsum umfasst mehrere Aspekte: einerseits traumatische Ereignisse im Rauschzustand (Stürze, Verkehrsunfälle etc.), andererseits die mit chronischem Konsum assoziierten Folgeerkrankungen (hier insbesondere in Zusammenhang mit Nikotinabhängigkeit als häufiger Komorbidität). Dies führt allein in Deutschland zu rund 74.000 Todesfällen und geschätzten Kosten für die Gemeinschaft von etwa 26,7 Milliarden Euro jährlich.⁷

In den letzten Jahren zeigt sich außerdem eine deutlich steigende Anzahl der von alkoholbezogenen Störungen betroffenen Frauen. Dabei ist besonders problematisch, dass aktuell knapp 15% der Schwangeren Alkohol konsumieren. Deshalb kommen hierzulande jährlich etwa 10.000 Kinder mit alkoholbedingten Schäden zur Welt und die fetale Alkoholspektrumstörung ist somit eine der häufigsten angeborenen Erkrankungen.⁸

Auch wenn die absoluten Zahlen der Statistiken über die Jahre relativ stabil bleiben, besteht unverändert Handlungsbedarf zur Erforschung der Ursachen für schädlichen Alkoholkonsum und zur Entwicklung wirksamer Präventionsmaßnahmen.

3.1 Diagnostik und Klassifikation des Alkoholkonsums

Der Genuss alkoholhaltiger Getränke hat keinen unmittelbaren Krankheitswert, weshalb eine differenzierte Einschätzung des Konsumverhaltens eines jeden Patienten erfolgen muss. Der unkritische Alkoholkonsum kann in einen schädlichen Gebrauch und letztendlich in eine manifeste Alkoholabhängigkeit übergehen, weshalb die objektive Einschätzung der Trinkmenge hinsichtlich des gesundheitsgefährdenden Potentials für einen Patienten wichtig ist. Grundsätzlich gilt in Deutschland die Aufnahme einer Tageshöchstmenge von 12 Gramm (Frauen) bzw. 24 Gramm (Männer) reinen Alkohols als risikoarm, sofern es sich um gesunde Erwachsene ohne weitere Risikofaktoren handelt.⁹ Ein darüber hinausgehender Konsum wird als „riskant“ bewertet. Ein weiteres risikobehaftetes Trinkmuster ist das sogenannte Rauschtrinken (*Binge Drinking*). Dieses beinhaltet, dass zu einer Gelegenheit 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke konsumiert werden.¹⁰

Um Diagnosen in der Medizin zu objektivieren, werden verschiedene Klassifikationen zur Systematisierung von Erkrankungen genutzt. Allgemein ist in Deutschland im klinischen Alltag die Codierung nach ICD-10 (*International Classification of Diseases*) in sämtlichen Fachrichtungen üblich.

Im Bereich der Forschung stellt das Gebiet der Psychiatrie jedoch eine Ausnahme dar, weil hier vorrangig mit dem sogenannten *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) aus dem amerikanischen Sprachraum gearbeitet wird, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien auf internationaler Ebene zu realisieren. 2013 erschien die aktuelle fünfte Version des DSM, die einige Neuerungen speziell zur Diagnostik der alkoholbezogenen Störung beinhaltet, welche im folgenden Abschnitt genauer erläutert werden sollen.

3.1.1 Diagnostik der alkoholbezogenen Störung nach DSM

Wurde im DSM-IV⁶ der Alkoholkonsum noch hierarchisch in Missbrauch und Abhängigkeit unterteilt, so beschreibt das DSM-5¹¹ nun einen dimensionalen Ansatz zur Diagnose einer Alkoholkonsumstörung.

Beide Versionen sehen 11 Diagnosekriterien (s. Übersicht in Tabelle 3-1) vor, die Symptome des schädlichen Alkoholkonsums innerhalb der letzten 12 Monate abfragen.

Das Kriterium des Auftretens rechtlicher Probleme im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum (d.h. das Straffälligwerden von Patienten) wurde im DSM-5 durch das Kriterium des Vorhandenseins von Alkoholverlangen (*Craving*) ersetzt. Hierdurch erfolgte eine Annäherung an die Diagnosekriterien der ICD-10 und gleichzeitig auch die Erfassung eines der klinisch relevantesten Symptome der Alkoholabhängigkeit.

Die Einschätzung des Schweregrades einer alkoholbezogenen Störung erfolgt nun in einem Kontinuum: 2-3 Kriterien entsprechen einer leichten, 4-5 Kriterien einer moderaten und mehr als 6 Kriterien einer schweren Alkoholkonsumstörung.¹²

Insgesamt zeigt sich, dass das DSM-5 die klinische Erfassung auch von leichteren alkoholbezogenen Störungen ermöglicht. So können Risikopatienten früher identifiziert und einer möglichen Therapie bzw. Aufklärung zugeführt werden (sog. *Diagnostic Orphans*). Es gibt jedoch die Tendenz, dass Patienten nach DSM-5 im Vergleich zum DSM-IV als stärker betroffen eingestuft werden.^{13,14} Hierbei gilt es aber zu bedenken, dass der Arzt bzw. Therapeut seine Diagnosen und Therapiekonzepte nicht allein mittels starrer Klassifikationssysteme erstellt, sondern immer auch seine klinische Erfahrung zum Einsatz kommt.

In der vorliegenden Studie wird die Erfassung des Alkoholkonsums nach den DSM-Kriterien gewählt, da so die Charakterisierung des Trinkverhaltens der Probanden unserer Stichprobe in dem oben beschriebenen Kontinuum erfolgen und die Beschreibung des „riskanten Konsums“ zuverlässiger als mit den ICD-Diagnosekriterien objektiviert werden konnte.

Als Screening-Instrument für das Vorliegen einer alkoholbezogenen Störung nach DSM-Kriterien (beide Versionen) eignet sich der sogenannte AUDIT-Fragebogen (*Alcohol Use Disorders Identification Test*).^{15,16} Hier kann insbesondere auch die Kurzform mit den ersten drei *Items* (AUDIT-C¹⁷) zum Einsatz kommen, der die Trinkgewohnheiten des Patienten abfragt. Grenzwerte für den Verdacht auf eine leicht bis mittelschwer ausgeprägte Störung ergeben sich bei mehr als 3 Punkten; den Hinweis auf das Vorliegen einer schweren Störung liefert ein Ergebnis mit mehr als 4 Punkten bei Frauen bzw. 5 Punkten bei Männern.¹⁸

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien alkoholbezogene Störungen nach DSM-IV/5

Missbrauch	Abhängigkeit
Probleme am Arbeitsplatz, in der Schule oder zu Hause durch wiederholten Alkoholkonsum	<i>Craving</i> (neu in DSM-5)
wiederholter Alkoholkonsum in gefährlichen Situationen bzw. mit Inkaufnahme körperlicher Schädigung	Alkoholkonsum in größeren Mengen und/oder über längeren Zeitraum als beabsichtigt
<i>wiederholte Konflikte mit dem Gesetz durch Alkoholkonsum (entfällt in DSM-5)</i>	Entzugssymptome
Fortsetzung des Alkoholkonsums trotz wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme	Toleranzentwicklung
	Hoher Zeitaufwand, um Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von Wirkung zu erholen
	Konsum trotz Kenntnis der schädlichen Folgen (körperlich und/oder psychisch)
	Vernachlässigung anderer Aktivitäten zugunsten des Alkoholkonsums
	Wunsch nach bzw. frustrane Versuche der Reduktion der Alkoholkonsummenge

3.2 Theorien zur Entwicklung von Alkoholabhängigkeit und ihre neurobiologischen Korrelate

Substanzabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung mit hohem Rückfallrisiko, die charakterisiert ist durch zwanghaftes Verhalten (Beschaffung und Konsum der Substanz), Kontrollverlust (anhaltender Konsum im Bewusstsein der negativen Auswirkungen), Impulsivität, *Craving* und die Vermeidung negativer Zustände, die in Zusammenhang mit dem chronischen Substanzkonsum stehen (Entzugssyndrom).¹⁹ Die Entwicklung der manifesten psychischen und physischen Abhängigkeit ist ein

schleichender Prozess, der durch die Wechselwirkung individueller prädisponierender Faktoren mit der Umwelt determiniert wird. Als wichtiges Beispiel für einen solchen prädisponierenden Faktor wäre hier die erhöhte Toleranz gegenüber der physiologischen Alkoholwirkung zu nennen, welche wahrscheinlich durch eine Funktionsstörung des serotonergen Transmittersystems bedingt ist.^{20,21}

Koob und Volkow postulieren in ihrer Arbeit, dass die Entwicklung der Alkoholabhängigkeit in drei Stufen verläuft.¹⁹ Am Anfang steht das positive Erleben des Rausches bei Konsum. Wird dieser übermäßig stark fortgesetzt, kommt es zunehmend zu negativen Effekten, wenn der Konsum ausbleibt – bekannt als psychische und physische Entzugssymptomatik. Hieraus entwickelt sich das *Craving*, wobei sich der Betroffene übermäßig mit der Beschaffung und dem Konsum von Alkohol beschäftigt und ein stärkstes inneres Verlangen danach entwickelt.²² Dieser Zustand ist maßgeblich für die hohe Rückfallgefahr bei Alkoholabhängigen verantwortlich.²³

Im Folgenden werden kurz die aktuellen Erkenntnisse zu den beteiligten neuronalen Strukturen im Kontext der Substanzabhängigkeit und ergänzend die wichtigsten kognitiven Modelle zur Suchtentwicklung vorgestellt. Vorab sei noch darauf hingewiesen, dass sich die beschriebenen Studien zur Erforschung der Abhängigkeitsentwicklung nicht ausschließlich auf die Alkoholabhängigkeit beziehen. Es lassen sich jedoch viele Erkenntnisse auf die verschiedenen addiktiven Substanzen übertragen. Da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich mit dem Alkoholkonsum beschäftigt, wird im weiteren Verlauf auch nur dieser erwähnt.

3.2.1 Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit und das Modell des „Dual Processing“

Die drei Stufen der Abhängigkeit werden durch pathologisch veränderte Prozesse in spezifischen Hirnstrukturen bestimmt, für die es eine große Evidenz aus tierexperimentellen sowie Bildgebungsstudien gibt.¹⁹ Im Wesentlichen sind fünf Netzwerke beteiligt, deren gestörte Interaktion für die Entwicklung einer Abhängigkeit verantwortlich sind.^{19,24,25} Hierbei spielen insbesondere die dopaminerge Neurotransmission und eine veränderte Dopaminrezeptorausstattung eine Rolle, was im Folgenden genauer erläutert werden soll. Eine Übersicht über die beteiligten Strukturen findet sich in der Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Neuronale Strukturen der Suchtentwicklung

Belohnungs-system	Motivation/ Antrieb	Gedächtnis/ Lernen	Inhibition	Interozeption
Ventrales Striatum mit Nucleus accumbens	Medialer orbitofrontaler Kortex	Amygdala	Dorsolateraler präfrontaler Kortex	Amygdala
Ventrale Area tegmentalis	Ventrales anteriores Cingulum	Medialer präfrontaler Kortex	Lateraler orbitofrontaler Kortex	Insula
	Ventrale Area tegmentalis	Hippocampus	Anteriores Cingulum	Laterale Habenula
	Ventrales Striatum mit Nucleus accumbens	Dorsales Striatum		
	Dorsales Striatum			

Belohnungssystem

Dieses Netzwerk besteht aus dem ventralen Striatum mit dem darin liegenden Nucleus accumbens und der ventralen Area tegmentalis.²⁶ Abhängigkeitsinduzierende Substanzen bewirken eine Steigerung der dopaminergen Neurotransmission in diesen Strukturen, die deutlich größer ist als bei natürlichen Verstärkern wie Nahrung oder Sex.^{27,28} Dies führt im weiteren Verlauf zu neuroplastischen Veränderungen der beteiligten Hirnstrukturen.²⁵ Positive Effekte werden umso stärker erlebt, je größer und schneller die Freisetzung über die Dopamin-D1- und Dopamin-D2-Rezeptoren erfolgt.^{25,29} Dieser Prozess konnte in zahlreichen Studien sowohl bei abhängigen als auch bei nicht-abhängigen Probanden nachgewiesen werden^{25,30,31}. Außerdem zeigte sich, dass eine reduzierte Anzahl an Dopamin-D2-Rezeptoren im ventralen Striatum zu stärkerem *Craving*³² und einer stärker wahrgenommenen Substanzwirkung³¹ (auch bei nicht-abhängigen Probanden) führt. Die damit verbundene reduzierte

Dopaminempfindlichkeit des Gehirns bedeutet für die Betroffenen, dass andere Verstärker nur erschwert positiv wahrgenommen werden können, was zu einem erhöhten Rückfallrisiko führt. Wrase und Mitarbeiter konnten diesbezüglich zeigen, dass abstinente Alkoholiker im Gegensatz zu gesunden Probanden eine Hypoaktivität des ventralen Striatums bei Aussicht auf einen Geldgewinn aufwiesen. Dies war auch insbesondere im Kontrast zur Präsentation Alkohol-assoziiertes Bilder nachweisbar.³³ Dieses Phänomen wird in der Literatur als *Reward Deficiency Syndrome*³⁴ umschrieben. Diese Ergebnisse bieten zwei Interpretationsmöglichkeiten: Zum einen könnte die reduzierte Rezeptorausstattung Folge des chronischen Konsums³², zum anderen aber auch eine genetische Prädisposition sein³¹, welche das Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit mit beeinflusst. Diese Frage konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden, weshalb diesbezüglich noch weiterer Forschungsbedarf besteht.

Motivation / Antrieb

Das nächste wichtige Netzwerk, häufig auch als frontostriatales Netzwerk bezeichnet, ist entscheidend für Motivation und Antrieb. Es besteht aus dem medialen orbitofrontalen Kortex sowie dem ventralen anterioren Cingulum, der ventralen Area tegmentalis, dem Nucleus accumbens und dem dorsalen Striatum. Im orbitofrontalen Kortex erfolgt die Bewertung eines Verstärkers hinsichtlich seines positiven Effektes. Durch die veränderte dopaminerge Transmission in den Arealen des Belohnungssystems (ventrale Area tegmentalis, ventrales Striatum mit Nucleus accumbens) bei Alkoholkonsum kommt es nun zu einer zunehmenden Fehlbewertung des Alkohols als besonders positiv. Daraus folgt, dass immer häufiger die Entscheidung für den Konsum getroffen wird und somit die gestörte frontostriatale Verbindung mit einer Hyperaktivität des orbitofrontalen Kortex wesentlich an der Ausprägung der zwanghaften Komponente der Abhängigkeit beteiligt ist.²⁴

Gedächtnis/Lernen

Des Weiteren ist das Netzwerk aus Amygdala, medialem präfrontalen Kortex, Hippocampus (limbisches System) und dorsalem Striatum zu nennen, welches im Zusammenhang mit der Suchtentwicklung für Prozesse wie assoziatives Lernen, Konditionierung und Gewohnheitsbildung verantwortlich ist. Diese führen unter anderem dazu, dass Alkohol zum zentralen Punkt der Aufmerksamkeit des Individuums wird und sich sämtliche Gedanken und Verhaltensweisen auf die Beschaffung und den Konsum

von Alkohol fokussieren und zunächst positiv wahrgenommen werden. Zusätzlich werden die mit dem Alkohol assoziierten Stimuli (zum Beispiel der Geruch oder die Umgebung, in der dieser normalerweise konsumiert wird) im Verlauf zu konditionierten Reizen und führen ihrerseits zur Dopaminausschüttung, was über den Mechanismus des assoziativen Lernens durch die anhaltende Aktivierung der Dopamin-D1-Rezeptoren erklärt werden kann.³⁵

Inhibition

Ein weiterer wichtiger Mechanismus, der im Zusammenhang mit einer Abhängigkeit eine Dysfunktion aufweist, ist die Inhibition. Hierbei sind inferiore Areale im präfrontalen Kortex, insbesondere der dorsolaterale präfrontale Kortex sowie der laterale orbitofrontale Kortex und das anteriore Cingulum beteiligt. Eine gestörte Projektion dieser Areale auf das Striatum führt dann zu pathologischen Prozessen wie eingeschränkter Selbstkontrolle und Aufmerksamkeitsverarbeitung, womit wiederum die zwanghaften bzw. impulsiven Verhaltensweisen von Abhängigkeitserkrankten erklärt werden können.^{36,37}

Abbildung 3-1 (eigene Bearbeitung nach Baler und Volkow³⁸) bietet noch einmal eine vereinfachte anatomische Veranschaulichung zur Übersicht über die beschriebenen Hirnstrukturen.

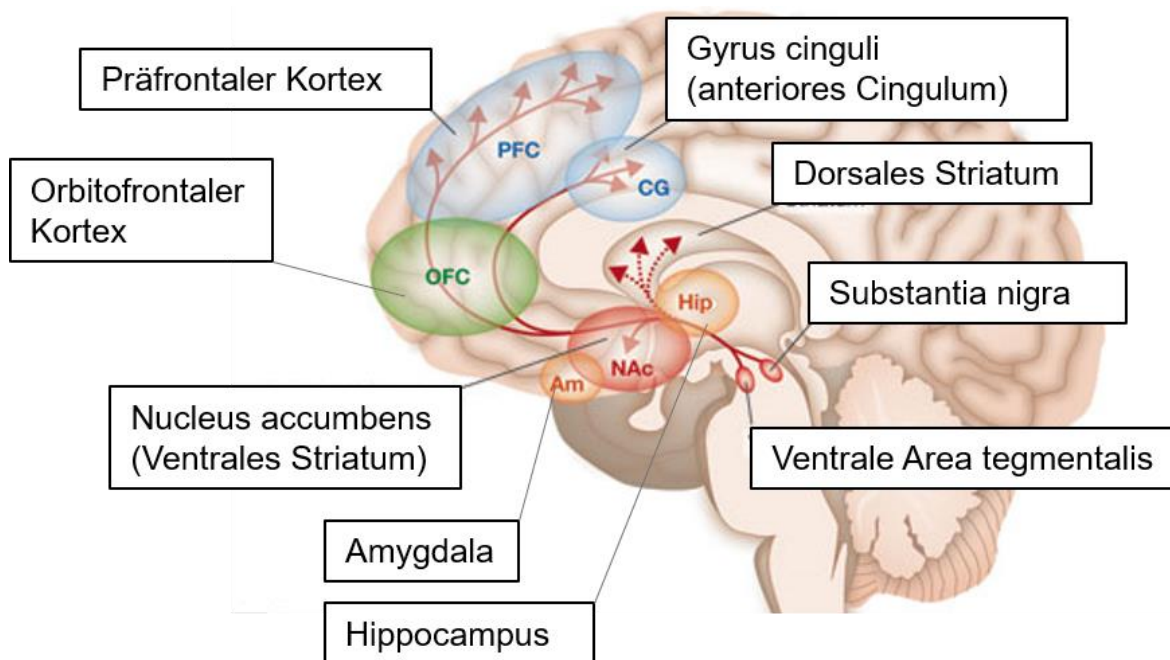


Abbildung 3-1: Neuronale Strukturen der Abhängigkeitsentwicklung³⁸

Modell des „Dual Processing“

Die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit lässt sich verstehen als eine zunehmend gestörte Interaktion der oben beschriebenen strukturellen Netzwerke. Hierbei lassen sich zwei übergeordnete Systeme identifizieren: das impulsive System (dazu gehören Amygdala, Nucleus accumbens und ventrales Pallidum als Bestandteile des Belohnungssystems) und das exekutive, regulierende System (Strukturen des präfrontalen Kortex, verantwortlich für Inhibitionsmechanismen).³

Das impulsive System steht hierbei in Verbindung mit Prozessen der Gewöhnung und des konditionierten Lernens sowie eines gesteigerten Antriebs und der Motivation zum Konsum sowie verstärkten Belohnungseffekten. Die Amygdala im Besonderen codiert den Wert eines Verstärkers (also des Alkohols und damit verbundener Stimuli) und ist somit bedeutend für die Entscheidung zum Konsum.³⁹

Dem präfrontalen Kortex als Areal des regulierenden Systems kommt eine wesentliche Rolle bei der Integration von bereits vorhandenen Erfahrungen mit der Planung und Ausführung von bestimmten Handlungen zu.³⁹ Dessen Funktion ist also entscheidend für eine intakte Inhibitionskontrolle. Eine Dysfunktion vor allem des ventromedialen präfrontalen Kortex wird insbesondere mit impulsiven Verhaltensweisen in Zusammenhang gebracht.⁴⁰ Probanden mit ausgeprägten riskanten Verhaltensweisen zeigen beispielweise eine reduzierte Aktivität des medialen präfrontalen Kortex als Ausdruck der reduzierten kognitiven Kontrolle (*Prediction of Response-Outcome-Theory*).⁴¹

Daneben sind Strukturen wie das anteriore Cingulum entscheidend für die Antizipation von Aufwand und Nutzen eines bestimmten Verhaltens, um dabei den maximalen Erfolg bei kleinstmöglichem Risiko für das Individuum zu erzielen (*Error Likelihood Prediction*).⁴²

Die Imbalance dieser beiden Systeme – genauer gesagt eine Hyperaktivität im Bereich des impulsiven Systems im Verhältnis zu einer Hypoaktivität des regulierenden Systems - ist also für die veränderten Wahrnehmungsprozesse und Verhaltensweisen bei Abhängigkeitserkrankungen verantwortlich und führt dazu, dass die Betroffenen immer weniger in der Lage sind, ihren Alkoholkonsum aktiv zu kontrollieren.^{19,25} Diese Pathologie wird im Modell des *Dual Processing* zusammengefasst und kann als grundlegende Theorie der Suchtentwicklung angesehen werden.^{39,43}

3.2.2 *Incentive Salience* als kognitives Modell der Suchtentwicklung

Neben den neurobiologischen Veränderungen, welche in Abschnitt 3.2.1 erläutert wurden, sollen im Folgenden auch kognitive Aspekte der Suchtentwicklung kurz beschrieben werden. Dies ergänzt die Beantwortung der Frage, weshalb ein Individuum überhaupt Alkohol in riskantem Ausmaß konsumiert, obwohl die negativen Folgen bekannt sind. Bezugnehmend auf das oben angeführte Modell des *Dual Processing* kann die folgende Theorie im Kontext der veränderten Motivationsprozesse gesehen werden.

Robinson und Berridge beschreiben in ihrer Theorie der *Incentive Salience*⁴⁴ die veränderte Wahrnehmung und Verarbeitung Alkohol-bezogener Inhalte im mesolimbischen Belohnungssystem. Diese veränderten Wahrnehmungsprozesse führen dazu, dass die Alkohol-assoziierten Stimuli im Vergleich zu natürlichen Verstärkern einen immer größeren Stellenwert (Salienz) für das Individuum besitzen und damit zunehmend stärker ins Zentrum des Denkens und Handelns drängen. Durch das verschobene Bewertungssystem werden vorrangig Verhaltensweisen gezeigt, die im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum stehen, während andere wichtige Handlungen des Alltags in den Hintergrund geraten.

Im Hinblick auf die vorliegende Studie ist die Theorie der veränderten Salienz Alkohol-bezogener Inhalte bei schädlichem Alkoholkonsum insofern wichtig, als dass hiermit die Verwendung eines Experiments zur Untersuchung der im folgenden Abschnitt beschriebenen *Cue Reactivity* begründet werden kann. Es wird angenommen, dass Alkohol-assoziierte Stimuli durch die veränderte neuronale Verarbeitung zu einer verstärkten Reaktion des impulsiven Systems führen, welche mittels der Technik der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) nachgewiesen werden kann.

3.3 **Korrelate der veränderten Informationsverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit am Beispiel der Methode der *Cue Reactivity***

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 erläutert, wird die Entwicklung einer Substanzabhängigkeit durch eine veränderte neuronale Verarbeitung von Informationen, die mit dem Konsum in Verbindung stehen, begünstigt und so das Verhalten des Individuums maßgeblich beeinflusst.²³

Im Folgenden soll am Beispiel der sogenannten *Cue Reactivity* genauer darauf eingegangen werden, wie sich diese veränderten Verarbeitungsprozesse experimentell untersuchen lassen und welche cerebralen Strukturen hieran beteiligt sind. Diese Methodik ist in der Forschung bereits seit langer Zeit etabliert und wurde in der vorliegenden Arbeit im Rahmen eines fMRT-Experiments genutzt.

3.3.1 Definition der *Cue Reactivity*

Cue Reactivity beschreibt allgemein die in Folge eines Konditionierungsprozesses typischen physiologischen (gesteigerte Herzfrequenz, erhöhte Schweißproduktion, erhöhte Körpertemperatur) und psychischen Reaktionen (*Craving*), die Probanden mit einer Abhängigkeitserkrankung zeigen, wenn sie Alkohol-assoziierten Stimuli (*Cues*) ausgesetzt sind.⁴⁵ Diese Stimuli können rein sensorische Komponenten des Konsumierens selbst widerspiegeln (visuell, olfaktorisch, gustatorisch) oder aber auch als Assoziation mit dem Umfeld, in dem konsumiert wird, auftreten (beispielsweise Erinnerung an das Stammlokal oder sozialer Umgang mit beteiligten Personen).

Das Paradigma der *Cue Reactivity* wurde für die Untersuchung verschiedenster substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen mit unterschiedlichen Methoden (EEG, dann auch fMRT, PET, SPECT) genutzt; die erste Studie zu Alkohol im Besonderen lieferten George und Mitarbeiter⁴⁶.

Bei der Interpretation der Ergebnisse, die in *Cue-Reactivity*-Studien gefunden wurden, ist zu beachten, dass verschiedene Varianten dieses Paradigmas genutzt werden. So gibt es Studien, bei denen die Reaktion der Probanden auf substanzspezifischen Stimuli im Zentrum der Untersuchung stehen. Bei anderen Studien dagegen dienen die Sucht-assoziierten Stimuli als sogenannte Distraktoren.⁴⁷ In wieder anderen Untersuchungen wurden die Sucht-assoziierten Stimuli mittels einer weiteren Aufgabe ganz aus dem Fokus der Aufmerksamkeit der Probanden gerückt.⁴⁸ Weiterhin unterscheiden sich die Arbeiten bezüglich der Eigenschaften der Probanden (Geschlecht, aktuell konsumierend, in Therapie, abstinent etc.)⁴⁹ und der Methodik zur Erhebung weiterer behavioraler Daten.⁵⁰ Ein besonderes Problem ergibt sich bei der Messung des induzierten *Cravings*, da es durch eine hohe interindividuelle Variabilität schwer zu objektivieren ist.^{51,52}

Bei der Interpretation von Befunden zur *Cue Reactivity* stellt sich – wie bei etlichen Studien zur Erforschung von Alkoholabhängigkeit – die Frage der Kausalität. Führt also ein anhaltender Substanzkonsum zu veränderter neuronaler Aktivität oder ist eine von

vornherein veränderte neuronale Aktivität ursächlich für den Substanzmissbrauch?⁵³⁻⁵⁵
Die bislang vorliegenden Untersuchungen können diese Frage noch nicht abschließend beantworten.

Das *Cue-Reactivity*-Paradigma ist nach wie vor eine etablierte Methode zur Untersuchung neuronaler Strukturen, die bei Abhängigkeitserkrankungen eine Rolle spielen. So konnten mit Hilfe dieses Paradigmas neuronale Korrelate der gestörten Wahrnehmungsverarbeitung⁵⁶ in Zusammenhang mit dem individuell erlebten *Craving*^{51,57} und dem Rückfallrisiko⁵⁸ identifiziert werden. Daraus ließen sich auch mögliche Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen (z.B. *Cue-Exposure Based Extinction Training* (CET)⁵⁹, fMRT-basiertes Echtzeit-Neurofeedback⁶⁰) oder Möglichkeiten für die Objektivierung des Therapieerfolges ableiten.⁶¹⁻⁶³

3.3.2 Neuronale Korrelate der *Cue Reactivity*

Quantitative Metaanalysen konnten zeigen, dass Alkohol-assoziierte Stimuli im Vergleich zu neutralen Stimuli bei Probanden mit Substanzabhängigkeit eine Aktivierung des ventralen Striatums (VS), des anterioren Cingulums (ACC) und der Amygdala verursachen. Außerdem zeigte sich in Korrelation mit dem individuell erlebten *Craving* eine erhöhte Aktivität des anterioren Cingulums, des ventralen Striatums und des rechten Pallidums.⁵⁷

Schacht und Mitarbeiter fanden bei der Präsentation alkoholischer Stimuli außerdem verstärkte Aktivierungen des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), des posterioren Cingulums (PCC), des Claustrums, der Insula, des Precuneus, des Thalamus, von temporalen Arealen (medialer Gyrus temporalis und Gyrus parahippocampalis) sowie in primären und sekundären visuellen Arealen (Gyrus occipitalis inferior und Gyrus fusiformis). Auch in dieser Metaanalyse waren *Craving* und Schwere der Alkoholabhängigkeit mit vermehrter Aktivität im ventralen Striatum assoziiert. Es fanden sich in diesem Zusammenhang aber noch weitere Aktivierungen in parietalen Clustern sowie im lateralen präfrontalen Kortex.⁴⁹

Von besonderem Interesse sind darüber hinaus Befunde im dorsalen Striatum bei langanhaltendem Substanzkonsum. Probanden mit starker Alkoholabhängigkeit wiesen eine verstärkte Aktivierung dieses Areals auf, was ein Korrelat für den Wandel von anfänglich impulsivem, hedonistischem zum automatisierten und zwanghaften Konsumverhalten darstellen könnte.^{64,65}

Neben Veränderungen in den bereits angeführten Arealen betonen Jasinska und Mitarbeiter die auffälligen Aktivierungsmuster in Arealen, die an motorischen Prozessen beteiligt sind (u.a. primäre und sekundäre motorische Areale, Lobulus parietalis inferior und Cerebellum). Diese könnten weitere Korrelate des automatisierten Verhaltens bei langanhaltendem Substanzkonsum darstellen.⁵⁰

Sämtliche o.g. Studien untersuchten Probanden mit einer manifesten Alkoholabhängigkeit, welche entweder aktuell in Therapie oder bereits abstinent waren. Inwiefern die gefundenen neuronalen Veränderungen auch bei Probanden mit riskantem Alkoholkonsum zu finden sind und damit zum Beispiel einen Risikofaktor für die Entwicklung einer manifesten Abhängigkeit darstellen, bleibt demzufolge offen. Ihssen und Mitarbeiter stellten diesbezüglich fest, dass die Aktivierungen im Bereich des linken ventralen Striatums und der linken Insula für den Kontrast Alkohol vs. Nicht-Alkohol sowie im Bereich des rechten inferioren Gyrus frontalis für den Kontrast *Higher Life-Goals* (Bilder einer Hochzeit oder Geld) gegenüber neutralen Stimuli eine zuverlässige Differenzierung der gefährlich konsumierenden von den normal konsumierenden Probanden zuließen. Eine Erklärung für die Bedeutung der frontalen Aktivierung besteht darin, dass die intakte Funktion dieses Areals die erfolgreiche Kontrolle über das Konsumverhalten und die positive Bewertung anderer Lebensziele ermöglicht, was einen protektiven Faktor gegenüber der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit darstellen könnte.⁶⁶

Fryer und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Studie vier Probandengruppen mit unterschiedlich ausgeprägtem Alkoholkonsumverhalten. Diese umfassten Probanden in verschiedenen Stadien der Alkoholabhängigkeit (seit kurzer Zeit in Entzugstherapie und Langzeitabstinente) sowie Probanden mit gefährlichem Alkoholkonsum und gesunde Kontrollen. Hierbei fanden sie bei den Probanden, die ihr Konsumverhalten gut kontrollieren konnten (Gesunde und Langzeitabstinenzler), erhöhte Aktivitäten im Bereich des linken Lobulus parietalis inferior sowie des dorsalen anterioren Cingulums als mögliches Korrelat erfolgreicher kognitiver Kontrolle und zielorientierter Verhaltensmuster⁴⁷.

Die Wahrnehmung von Alkohol-assoziierten Stimuli verursacht also eine komplexere neuronale Aktivität als die alleinige Aktivierung des mesolimbischen Belohnungssystems, woraus sich viele Ansätze für zukünftige Bildgebungsstudien ergeben. Besonders zu berücksichtigen ist hierbei, dass bislang überwiegend Probanden mit manifester

Alkoholabhängigkeit untersucht wurden und vergleichsweise wenige Daten über Probanden mit riskantem Konsumverhalten vorliegen.

3.4 Impulsivität als besonderer Aspekt von Suchtverhalten

Neben den bereits vorgestellten veränderten neuronalen und kognitiven Prozessen im Rahmen der Wahrnehmung Alkohol-assoziiertes Reize könnte eine Störung der Impulskontrolle bei der Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen ebenfalls eine Rolle spielen. Auch bei dieser Frage ist nicht abschließend geklärt, ob diese Dysfunktion ein überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal und damit einen Risikofaktor für die Suchtentwicklung darstellt oder ob die Erkrankung eine Störung der Impulskontrolle verursacht (beispielsweise durch ethyltoxische Effekte) und somit als Folge des Alkoholkonsums zu werten ist.⁴

Die Methodik der vorliegenden Studie ermöglicht keine Aussage zu dieser Frage, jedoch sollte eine mögliche Impulskontrollstörung im Kontext des riskanten Alkoholkonsums mit untersucht werden.

Für die Hypothese des höheren Impulsivitätsniveaus als Prädispositionsfaktor sprechen verschiedene Argumente. Tarter und Mitarbeiter konnten zeigen, dass ein Hyperaktivitätssyndrom in der Kindheit häufig mit der späteren Entwicklung einer substanzspezifischen Störung einhergeht.⁶⁷ Außerdem wurden bei Probanden mit hohen Punktwerten in Fragebögen zur Impulsivität weniger Dopamin-D2/D3-Rezeptoren in der Substantia nigra und der ventralen Area tegmentalis gefunden. Dies sind wiederum Strukturen, die wesentlich an der Vermittlung von Belohnungseffekten oder *Craving* beteiligt sind.⁶⁸

Zunächst sollte der Begriff „impulsiv“ jedoch genauer definiert werden. Da es sich um ein komplexes Konstrukt als Ergebnis der Interaktion verschiedenster neurobehavioraler Regelkreise handelt, existieren in der Literatur zahlreiche Vorschläge. Die allgemeine Annahme geht davon aus, dass mehrere Merkmale in Kombination auftreten und zu impulsivem Verhalten führen. Hierzu zählen⁵:

- schnelle Handlungsmuster beim Erleben positiver bzw. negativer Emotionen (*Urgency*),
- unüberlegtes Verhalten (*Lack of Planning*),
- fehlende Ausdauer bzw. Geduld (*Lack of Perseverance*) und
- die Suche nach Abwechslung und neuen Erlebnissen, um immer wieder Spannungsreize zu erleben (*Sensation Seeking*).

Diese Persönlichkeitsmerkmale können jeweils allein oder in Kombination das Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit erhöhen (Vulnerabilität).⁶⁹

In experimentellen Untersuchungen zeigten Probanden mit erhöhtem Impulsivitätsniveau reproduzierbar typische Verhaltensmuster, welche mit standardisierten Messinstrumenten erfasst werden können. Hierzu zählen die Unfähigkeit zur Belohnungsaufschiebung oder auch Fehlbewertung von unmittelbaren und ferner in der Zukunft liegenden positiven Verstärkern (*Delay Discounting*) und die Störung von Inhibitionsmechanismen, sodass einmal begonnene Handlungen oder Gedanken nur schwer wieder gestoppt werden können (*Response Inhibition*). Weiterhin sind eine gestörte Entscheidungsfindung mit Tendenz zu gefährdendem, unüberlegtem Verhalten (*Risky Decision Making*) und ein allgemeines Aufmerksamkeitsdefizit nachweisbar.^{4,5,70}

Konzeptuelle Überlegungen und klinische Beobachtungen haben nahegelegt, dass die genannten Faktoren in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung stehen könnten. Um diese Annahme zu testen, wurden die oben genannten Faktoren in mehreren Studien an Probanden mit alkoholbezogenen Störungen untersucht. Hier zeigte sich ein Zusammenhang von starker individueller Impulsivität, verstärktem *Delay Discounting* (in ferner Zukunft liegende Belohnungen werden als wenig attraktiv bewertet) und riskantem Entscheidungsverhalten mit der Schwere der Abhängigkeit bzw. des individuell erlebten *Cravings*.⁷¹⁻⁷³ Das *Delay Discounting* ist hierbei in verschiedenen Stadien der Abhängigkeit unterschiedlich stark ausgeprägt.³ So zeigten aktive Alkoholkonsumenten im Gegensatz zu abstinenten Alkoholikern und gesunden Kontrollprobanden bei dieser Aufgabe eine stärkere Tendenz dazu, unmittelbare Belohnungen zu bevorzugen, obwohl ferner in der Zukunft eintretende Belohnungen einen größeren Wert haben.⁷⁴ Dabei spielte es keine Rolle, ob Alkohol oder Geld als mögliche Belohnungen zur Wahl standen.⁷⁵

Bildgebungsstudien untersuchten auch Unterschiede des Aktivierungsmusters im Zusammenhang mit impulsivem Verhalten je nach Vorhandensein und Schwere einer alkoholbezogenen Störung. So zeigten abstinenten Alkoholiker und gesunde Kontrollen vergleichbare mesolimbische Aktivierungen bei der Aussicht auf Geldgewinne, wobei aber die Stärke der striatalen Aktivierung positiv mit den individuellen Impulsivitätsscores unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit korrelierte.⁷⁶

Gilman und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Studie den direkten Einfluss von Alkohol auf impulsives Verhalten an gesunden Probanden. Hier zeigten insbesondere jene Probanden, die einen stärkeren Effekt des Alkohols erlebten, eine erhöhte Aktivierung des Striatums in Assoziation mit riskanterem Verhalten. Außerdem war eine verminderte Aktivität in Caudatum, Thalamus und Insula bei der Erkennung von Gewinnen oder Verlusten nachweisbar.⁷⁷

Die beschriebenen Befunde legen also nahe, dass eine Störung der Impulskontrolle durchaus mit der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit in Zusammenhang steht. Bezugnehmend auf das oben beschriebene Modell des *Dual Processing* kann diese Störung im Kontext der Hyperaktivität des impulsiven Systems gewertet werden. Inwiefern diese Veränderung auch bei riskantem Alkoholkonsum zu beobachten ist, wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht.

4. Fragestellung

Befunde zur Alkoholabhängigkeit lassen sich mit dem Modell des *Dual Processing* beschreiben, welches beinhaltet, dass die dysfunktionale Entscheidung für den Alkoholkonsum mit einem hyperaktiven impulsiven System und einem hypoaktiven regulierenden System zusammenhängt. Dementsprechend finden sich bei Menschen mit Alkoholabhängigkeit in Reaktion auf Alkohol-bezogene Reize (*Cue Reactivity*) eine vermehrte Aktivierung des Striatums, der Amygdala, des anterioren Cingulums und des ventromedialen präfrontalen Kortex als Korrelate des impulsiven Systems. Demgegenüber steht eine verminderte Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex als wesentlicher Bestandteil des regulierenden Systems.

Die vorliegende Studie widmet sich der Frage, ob vergleichbare Veränderungen auch bei Menschen vorhanden sind, die einen riskanten Alkoholkonsum zeigen ohne dabei die Kriterien einer manifesten Abhängigkeit zu erfüllen. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, in einem *Cue-Reactivity*-fMRT-Experiment die Aktivierungsmuster der Areale des impulsiven und regulierenden Systems im Zusammenhang mit der Verarbeitung visueller alkoholischer Stimuli bei Probanden mit riskantem Alkoholkonsum zu untersuchen. Auf Grundlage der bislang vorhandenen Ergebnisse anderer *Cue-Reactivity*-Studien bei Alkoholabhängigkeit wurden für die vorliegende Untersuchung folgende Hypothesen entwickelt:

Hypothese 1: Riskanter Alkoholkonsum ist mit einer Hyperaktivität des impulsiven Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma assoziiert.

Probanden mit riskantem Alkoholkonsum zeigen eine stärkere Aktivierung von Arealen des impulsiven Systems (Striatum mit Nucleus accumbens, Amygdala, anteriores Cingulum, ventromedialer präfrontaler Kortex) als gesunde Kontrollprobanden. Erwartet wird also bei Probanden mit riskantem Alkoholkonsum ein ähnliches Aktivierungsmuster wie bei Patienten mit manifester Abhängigkeit, da eine Hyperaktivität des impulsiven Systems bei der Entwicklung dieser manifesten Abhängigkeit eine Rolle spielen könnte.

Hypothese 2: Riskanter Alkoholkonsum ist mit einer Hypoaktivität des regulierenden Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma assoziiert.

Probanden mit riskantem Alkoholkonsum zeigen eine verminderte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei der Verarbeitung visueller alkoholischer Stimuli im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Diese angenommene Hypoaktivität des regulierenden Systems könnte die Entwicklung einer manifesten Alkoholabhängigkeit begünstigen.

Hypothese 3a: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit hoher Impulsivität.

Probanden mit riskantem Alkoholkonsum zeigen eine hohe Impulsivität, was einen Risikofaktor bei der Entwicklung einer manifesten Alkoholabhängigkeit darstellen könnte.

Hypothese 3b: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit einer vermehrten Aktivität des impulsiven Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma.

Bei Probanden mit hoher Impulsivität ist bei der Betrachtung Alkohol-assoziiertes Stimuli eine verstärkte Aktivierung des impulsiven Systems nachweisbar im Vergleich zu Probanden mit unauffälliger Impulsivität. Diese Assoziation könnte ebenfalls einen Risikofaktor bei der Entwicklung einer manifesten Alkoholabhängigkeit darstellen. Hierbei ist zu beachten, dass Probanden mit hoher Impulsivität nicht auch zwangsläufig einen riskanten Alkoholkonsum aufweisen müssen (dieser Zusammenhang wird unter Hypothese 3a untersucht).

Hypothese 4: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit einer verminderten Aktivität des regulierenden Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma.

Probanden mit hoher Impulsivität zeigen eine verminderte Aktivität des regulierenden Systems bei der Betrachtung alkoholischer Stimuli im Vergleich zu Probanden mit unauffälliger Impulsivität, was die Entwicklung einer manifesten Alkoholabhängigkeit auf Grund eingeschränkter Selbstkontrollmechanismen begünstigen könnte.

Die vorliegende Untersuchung unterscheidet sich durch die Auswahl der Probanden, welche einen riskanten Alkoholkonsum ohne manifeste Abhängigkeit zeigen, von einem Großteil der bereits durchgeführten Studien. Außerdem verfolgt sie einen dimensional Ansatz bei der Interpretation der Ergebnisse, indem auf die gängige Kategorisierung in „gesund“, „Missbrauch“ und „Abhängigkeit“ verzichtet wird.

5. Methoden

Zusammengefasst untersucht die vorliegende Studie die *Cue Reactivity* mittels eines fMRT-Experiments bei Menschen mit riskantem Alkoholkonsum, welcher mittels vier verschiedener Fragebögen objektiviert wurde: *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT), *Alcohol Dependence Scale* (ADS), *Lifetime Drinking History* (LDH) und *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (OCDS). Da riskanter Alkoholkonsum viele Aspekte umfassen kann - ohne die Kriterien des Vollbildes einer Abhängigkeit zu erfüllen - wurden mehrere Fragebögen zur Einschätzung des individuellen Konsumverhaltens genutzt. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass nicht allein ein quantitativ hoher Konsum (abgefragt durch LDH und AUDIT), sondern auch Aspekte wie *Craving* (OCDS) oder vorhandene Abhängigkeitssymptome (ADS) in Zusammenhang mit der veränderten neuronalen Verarbeitung Alkohol-assoziiertes Stimuli betrachtet werden.

Weiterhin sollte das Persönlichkeitsmerkmal der Impulsivität im Zusammenhang mit riskantem Alkoholkonsum untersucht werden, um deren Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit genauer beurteilen zu können. Zur Erfassung des individuellen Impulsivitätsniveaus wurden zwei Testinstrumente verwendet, die jeweils verschiedene Aspekte dieses Konstruktes abbilden. Zum einen war dies die *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS) zur Einschätzung von aufmerksamkeitsbezogener, motorischer und nichtplanender Impulsivität und zum anderen die Berechnung der individuellen *Discounting-Rate* κ mit Hilfe des *Monetary Choice Questionnaire* (MCQ), welche die Fähigkeit zum Belohnungsaufschub misst.

Mit den Fragebögen wurden zunächst behaviorale Analysen durchgeführt und die individuellen Punktwerte sodann als Regressoren in der Auswertung der fMRT-Daten verwendet. Damit war es möglich, die Ergebnisse der Fragebögen in Bezug zu den neuronalen Aktivierungsmustern bei der Betrachtung alkoholischer Stimuli (*Cue-Reactivity*-Paradigma) zu setzen.

5.1 Auswahl der Probanden und Eigenschaften

Die Suche nach geeigneten Probanden erfolgte per Aushang in ambulanten Selbsthilfeeinrichtungen für Suchtkranke/-gefährdete sowie mittels Online-Anzeigen. Der Erstkontakt fand telefonisch statt, wobei mit Hilfe eines selbst entwickelten Screening-Fragebogens die Eignung zur Teilnahme ermittelt wurde. Wesentliches Einschlusskriterium war ein regelmäßiger Alkoholkonsum, dessen Ausprägung abgefragt wurde, um letztlich eine Stichprobe zu erhalten, die eine gewisse Varianz bezüglich des Konsumverhaltens aufweist. So sollten die Probanden am Telefon Auskunft über die Anzahl der alkoholischen Getränke pro Woche sowie die drei individuell am häufigsten konsumierten alkoholischen Getränke geben. Weiterhin sollten verschiedene, allgemein bekannte alkoholische Getränke (z.B. Bier, Rotwein, klarer Schnaps, Sekt) sowie nicht-alkoholische Getränke (z.B. Buttermilch, Orangensaft, Mineralwasser) auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet werden. Hierbei stand die 0 für komplette Ablehnung und 10 dementsprechend für sehr beliebt. Mittels standardisierter Befragung wurden außerdem die Ausschlusskriterien abgefragt. Diese waren fehlender Alkoholkonsum, anderer Substanzgebrauch neben Alkohol oder Nikotin, Anamnese von Entzugstherapien oder eines Delirium tremens, aktuell bestehende Entzugssymptomatik, weitere psychiatrische Diagnosen, schwerwiegende neurologische oder internistische Begleiterkrankungen, fehlende Eignung zur fMRT-Untersuchung (beispielsweise durch Vorhandensein von Metallimplantaten oder Schrittmacheraggregaten) sowie Kommunikationshindernisse durch unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache.

Insgesamt wurden 49 männliche, rechtshändige Probanden im Alter zwischen 20 und 60 Jahren untersucht. Ausgeschlossen von der Datenanalyse wurden fünf Probanden wegen technischer Probleme während der fMRT-Messung, ein Proband wegen der Erstdiagnose einer cerebralen Raumforderung während unserer Untersuchung sowie acht weitere wegen unvollständiger Datensätze. Zur Übersicht über weitere allgemeine Eigenschaften der verbliebenen 35 vollständig untersuchten Probanden siehe Tabelle 5-1.

Tabelle 5-1: Demografische Daten der Stichprobe

	MW	SD
Alter	31,5	6,6
Schulbesuch (Jahre)	12,2	1,5
Ausbildungsjahre	16,4	3,2
Konsumdauer Alkohol (Jahre)	20,9	21,1
Konsumdauer Zigaretten (Jahre)	19,5	26,5
Erstkonsum Alkohol (Lebensjahr)	15,1	1,8
Erstkonsum Tabak (Lebensjahr)	18,1	21,1

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt. In Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki von 1975 wurde nach vollständiger Erläuterung des Untersuchungsablaufs das schriftliche Einverständnis jedes Probanden vor Teilnahme eingeholt.

5.2 Untersuchungsablauf

Im folgenden Abschnitt soll der Ablauf einer Untersuchungssitzung beschrieben werden. Hierbei ist zu beachten, dass die vorliegende Studie zur *Cue Reactivity* nur einen Teil der Untersuchung repräsentiert und die Probanden für weitere Studien unserer Arbeitsgruppe noch andere Experimente durchgeführt haben. Auf diese wird an entsprechender Stelle gesondert verwiesen.

Die Untersuchungen fanden jeweils am Freitag- bzw. Samstagabend in den Räumen des *Bernstein Center for Computational Neuroscience* am Campus Charité Mitte statt. Die Probanden sollten am nächsten Tag nicht arbeiten müssen und nicht per Auto anreisen, damit sichergestellt war, dass die Möglichkeit und ein gewisser Anreiz bestanden, alkoholhaltige Getränke im Rahmen der Untersuchung zu konsumieren. Zudem wurde

den Probanden eine Auswahl bekannter alkoholischer Getränke gut sichtbar präsentiert. Die Probanden wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass sie am Ende der Untersuchung eines davon konsumieren könnten. Diese Bedingungen waren für ein Entscheidungsexperiment wichtig, in dessen Rahmen die Probanden zahlreiche alkoholische und nicht-alkoholische Getränke hinsichtlich verschiedener Aspekte bewerteten und sich anschließend zwischen jeweils zwei Getränken entscheiden mussten. Die Analyse dieser Ergebnisse erfolgte in Anlehnung an den Versuchsaufbau von Hare et al.⁷⁸ im Rahmen einer anderen Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe⁷⁹.

Es erfolgten dann die nochmalige Abfrage der Ausschlusskriterien (insbesondere Vorhandensein weiterer psychiatrischer Diagnosen und MRT-Fähigkeit) sowie die Erhebung allgemeiner demografischer Daten und des individuellen Bildungsniveaus. Anschließend wurde das strukturierte klinische Interview zur Diagnostik einer Alkoholbezogenen Störung nach DSM-IV (M.I.N.I.⁸⁰) durchgeführt. Hierdurch sollte objektiv sichergestellt werden, dass keiner der Probanden an einer manifesten Alkoholabhängigkeit litt, sondern in unserer Stichprobe ein riskantes Alkoholkonsumverhalten vorlag. Abschließend erfolgte die selbstständige Bearbeitung verschiedener Fragebögen durch die Probanden (zur genaueren Erläuterung der genutzten Instrumente siehe Abschnitte 5.3.1 sowie 5.3.2).

Im Anschluss fand die etwa 45-minütige fMRT-Messung mit dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten *Cue-Reactivity*-Experiment sowie dem oben beschriebenen Entscheidungsexperiment statt.

5.3 Verwendete Testinstrumente

Zur Objektivierung des Alkoholkonsums sowie weiterer individueller Persönlichkeitsmerkmale, insbesondere der Impulsivität, bearbeiteten die Probanden die im folgenden Abschnitt vorgestellten Fragebögen.

5.3.1 Erfassung des Alkoholkonsums

Um eine umfassende Einschätzung des Alkoholkonsums unserer Probanden vornehmen zu können, wurden verschiedene Fragebögen und das o.g. klinische Interview (M.I.N.I.⁸⁰) eingesetzt. Die Fragebögen (jeweils in deutschsprachiger Version) erfassen dabei unterschiedliche Aspekte des problematischen Trinkverhaltens. Dass mehrere Fragebögen zur Einschätzung des Alkoholkonsums verwendet wurden, sollte dazu dienen, verschiedene Aspekte des Konsumverhaltens zu erfassen. Weiterhin sollte so ermöglicht werden, Unterschiede der neuronalen Aktivierungsmuster je nach abgefragtem Aspekt des Trinkverhaltens erkennen zu können, sofern diese vorhanden sind. Die verwendeten Fragebögen, wie sie den Probanden in der Studie vorlagen, finden sich im Anhang dieser Arbeit.

Alcohol Use Disorder Identification Test^{15,16} (AUDIT): Fragebogen zur Risikoidentifizierung hinsichtlich eines riskanten Alkoholkonsums; 10 *Items* erfassen Trinkmuster, Abhängigkeitssymptome und gefährlichen Konsum. Der Grenzwert mit Hinweis auf riskanten Alkoholkonsum liegt bei 5 Punkten.

Lifetime Drinking History⁸¹ (LDH): Schätzung der Gesamtmenge des konsumierten Alkohols über die Lebenszeit (Summe in Kilogramm Ethanol).

Alcohol Dependence Scale⁸² (ADS): Quantitative Erfassung von Vorliegen und Schweregrad von Abhängigkeitssymptomen in Anlehnung an die Kriterien des DSM-IV; 25 *Items* erfassen Kontrollverlust, Entzugssymptome, Toleranzsteigerung und zwanghaftes Trinken. Der Grenzwert als Hinweis auf eine Störung liegt bei 9 Punkten. Ein hoher Punktwert ist jedoch nicht mit der klinischen Diagnose einer manifesten Alkoholabhängigkeit gleichzusetzen.

Obsessive Compulsive Drinking Scale⁸³ (OCDS): 14 *Items* erfassen das Trinkverhalten mit besonderem Fokus auf zwanghaften sowie impulsiven Anteilen des individuellen Alkoholverlangens (*Craving*).

5.3.2 Erfassung von Impulsivität

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist möglicherweise davon auszugehen, dass eine hohe Impulsivität in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit steht. Inwiefern Impulsivität und riskanter Alkoholkonsum miteinander in Verbindung stehen, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Eine Einschätzung dieses Persönlichkeitsmerkmals erfolgte mit Hilfe der folgenden zwei Testinstrumente (in Klammern die verwendete Version des Fragebogens):

Barratt Impulsiveness Scale^{84,85} (BIS-11): Impulsivität wird als überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal verstanden, welches Denken und Handeln beeinflusst und damit einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung einer Sucht darstellen könnte. In diesem Fragebogen erfassen insgesamt 30 *Items* auf 3 Unterskalen motorische, aufmerksamkeitsbezogene und nicht-planende Impulsivität. Der Summenwert korreliert in der Höhe mit dem Ausmaß impulsiven Verhaltens. In der vorliegenden Studie wurden der Gesamtpunktwert sowie die Punktwerte der einzelnen Unterskalen als Parameter individueller Impulsivität als Regressoren für die Auswertung der fMRT-Daten eingesetzt.

Monetary Choice Questionnaire^{86,87} (MCQ): Starkes *Delay Discounting* stellt ein Merkmal impulsiven Verhaltens dar und konnte bereits in mehreren Untersuchungen mit Alkoholabhängigkeit in Verbindung gebracht werden (siehe hierzu auch Abschnitt 3.4). Bei dieser Aufgabe muss sich der Proband zwischen zwei verschiedene Geldbeträgen entscheiden, die entweder früher oder später in der Zukunft ausgezahlt werden. Es erfolgt die individuelle Berechnung der *Discounting-Rate* κ . Je größer κ , umso weniger Wert wird dem weiter in der Zukunft liegenden Betrag beigemessen. Die statistischen Analysen werden mit $\log_{10}(\kappa)$ durchgeführt.

5.3.3 Erfassung von Depressivität, Angsterleben und Nikotinabhängigkeit

Zur ergänzenden Einschätzung weiterer Aspekte, die in Zusammenhang mit dem individuellen Alkoholkonsumverhalten stehen könnten, wurden noch ergänzende

Fragebogen-Instrumente eingesetzt (in Klammern jeweils die verwendete Version). Außerdem sollte die Erfassung von Depressivität oder individuellem Angsterleben mögliche Störfaktoren identifizieren, die dann in den weiteren Analysen berücksichtigt werden müssten.

Fagerström Test for Nicotine Dependence⁸⁸ (FTND): 6 *Items* erfassen die Ausprägung einer Nikotinabhängigkeit. Es können maximal 10 Punkte erreicht werden. Ein hoher Punktwert korreliert positiv mit dem Schweregrad der körperlichen Abhängigkeit.

State-Trait-Anxiety-Inventory⁸⁹ (STAI-G-X2): Das Konstrukt von Angst unterscheidet zwei Formen: Angst als vorübergehenden, emotionalen Zustand (*State*-Angst) und Angst als überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal (*Trait*-Angst). 20 *Items* erfassen auf zwei Skalen (*State*- und *Trait*-Angst-Skala) das individuelle Angstniveau. Es können Werte zwischen 20 und 80 Punkten erreicht werden, wobei die Höhe der Punktzahl positiv mit der Ausprägung individueller Angst korreliert.

Beck Depressions-Inventar^{90,91} (BDI-II): 21 *Items* erfassen Vorhandensein und Ausprägung von depressiven Symptomen in Anlehnung an die Diagnosekriterien nach DSM-IV. Es können Werte zwischen 0 und 63 Punkten erreicht werden, wobei die Höhe des Punktwertes positiv mit dem Schweregrad der Ausprägung einer depressiven Symptomatik korreliert.

5.3.4 Statistische Analysen

Die Ergebnisse der Fragebögen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 17 ausgewertet. Es erfolgte zunächst die deskriptive Analyse zur Berechnung der Mittelwerte mit jeweiliger Standardabweichung zu den einzelnen Fragebögen über die gesamte Stichprobe. Danach erfolgte eine Korrelationsanalyse der Fragebögen-scores untereinander (2-seitiger Signifikanztest, Signifikanzniveau $p < 0.01$, Korrelation nach Pearson). Dies diente dazu, Zusammenhänge der alkoholbezogenen Skalen statistisch zu quantifizieren sowie konfundierende Einflüsse weiterer Aspekte auf den Alkoholkonsum der Probanden ausschließen zu können.

5.4 fMRT-Experiment

Im folgenden Abschnitt soll nun eine genaue Beschreibung des durchgeführten fMRT-Experiments und des dabei verwendeten *Cue-Reactivity*-Paradigmas erfolgen.

5.4.1 fMRT-Datenerhebung

Die fMRT-Messung fand in einem 3-Tesla Siemens Trio-Scanner mit einer 12-Kanal-*Birdcage*-Kopfspule statt. Es erfolgte zunächst die Aufnahme der T2*-gewichteten funktionellen EPI-Sequenz mit 36 Schichten (jeweils 3,5 mm dick, *interleaved*) und folgenden Parametern: *Repetition Time* (TR) = 2250 ms, *Echo Time* (TE) = 30 ms, *Flip Angle* = 80°, Matrixgröße = 64 x 64, Bildfeld (FOV) = 134 mm mit dementsprechender Voxelgröße = 3,5 x 3,5 x 3,5 mm. Alle Bilder wurden mit einer Orientierung von 30° zur imaginären Verbindungsgeraden zwischen der Commissura anterior und der Commissura posterior aufgenommen. Für die Identifizierung der anatomischen Strukturen wurden hochauflösende T1-gewichtete Sequenzen mit folgenden Parametern gemessen: 192 Schichten (jeweils 1 mm dick), *Repetition Time* (TR) = 1900 ms, *Echo Time* (TE) = 2,52 ms, Matrixgröße = 256 x 256, Bildfeld (FOV) = 256 mm, *Flip Angle* = 9°.

5.4.2 Visuelle Stimuli (*Cues*)

Für die Durchführung des Experiments wurden insgesamt 120 Fotos verschiedenster alkoholischer und nicht-alkoholischer Getränke zusammengestellt (eigene Recherche in Internet, Supermärkten, Reformhäusern). Diese wurden hinsichtlich ihrer grafischen Eigenschaften standardisiert (einheitliche Größe und Bildauflösung, weißer Hintergrund, gleiche Farbtintensität). Die Art des Getränks war auf jedem Bild eindeutig erkennbar.

5.4.3 *Cue-Reactivity*-Paradigma mit *Odd-Ball-Task*

Den Probanden wurden in zwei Durchgängen jeweils 60 *Cues* präsentiert (zu gleichen Anteilen alkoholische und nicht-alkoholische Getränke). Dabei wurde jede Abbildung 2 Sekunden gezeigt, jeweils unterbrochen von einem Fixationskreuz

Um die Aufmerksamkeit der Probanden aufrechtzuerhalten und vom Schwerpunkt Alkohol zu verlagern⁴⁷, wurden zusätzlich 20 Bilder von leeren Gläsern (*Odd-Balls*) zufällig über die 2 Durchgänge verteilt (zur schematischen Darstellung mit jeweils einem Beispiel für einen alkoholischen und einen nicht-alkoholischen *Cue* sowie einen *Odd-Ball* siehe Abbildung 4-1), sodass es insgesamt 140 Trials gab. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, bei Auftreten dieser *Odd-Balls* die rechte Taste der Fernbedienung zu betätigen.



Abbildung 5-1: Aufbau Cue-Reactivity-Paradigma: Bei Erscheinen von Bild 3 (*Odd-Ball* = leeres Glas) sollte die rechte Taste der Fernbedienung durch den Probanden betätigt werden.

5.5 Datenauswertung

Zur Auswertung der fMRT-Daten wurde das MATLAB-basierte Programm SPM 8 genutzt (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London⁹²). Es erfolgte zunächst die Vorverarbeitung (*Preprocessing*) der Scans mit Korrektur von Bewegung und Akquisitionszeiten, *Coregistration* der EPI- und T1-Sequenzen, Normalisierung in den MNI-Raum sowie Glättung mit einem 8 mm^3 großen isotropen Kern

Danach wurde mit den 3 Konditionen, die sich aus dem Experimentdesign ergeben (alkoholisches Getränk, nicht-alkoholisches Getränk, *Odd-Ball*), ein allgemeines lineares Modell erstellt. Hierbei wird probandenweise der Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol berechnet (*First-Level-Analyse*).

Anschließend wurde die *Second-Level-Analyse* für den Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol als Korrelation mit den Punktwerten der verschiedenen Fragebögen (AUDIT, LDH, ADS,

OCDS, BIS mit Unterskalen zu aufmerksamkeitsbezogener, motorischer und nichtplanender Impulsivität, MCQ) als Regressoren durchgeführt.

Auf Grundlage unserer Arbeitshypothesen sowie der zahlreich vorhandenen Literatur zum Thema *Alkohol-Cue-Reactivity* wurden zunächst konfirmatorische *Region-Of-Interest-Analysen* (ROI) durchgeführt. Diese ROIs wurden mittels der SPM-Toolbox WFUpickatlas⁹³ definiert. Für die jeweilige Hypothese wurde wie folgt vorgegangen:

Hypothese 1: Riskanter Alkoholkonsum ist mit einer Hyperaktivität des impulsiven Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma assoziiert.

Als Bestandteile des impulsiven Systems wurden das Striatum, die Amygdala, das anteriore Cingulum und der ventromediale präfrontale Kortex untersucht. Hierfür wurde eine ROI des Striatums mit den Arealen Caudatum, Putamen und bilateraler Nucleus accumbens (s. Abb. 5-3) definiert. Weiterhin wurden ROIs der bilateralen Amygdala sowie des ventromedialen präfrontalen Kortex (s. Abb. 5-2 und 5-5) festgelegt. Da keine einheitliche anatomische Begrenzung dieses Areals existiert und in der Literatur häufig eine Überschneidung mit dem sogenannten orbitofrontalen Kortex zu verzeichnen ist, wurde diese ROI mit Hilfe der Brodmann-Areale 10/11/12/13/14 definiert.⁹⁴⁻¹⁰⁰ Das anteriore Cingulum wird ebenfalls häufig als zum medialen präfrontalen Kortex zugehörig beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Region in einer separaten ROI-Analyse untersucht, welche die Brodmann-Areale 24/25/32 umfasst (s. Abb. 5-4).^{94,97} Als Regressoren wurden jeweils die Ergebnisse der Fragebögen AUDIT, ADS, OCDS und LDH verwendet, welche als Maß für das individuelle Alkoholkonsumverhalten zu verstehen sind.

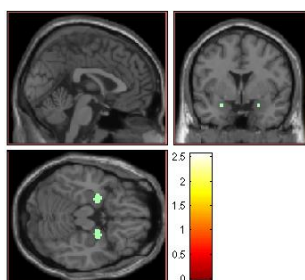


Abbildung 5-2:
ROI Amygdala

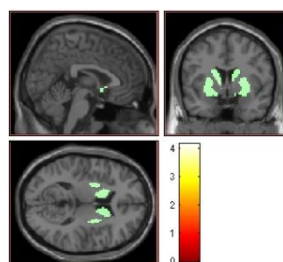


Abbildung 5-3:
ROI Striatum

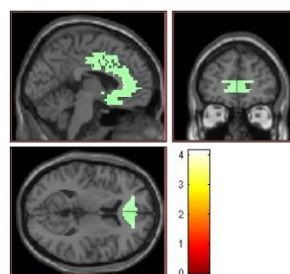


Abbildung 5-4:
ROI anteriores
Cingulum

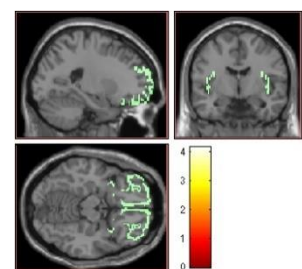


Abbildung 5-5:
ROI ventromedialer
präfrontaler Kortex

Hypothese 2: Riskanter Alkoholkonsum ist mit einer Hypoaktivität des regulierenden Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma assoziiert.

Hierfür wurde eine ROI definiert, welche den dorsolateralen präfrontalen Kortex mit den Brodmann-Arealen 9 und 46 umfasst (s. Abb. 5-6).^{37,78,97,100} Als Regressoren wurden ebenfalls die Ergebnisse der Fragebögen AUDIT, ADS, OCDS und LDH verwendet.

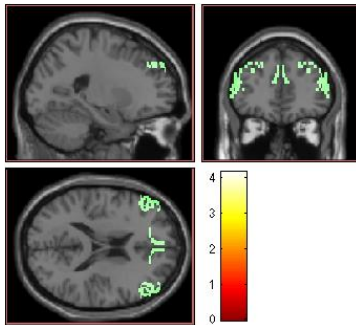


Abbildung 5-6:
ROI dorsolateraler
präfrontaler Kortex

Hypothese 3a: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit hoher Impulsivität.

Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde der Zusammenhang von individueller Impulsivität und Alkoholkonsum statistisch mittels einer Korrelationsanalyse untersucht. Hierfür wurden die Punktwerte der Fragebögen zum Alkoholkonsum (AUDIT, ADS, LDH, OCDS) mit den Werten der Testinstrumente zur Impulsivität (BIS sowie Ergebnis des MCQ) miteinander korreliert.

Hypothese 3b: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit einer vermehrten Aktivität des impulsiven Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma.

Analog zu Hypothese 1 wurden ROI-Analysen für das Striatum, die bilaterale Amygdala, das anteriore Cingulum sowie den ventromedialen präfrontalen Kortex durchgeführt. Als Regressoren dienten hier die Ergebnisse der BIS als Gesamtscore sowie der drei Unterskalen zur aufmerksamkeitsbezogenen, motorischen und nichtplanenden Impulsivität sowie die individuelle *Discounting-Rate* κ , welche aus dem MCQ berechnet wurde.

Hypothese 4: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit einer verminderten Aktivität des regulierenden Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma.

Analog zu Hypothese 2 wurde eine ROI-Analyse für den dorsolateralen präfrontalen Kortex gerechnet und als Regressoren die Punktwerte der BIS mit den 3 Unterskalen AI, MI und NI sowie die individuelle *Discounting-Rate* κ eingesetzt.

Signifikanzniveau und Benennung der Areale

Für jede ROI wurde zunächst eine konfirmatorische Analyse mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ FWE-korrigiert durchgeführt. Wenn diese konfirmatorische Analyse keinen Effekt zeigte (und somit die Hypothese abgelehnt werden musste), wurde im Anschluss zu explorativen Zwecken jeweils eine ROI-Analyse mit einem sehr liberalen Signifikanzniveau von $p < 0.005$ unkorrigiert durchgeführt.

Zusätzlich zu den ROI-Analysen wurden für jede Hypothese schließlich noch explorative *Whole-Brain-Analysen* durchgeführt, um eventuell vorhandene Aktivierungen in weiteren Arealen zu identifizieren, welche nicht Gegenstand unserer Hypothesen waren. Diese explorativen Ergebnisse sollen der Hypothesen-Generierung dienen und werden ebenfalls auf dem sehr liberalen Signifikanzniveau von $p < 0.005$ unkorrigiert berichtet.

Die anatomische Benennung der identifizierten Areale erfolgte mit Hilfe der freien Software xjView¹⁰¹.

6. Ergebnisse

6.1 Auswertung der behavioralen Daten

Um das Trinkverhalten unserer Probanden möglichst differenziert zu erfassen, kamen mehrere Fragebögen zum Einsatz. Im klinisch-diagnostischen Interview zur Diagnostik alkoholbezogener Störungen nach DSM-IV wurde bei allen Probanden eine manifeste Alkoholabhängigkeit ausgeschlossen. Eine Übersicht über die deskriptive Statistik der Testinstrumente findet sich in Tabelle 6-1.

Der AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) wurde eingesetzt, um einen riskanten Alkoholkonsum zu erfassen (Grenzwert bei 8 von maximal 40 Punkten). Dieser Fragebogen wurde ergänzt durch die geschätzte Gesamtmenge des über die Lebenszeit aufgenommenen Alkohols (*Lifetime Drinking History*, LDH). Da unsere Probanden im Mittel 10 Punkte im AUDIT erreichten, kann unsere Stichprobe so charakterisiert werden, dass bei ihr im Durchschnitt riskanter Alkoholkonsum vorlag.

Im ADS-Fragebogen (*Alcohol Dependence Scale*) zur Erfassung von Alkoholabhängigkeitssymptomen zeigten die Probanden überwiegend hohe Punktzahlen mit einem Mittelwert von 31 Punkten (Grenzwert für Vorliegen einer alkoholbezogenen Störung bei 9 Punkten). Dies bestätigte den Verdacht auf einen problematischen Alkoholkonsum in unserer Stichprobe.

Im OCDS-Fragebogen (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*) zur Erfassung des Ausmaßes von Alkoholverlangen (*Craving*) wurden mit einem Mittelwert von 10 Punkten eher niedrige Werte erreicht. Dies legt nahe, dass die Probanden trotz riskanten Alkoholkonsums (abgebildet durch die Werte des AUDIT und der ADS) kein übermäßiges *Craving* zeigten.

Des Weiteren verwendeten wir zwei Testinstrumente zur Einschätzung der Impulsivität unserer Probanden: die *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS) mit den drei Unterskalen zur aufmerksamkeitsbezogenen, motorischen und nichtplanenden Impulsivität sowie den *Monetary Choice Questionnaire* (MCQ) zur Ermittlung der individuellen *Discounting-Rate* k . Das Ergebnis der BIS liefert mit gemittelt 64 Punkten Hinweise auf stark ausgeprägtes impulsives Verhalten der Probanden, wobei insbesondere auf den Subskalen der

motorischen und der nichtplanenden Impulsivität hohe Werte erzielt wurden. Im MCQ zur Erfassung der Fähigkeit zum Belohnungsaufschub ergaben sich große individuelle Unterschiede, ohne dass ein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe der *Discounting-Rate* und den Punktwerten der BIS nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 6-1: Deskriptive Statistik zu den Testinstrumenten AUDIT/OCDS/ADS/LDH/BIS/MCQ

Testinstrument	N	Min	Max	MW	SD
AUDIT (Gesamtscore)	48	1	30	11,08	7,172
ADS (Gesamtscore)	48	25	54	31,73	6,545
OCDS (Gesamtscore)	46	1	28	10,63	6,100
LDH (Gesamtmenge in kg)	49	0,69	2754,30	392,78	529,020
BIS (Gesamtscore)	49	42	80	64,64	8,358
BIS – Aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität (Gesamtscore)	49	9	24	15,55	3,149
BIS - Motorische Impulsivität (Gesamtscore)	49	13	35	23,80	4,813
BIS - Nichtplanende Impulsivität (Gesamtscore)	49	13	36	25,29	4,087
MCQ (log ₁₀ (κ))	49	-3,52	-1,16	-1,92	0,496

Min = Minimum; Max = Maximum; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; AUDIT = *Alcohol Use Disorders Identification Test*; ADS = *Alcohol Dependence Scale*; OCDS = *Obsessive Compulsive Drinking Scale*; LDH = *Lifetime Drinking History*; BIS = *Barratt Impulsiveness Scale*; MCQ = *Monetary Choice Questionnaire*

Eine Übersicht über die deskriptive Statistik der weiteren Fragebögeninstrumente zur Erfassung von depressiven Symptomen, individuell erlebter Angst sowie der Ausprägung einer vorhandenen Nikotinabhängigkeit findet sich in der Tabelle 6-2.

Im Beck Depressions Inventar (BDI) wurde ein relativ hoher mittlerer Punktwert von 26 Punkten gefunden (maximal 63 Punkte erreichbar), was auf das Vorhandensein subjektiv erlebter depressiver Symptome in unserer Stichprobe hinweist. Es wurde jedoch von keinem Studienteilnehmer in der Befragung angegeben, aktuell an einer depressiven Störung zu leiden. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen subjektiv angegebener Depressivität (gemessen mit dem BDI) und den in unserer Studie genutzten Maßen für Alkoholkonsum (AUDIT, LDH, OCDS, ADS) zu untersuchen, wurden die Fragebogenergebnisse statistisch miteinander korreliert (Korrelationsanalyse nach Pearson). Hier zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Dieser Befund legt nahe, dass die mit dem BDI erfasste subjektiv erlebte Depressivität keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Alkoholkonsumverhalten aufwies und somit nicht als konfundierender Faktor für nachfolgende Analysen in Frage kam. Aus diesem Grund wurde darauf verzichtet, bei den Analysen der fMRT-Daten den BDI-Wert als Covariate zu berücksichtigen.

Das *State-Trait-Anxiety-Inventory* (STAI) bot mit durchschnittlich 48 Punkten (maximal 80 Punkte erreichbar) keinen Anhalt für ein ausgeprägtes, pathologisches Angsterleben in unserer Stichprobe.

Mit einem Mittelwert von 1,5 Punkten (maximal 10 Punkte erreichbar) des *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND) zeigte sich kein Hinweis auf eine stark ausgeprägte Nikotinabhängigkeit in unserer Stichprobe.

Tabelle 6-2: Deskriptive Statistik zu den Testinstrumenten BDI/STAI/FTND

Testinstrument	N	Min	Max	MW	SD
BDI (Summe)	35	21	39	26.09	4.883
STAI (Summe)	35	45	52	48.86	1.700
FTND (Summe)	35	1	2	1.51	0.51

Min = Minimum; Max = Maximum; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BDI = Beck Depressions-Inventar; STAI = *Stait-Trait-Anxiety-Inventory*; FTND = *Fagerström Test for Nicotine Dependence*

6.2 Testung Hypothese 1: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit einer Hyperaktivität des impulsiven Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma

Zur Testung der ersten Hypothese wurden zuerst confirmatorische ROI-Analysen für das Striatum, die Amygdala, den ventromedialen präfrontalen Kortex sowie das anteriore Cingulum durchgeführt. Um weitere Effekte außerhalb der definierten ROIs nachzuweisen, wurden im Anschluss explorative Whole-Brain-Analysen gerechnet. Als Regressoren wurden in separaten Analysen die Werte der Fragebögen AUDIT, ADS, OCDS und LDH verwendet.

6.2.1 AUDIT: ROI-Analysen

Für die positive Korrelation des AUDIT-Scores mit der BOLD-Antwort im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma (Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol) zeigten sich keine signifikanten Aktivierungen ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) in den ROIs des Striatums, der Amygdala, des anterioren Cingulums sowie dem ventromedialen präfrontalen Kortex. Es ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Befunde in der ergänzend durchgeführten explorativen ROI-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.2.2 AUDIT: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse zeigte sich kein signifikanter Befund für den Zusammenhang zwischen AUDIT-Score und BOLD-Antwort im *Cue-Reactivity*-Paradigma (Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol, $p < 0.005$ unkorrigiert).

6.2.3 LDH: ROI-Analysen

Für den Zusammenhang zwischen den Werten der LDH und der BOLD-Antwort für den Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol zeigten sich keine signifikanten Aktivierungen in den confirmatorischen ROI-Analysen des Striatums, der Amygdala, des ventromedialen präfrontalen Kortex sowie des anterioren Cingulums ($p < 0.05$ FWE-korrigiert). Auch in den explorativen ROI-Analysen dieser Areale zeigten sich keine signifikanten Befunde ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.2.4 LDH: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* ($p < 0.005$ unkorrigiert) war kein signifikanter Befund für den Zusammenhang eines hohen LDH-Wertes mit der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol nachweisbar.

6.2.5 ADS: ROI-Analysen

Es ergaben sich keine signifikanten Befunde im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol im Zusammenhang mit einem hohen Punktwert der ADS in den confirmatorischen ROI-Analysen des Striatums, der Amygdala, des ventromedialen präfrontalen Kortex sowie des anterioren Cingulums ($p < 0.05$ *FWE*-korrigiert). Es zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Aktivierungen in den explorativen ROI-Analysen ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.2.6 ADS: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* zeigten sich keine signifikanten Aktivierungen für den Zusammenhang des Summenwertes der ADS mit der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.2.7 OCDS: ROI-Analysen

In den confirmatorischen ROI-Analysen des Striatums, der Amygdala, des ventromedialen präfrontalen Kortex und des anterioren Cingulums mit dem Punktwert des OCDS als Regressor zeigten sich keine signifikanten Befunde im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol ($p < 0.05$ *FWE*-korrigiert). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Aktivierungen in den explorativen ROI-Analysen ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.2.8 OCDS: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* zeigten sich für den Zusammenhang eines hohen Punktwerts im OCDS mit der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol keine signifikanten Aktivierungen ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.3 Testung Hypothese 2: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit einer Hypoaktivität des regulierenden Systems im *Cue-Reactivity-Paradigma*

Für die Testung dieser Hypothese wurden die Punktwerte der Fragebögen bezüglich des Alkoholkonsums (AUDIT, ADS, OCDS und LDH) in separaten Analysen als Regressoren bei der Auswertung der BOLD-Antworten, die im Alkohol-*Cue-Reactivity-Paradigma* gemessen wurden, verwendet. Dabei wurden ROI-Analysen des dorsolateralen präfrontalen Kortex gerechnet. Anschließend erfolgten wie bei den Analysen zu Hypothese 1 (Abschnitt 6.2) explorative *Whole-Brain-Analysen*, um weitere Areale zu identifizieren, die negativ mit riskantem Alkoholkonsum korrelieren.

Die gefundenen Aktivierungen berichte ich hier in Tabellen unter Angabe der jeweiligen *Peak-Voxel* (MNI-Koordinaten x, y, z) sowie der Hemisphäre, der Größe des Clusters (#voxel), des T-Wertes sowie des unkorrigierten p-Wertes (p_{unc}).

6.3.1 AUDIT: ROI-Analysen

In der konfirmatorischen ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p < 0.05$ *FWE*-korrigiert) ergaben sich keine signifikanten Befunde. In der explorativen ROI-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert) zeigte sich eine negative Korrelation zwischen AUDIT-Score und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol des Gyrus frontalis medius.

Tabelle 6-3: ROI-Analyse dlPFC: Regressor AUDIT (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p_{unc}
		x	y	z			
Gyrus frontalis medius / BA 46	R	48	41	22	3	4.17	0.000

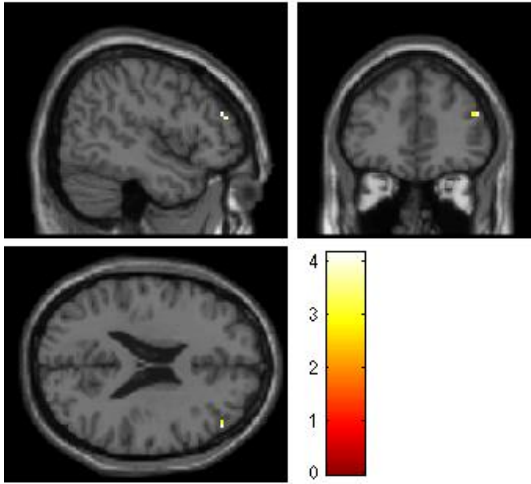


Abbildung 6-1:
Cluster Gyrus frontalis medius rechts

6.3.2 Explorative Analyse AUDIT

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* ($p < 0.005$ unkorrigiert) zeigte sich im Cerebellum und im Gyrus occipitalis medius beidseits ein negativer Zusammenhang zwischen AUDIT-Score und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. Höhere AUDIT-Punktwerte waren mit geringeren BOLD-Antworten in diesen Arealen assoziiert.

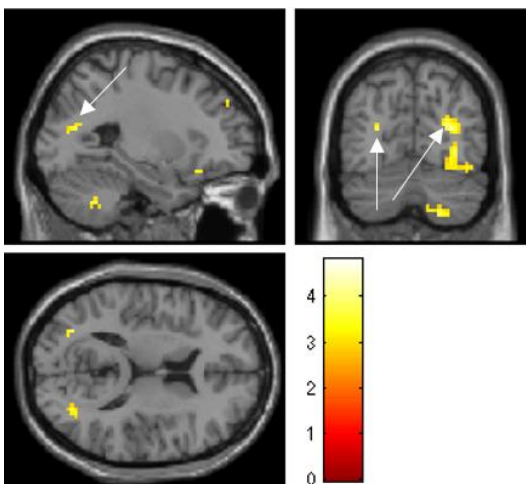


Abbildung 6-2: Cluster Gyrus occipitalis medius beidseits (Pfeile)

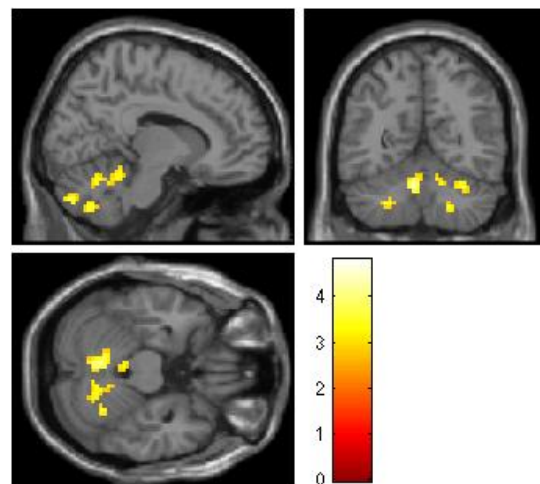


Abbildung 6-3: Cluster Cerebellum beidseits

Tabelle 6-4: Explorative Analyse: Regressor AUDIT
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc.}
		x	y	z			
Anteriores Cerebellum, Fastigium	L	-6	-58	-29	168	4,67	0.000
Posteriores Cerebellum, Tonsille	R	21	-64	-44	87	4,20	0.000
Posteriores Cerebellum, Pyramis	R	12	-82	-38	23	3,85	0.000
Posteriores Cerebellum, Tonsille	L	-24	-55	-41	18	3,71	0.000
Gyrus occipitalis medius	R	36	-73	-14	123	4,15	0.000
Gyrus occipitalis medius	L	-30	-73	13	12	3,73	0.000
Anteriores Cerebellum, Culmen	L	-3	-40	-26	20	3,26	0.001

6.3.3 ADS: ROI-Analysen

In der konfirmatorischen ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) zeigte sich keine negative Korrelation zwischen Punktwert der ADS und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. In der explorativen ROI-Analyse war in diesem Zusammenhang eine vermehrte BOLD-Aktivierung des Gyrus frontalis medius nachweisbar.

Tabelle 6-5: ROI-Analyse dlPFC: Regressor ADS
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc.}
		x	y	z			
Gyrus frontalis medius / BA 46	R	48	41	22	2	3.18	0.002

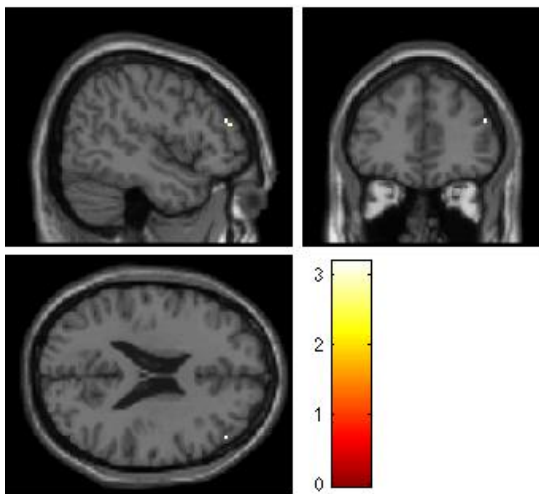


Abbildung 6-4:
Cluster Gyrus frontalis medius rechts

6.3.4 ADS: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* zeigte sich im Cerebellum und im linken Gyrus frontalis inferior ein negativer Zusammenhang zwischen ADS-Punktwert und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. Höhere Punktwerte der ADS waren mit geringeren BOLD-Antworten in diesen Arealen assoziiert.

Tabelle 6-6: Explorative Analyse: Regressor ADS
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	$p_{unc.}$
		x	y	z			
Posteriore Cerebellum, Tonsille	R	21	-61	-41	26	3,62	0.000
Anteriore Cerebellum, Culmen	R	12	-43	-20	13	3,48	0.001
Anteriore Cerebellum, Fastigium	L	-6	-58	-26	10	3,43	0.001
Gyrus frontalis inferior / BA 47	L	-27	23	-17	12	3,12	0.002

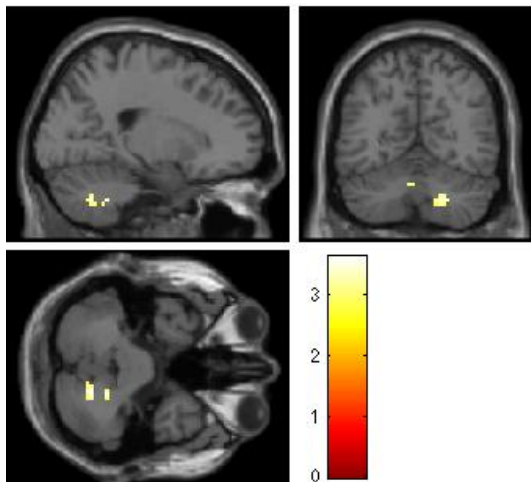


Abbildung 6-5:
Cluster Cerebellum

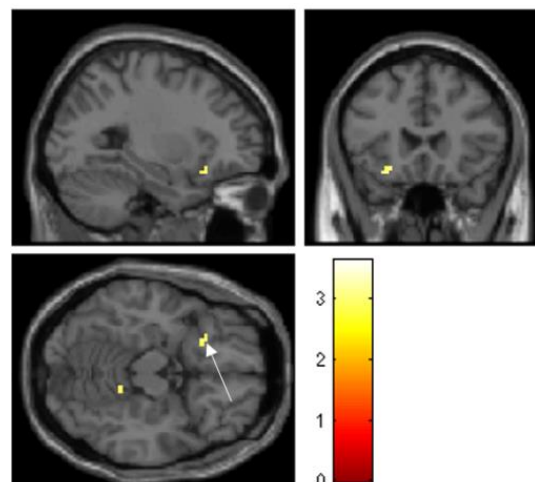


Abbildung 6-6:
Cluster Gyrus frontalis inferior links
(Pfeil)

6.3.5 OCDS: ROI-Analysen

In der confirmatorischen ROI-Analyse ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigte sich keine negative Korrelation zwischen Punktwert der OCDS und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. In der explorativen ROI-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert) war eine verstärkte BOLD-Antwort im rechten Gyrus frontalis medius nachweisbar.

Tabelle 6-7: ROI-Analyse dIPFC: Regressor OCDS
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc..}
		x	y	z			
Gyrus frontalis medius / BA 46	R	48	41	22	2	3.10	0.001

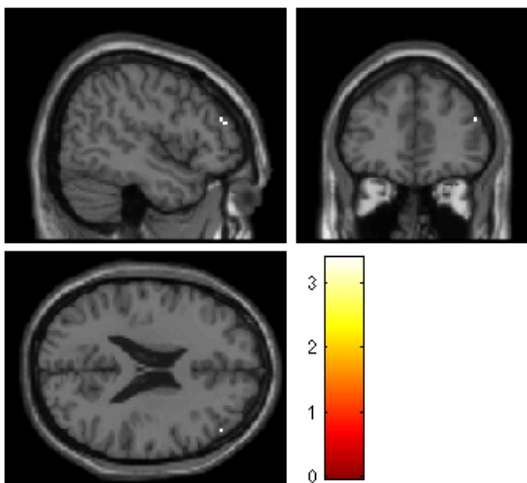


Abbildung 6-7: Cluster Gyrus frontalis medius rechts

6.3.6 OCDS: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Punktwert der OCDS und BOLD-Antwort im Cerebellum beidseits im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. Höhere Punktwerte der OCDS waren mit einer geringeren Aktivierung der cerebellären Areale assoziiert.

Tabelle 6-8: Explorative Analyse: Regressor OCDS
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc.}
		x	y	z			
Anteriores Cerebellum	R	6	-40	29	36	3,44	0.001
Posteriores Cerebellum, Tonsille	L	-33	-49	-50	5	3,23	0.001
Posteriores Cerebellum, Declivus	L	-6	-61	-29	12	3.07	0.002

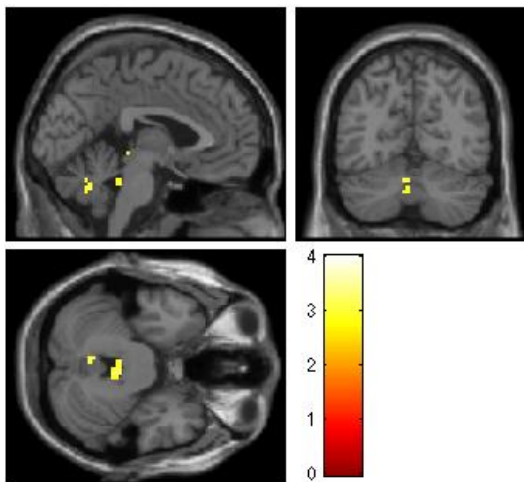


Abbildung 6-8:
Cluster Cerebellum beidseits

6.3.7 LDH: ROI-Analysen

In der confirmatorischen ROI-Analyse ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) und der explorativen ROI-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert) des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigte sich keine negative Korrelation zwischen LDH und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol.

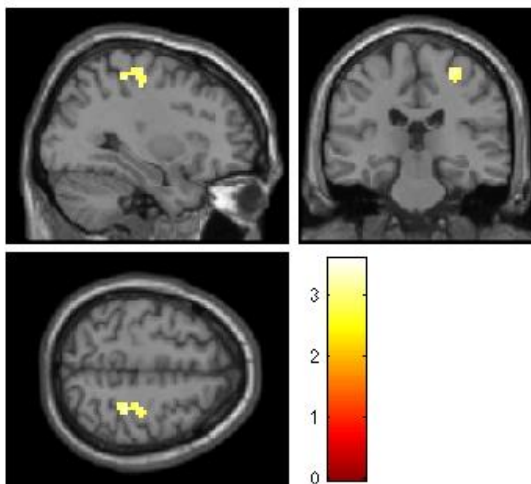
6.3.8 Explorative Analyse LDH

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse zeigte sich eine negative Korrelation zwischen LDH und BOLD-Antwort im Gyrus praecentralis rechts sowie im Cerebellum links im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol ($p < 0.005$ unkorrigiert). Eine höhere

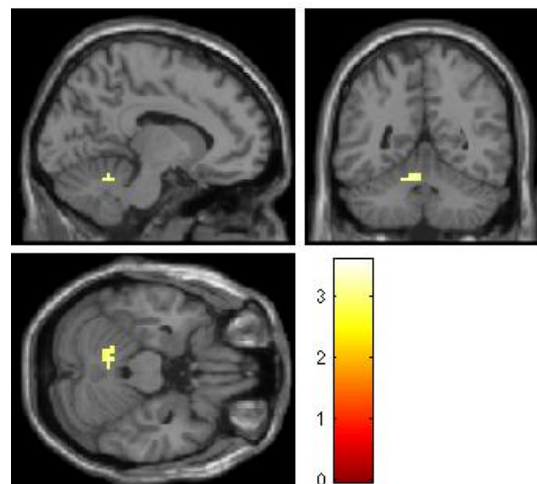
Alkoholkonsummenge (LDH) war mit geringerer BOLD-Aktivierung in diesen Arealen assoziiert.

*Tabelle 6-9: Explorative Analyse: Regressor LDH
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)*

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	$p_{unc..}$
		x	y	z			
Gyrus praecentralis / BA 4	R	30	-34	55	53	3.50	0.001
Anteriores Cerebellum, Culmen	L	-6	-52	-20	15	3.29	0.001



*Abbildung 6-9:
Cluster Gyrus praecentralis rechts*



*Abbildung 6-10:
Cluster Cerebellum links*

6.4 Testung Hypothese 3a – Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit hoher Impulsivität

Zur Testung dieser Hypothese wurden die Werte der Testinstrumente zur Einschätzung der individuellen Impulsivität (BIS Gesamtscore sowie die Unterskalen aufmerksamkeitsbezogene (AI), motorische (MI) und nichtplanende (NI) Impulsivität sowie die individuell berechnete *Discounting-Rate* κ aus dem MCQ) mit den Scores der alkoholbezogenen Fragebögen korreliert (Korrelationsanalyse nach Pearson, s. Tabelle 6-10).

Hier zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Werten der verschiedenen Fragebögen zum Alkoholkonsumverhalten AUDIT, ADS, OCDS und LDH. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Punktwerten bezüglich des Alkoholkonsums und den Impulsivitätsparametern war jedoch lediglich für die BIS-Unterskala zur nichtplanenden Impulsivität mit dem Punktwert des AUDIT sowie dem ADS nachweisbar. Insbesondere der BIS-Gesamtscore und der MCQ zeigten keine Korrelation mit den Punktwerten der Fragebögen zum Alkoholkonsum.

Tabelle 6-10: Korrelationsanalyse nach Pearson

		AUDIT (Summe)	OCDS (Summe)	ADS (Summe)	LDH (kg)	BIS (Summe)	BIS AI (Summe)	BIS MI (Summe)	BIS NI (Summe)	MCQ (log ₁₀ (κ))
AUDIT (Summe)	Kor(Pearson)	1	,766**	,815**	,474**	,165	,218	-,107	,298*	,106
	Signifikanz ¹		,000	,000	,001	,262	,137	,468	,040	,474
	N	48	45	47	48	48	48	48	48	48
OCDS (Summe)	Kor(Pearson)	,766**	1	,775**	,489**	-,051	-,005	-,258	,220	,124
	Signifikanz ¹	,000		,000	,001	,735	,971	,083	,142	,411
	N	45	46	46	46	46	46	46	46	46
ADS (Summe)	Kor(Pearson)	,815**	,775**	1	,505**	,179	,187	-,156	,411**	,130
	Signifikanz ¹	,000	,000		,000	,225	,203	,290	,004	,380
	N	47	46	48	48	48	48	48	48	48
LDH (kg)	Kor(Pearson)	,474**	,489**	,505**	1	-,069	-,095	-,083	,030	,063
	Signifikanz ¹	,001	,001	,000		,640	,518	,571	,835	,669
	N	48	46	48	49	49	49	49	49	49
BIS (Summe)	Kor(Pearson)	,165	-,051	,179	-,069	1	,744**	,678**	,673**	-,083
	Signifikanz ¹	,262	,735	,225	,640		,000	,000	,000	,573
	N	48	46	48	49	49	49	49	49	49
BIS AI (Summe)	Kor(Pearson)	,218	-,005	,187	-,095	,744**	1	,248	,459**	-,165
	Signifikanz ¹	,137	,971	,203	,518	,000		,086	,001	,257
	N	48	46	48	49	49	49	49	49	49
BIS MI (Summe)	Kor(Pearson)	-,107	-,258	-,156	-,083	,678**	,248	1	,018	-,134
	Signifikanz ¹	,468	,083	,290	,571	,000	,086		,900	,357
	N	48	46	48	49	49	49	49	49	49
BIS NI (Summe)	Kor(Pearson)	,298*	,220	,411**	,030	,673**	,459**	,018	1	,117
	Signifikanz ¹	,040	,142	,004	,835	,000	,001	,900		,425
	N	48	46	48	49	49	49	49	49	49
MCQ (log₁₀(κ))	Kor(Pearson)	,106	,124	,130	,063	-,083	-,165	-,134	,117	1
	Signifikanz ¹	,474	,411	,380	,669	,573	,257	,357	,425	
	N	48	46	48	49	49	49	49	49	49

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant; ¹ . 2-seitige Signifikanz

6.5 Testung Hypothese 3b – Hohe Impulsivität ist assoziiert mit vermehrter Aktivität des impulsiven Systems im Cue-Reactivity-Paradigma

Für die Testung dieser Hypothese wurden die Punktwerte der BIS als Gesamtscore sowie die einzelnen Unterskalen zur aufmerksamkeitsbezogenen (AI), motorischen (MI) und nichtplanenden (NI) Impulsivität sowie die individuelle *Discounting-Rate* κ (aus dem MCQ errechnet) in separaten Analysen der fMRT-Daten als Regressoren verwendet. Analog zum Vorgehen bezüglich Hypothese 1 wurden konfirmatorische ROI-Analysen des Striatums, der Amygdala, des ventromedialen präfrontalen Kortex sowie des anterioren Cingulums durchgeführt. Hiermit sollte getestet werden, inwiefern hohe individuelle Impulsivität die Verarbeitung Alkohol-assoziiertes Stimuli im impulsiven System beeinflusst.

6.5.1 BIS: ROI-Analysen

In den konfirmatorischen ROI-Analysen des Striatums, der Amygdala, des ventromedialen präfrontalen Kortex sowie des anterioren Cingulums zeigte sich keine positive Korrelation zwischen den jeweiligen Punktwerten der BIS-Skalen (Gesamtpunktwert sowie Unterskalen AI, MI und NI) und der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol ($p < 0.05$ FWE-korrigiert). Es ergaben sich ebenfalls keine Befunde in den explorativen ROI-Analysen ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.5.2 BIS: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse zeigte sich keine positive Korrelation zwischen den Punktwerten der BIS-Skalen und der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.5.3 MCQ: ROI-Analysen

Zwischen der individuellen *Discounting-Rate* κ als Maß für Impulsivität und der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol zeigte sich in den ROIs des Striatums, der Amygdala, des anterioren Cingulums und des ventromedialen präfrontalen Kortex keine positive Korrelation ($p < 0.05$ FWE-korrigiert). Es ergaben sich ebenfalls keine Befunde in den explorativen ROI-Analysen ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.5.4 MCQ: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* war eine positive Korrelation zwischen *Discounting-Rate* κ und der BOLD-Aktivierung in der Medulla oblongata und im Pons für den Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol nachweisbar. Eine höhere *Discounting-Rate* war mit einer verstärkten BOLD-Antwort in diesen Arealen assoziiert.

Tabelle 6-11: Explorative Analyse: Regressor MCQ
(positive Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc..}
		x	y	z			
Hirnstamm, Medulla	R	6	-31	-50	19	3.43	0.001
Hirnstamm, Pons	R	3	-40	-38	21	3.28	0.001

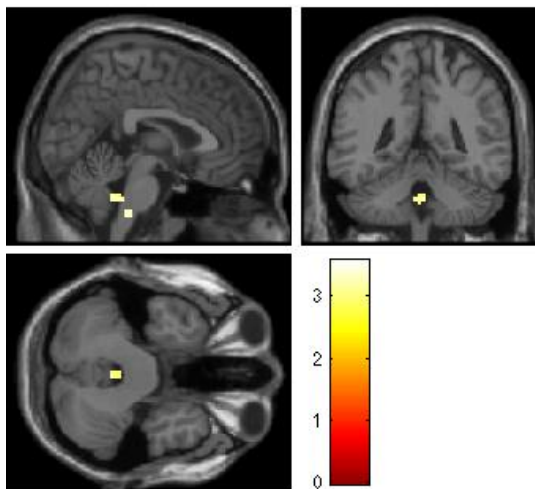


Abbildung 6-11: Cluster Hirnstamm

6.6 Testung Hypothese 4: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit verminderter Aktivität des regulierenden Systems im *Cue-Reactivity*-Paradigma

Für die Testung dieser Hypothese wurde eine ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex durchgeführt. Als Regressoren wurden in separaten Analysen die Punktwerte der BIS mit den jeweiligen drei Unterskalen sowie die individuelle *Discounting-Rate* κ verwendet. Um weitere Areale zu identifizieren, deren BOLD-Antwort in der *Alkohol-Cue-Reactivity* negativ mit Impulsivität korreliert, wurden wiederum explorative *Whole-Brain*-Analysen durchgeführt. Zur besseren Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse für die jeweiligen Unterskalen der BIS einzeln dargestellt.

6.6.1 BIS Gesamtscore: ROI-Analysen

In der konfirmatorischen ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p < 0.05$ *FWE*-korrigiert) zeigte sich keine negative Korrelation zwischen Gesamtpunkt看wert der BIS und der BOLD-Antwort im *Alkohol-Cue-Reactivity*-Paradigma. Es war ebenfalls kein signifikanter Befund in der explorativen ROI-Analyse nachweisbar ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.6.2 BIS Gesamtscore: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse war eine negative Korrelation zwischen Gesamtpunkt看wert der BIS und der BOLD-Antwort im Cerebellum, im Thalamus, im Hirnstamm, im linken Lobulus parietalis inferior und im rechten Gyrus fusiformis für den Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol nachweisbar. Hohe Punktwerte der BIS waren mit einer geringeren BOLD-Antwort in diesen Arealen assoziiert.

Tabelle 6-12: Explorative Analyse: Regressor BIS Gesamtscore
(negative Korrelation Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	$p_{unc.}$
		x	y	z			
Anteriores Cerebellum, Culmen	L	-15	-34	-20	185	4,19	0.000
Hirnstamm, Medulla	L	-6	-43	-44	55	4,16	0.000
Posteriores Cerebellum, Pyramis	R	18	-64	-38	24	3,48	0.001
Thalamus	L	-3	-7	-2	16	3,21	0.001
Lobulus parietalis inferior / BA 40	L	-51	-46	49	8	3,13	0.002
Posteriores Cerebellum, Tuber	R	36	-70	-35	14	3,01	0.003
Gyrus fusiformis / BA 37	R	36	-43	-14	6	2,98	0.003
anteriores Cerebellum, Culmen	R	30	-52	-23	5	2,87	0.004

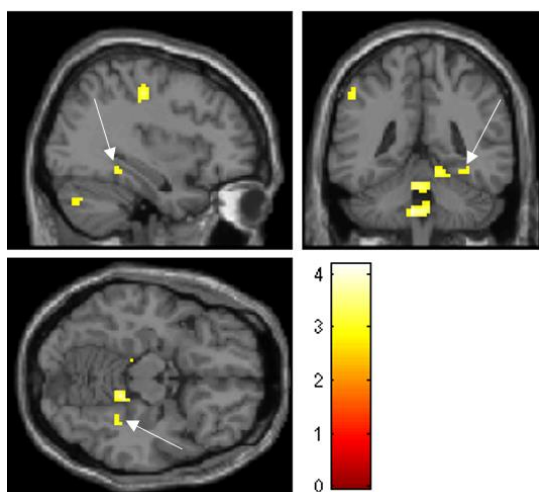


Abbildung 6-12:
Cluster Gyrus fusiformis rechts

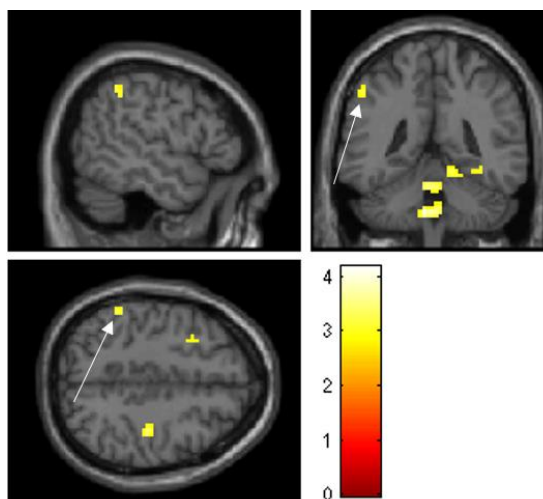


Abbildung 6-13:
Cluster Lobulus parietalis inferior (Pfeil)

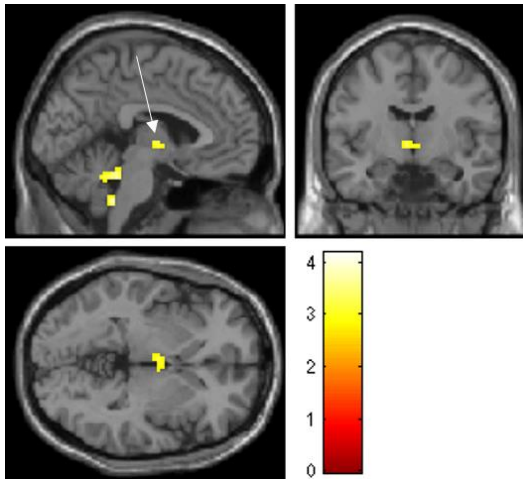


Abbildung 6-14:
Cluster Thalamus (Pfeil)

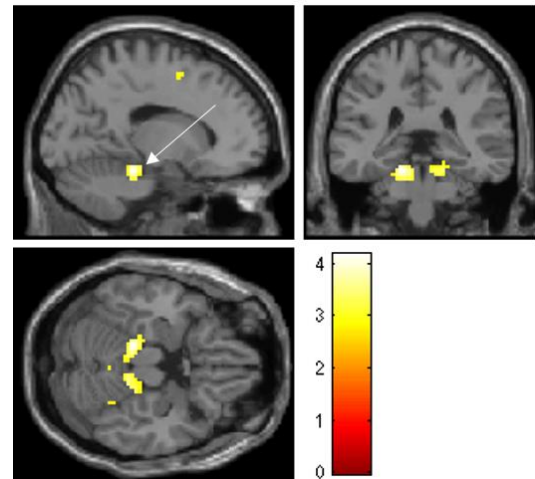


Abbildung 6-15:
Cluster Cerebellum beidseits (Pfeil)

6.6.3 BIS Aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität (AI): ROI-Analyse

Es zeigte sich keine negative Korrelation zwischen Punktwert der BIS-AI und der BOLD-Antwort in der konfirmatorischen ($p < 0.05$ *FWE*-korrigiert) und in der explorativen ($p < 0.005$ unkorrigiert) ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol.

6.6.4 BIS AI: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse war eine negative Korrelation zwischen BIS-AI und BOLD-Antwort im Cerebellum, im rechten Lobulus parietalis inferior, im rechten Precuneus, im linken Gyrus lingualis, im rechten Gyrus temporalis medius sowie der linksseitigen Medulla oblongata im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol nachweisbar. Hohe Punktwerte der BIS-AI waren mit einer geringeren BOLD-Aktivierung in diesen Arealen assoziiert.

Tabelle 6-13: Explorative Analyse: Regressor BIS-AI
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	$p_{unc.}$
		x	y	z			
Posteriores Cerebellum, Lobulus semilunaris inferior	R	24	-61	-50	66	4,34	0.000
Anteriores Cerebellum, Culmen	L	-9	-37	-23	328	4,3	0.000
Lobulus parietalis inferior / BA 40	R	57	-52	40	21	3,75	0.00
Precuneus / BA 7	R	9	-55	43	16	3,75	0.000
Gyrus lingualis / BA 18	L	-6	-67	1	22	3,46	0.001
Hirnstamm, Medulla	L	-6	-43	-44	12	3,44	0.001
Gyrus temporalis medius / BA 39	R	45	-64	25	7	3,39	0.001
Posteriores Cerebellum, Tuber	L	-45	-67	-38	7	3,31	0.001
Posteriores Cerebellum, Tonsille	R	9	-49	-44	5	3,04	0.002

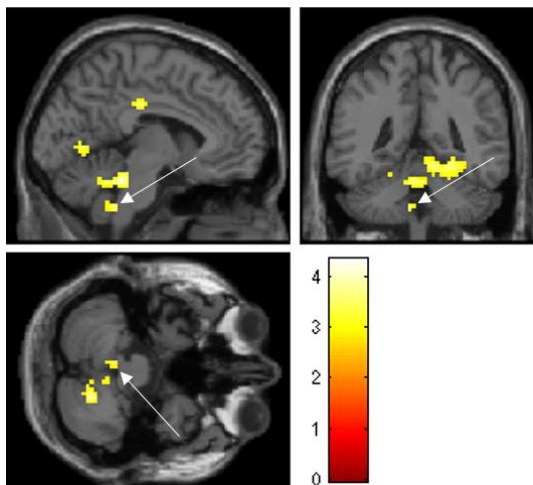


Abbildung 6-16:
Cluster Hirnstamm, Medulla links (Pfeil)

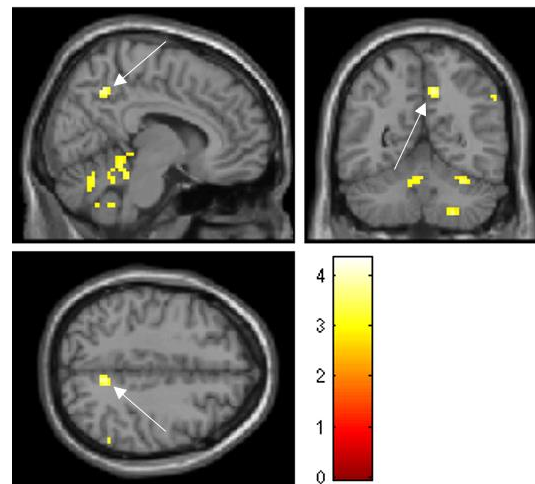


Abbildung 6-17:
Cluster Precuneus rechts (Pfeil)

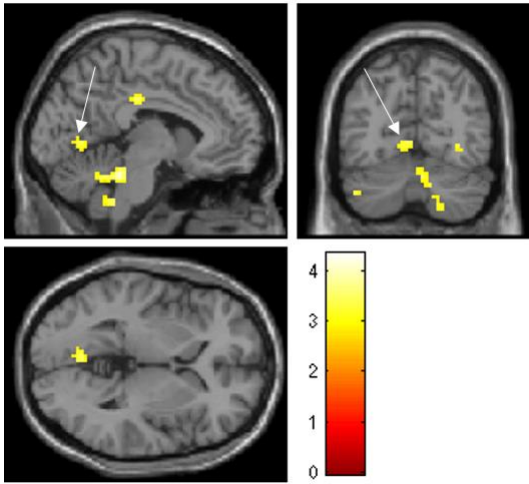


Abbildung 6-18:
Cluster Gyrus lingualis links (Pfeil)

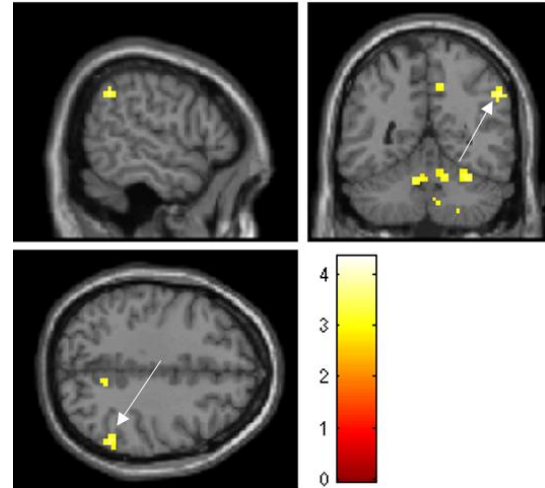


Abbildung 6-19:
Cluster Lobulus parietalis inferior rechts
(Pfeil)

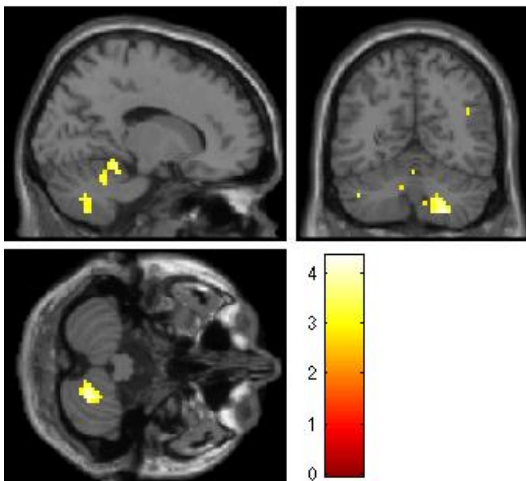


Abbildung 6-20:
Cluster Cerebellum beidseits

6.6.5 BIS Motorische Impulsivität (MI): ROI-Analysen

In der konfirmatorischen ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigten sich keine signifikanten Befunde ($p < 0.05$ FWE-korrigiert). Jedoch war in der explorativen ROI-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert) eine negative Korrelation zwischen BIS-MI und BOLD-Antwort im Gyrus frontalis inferior links im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol nachweisbar.

Tabelle 6-14: ROI-Analyse dIPFC: Regressor BIS MI (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc..}
		x	y	z			
Gyrus frontalis inferior / BA 9	L	-48	14	40	28	3.43	0.000

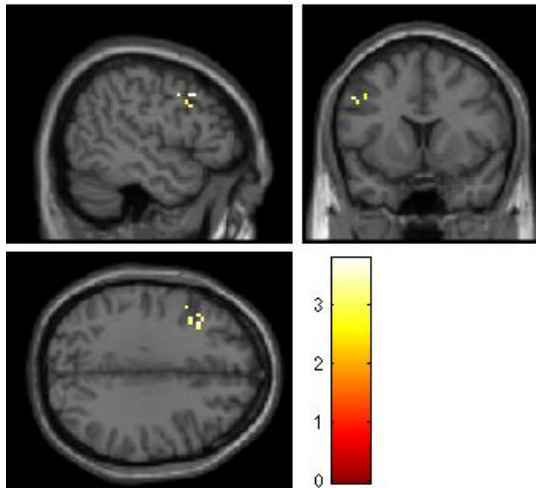


Abbildung 6-21:
Cluster Gyrus frontalis inferior links

6.6.6 BIS MI: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* ($p < 0.005$ unkorrigiert) zeigte sich eine negative Korrelation zwischen BIS-MI und der BOLD-Antwort im Cerebellum, im linken Gyrus temporalis medius und im linken Putamen im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. Ein hoher Punktwert der BIS-MI war mit einer geringeren BOLD-Aktivierung in diesen Arealen assoziiert.

Es waren außerdem BOLD-Antworten im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (BA 9) nachweisbar, welche aber bereits in der ROI-Analyse in Abschnitt 6.6.5. gezeigt wurden. Es wird deshalb auf die wiederholte Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 6-15: Explorative Analyse: Regressor BIS-MI
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc.}
		x	y	z			
Gyrus temporalis medius / BA 21	L	-60	-28	-14	107	4.17	0.000
Anteriores Cerebellum, Culmen	R	18	-34	-20	13	3.29	0.001
Posteriores Cerebellum, Tuber	R	30	-71	-35	11	3.13	0.002
Putamen, Nucleus lentiformis	L	-24	5	10	11	3.10	0.002

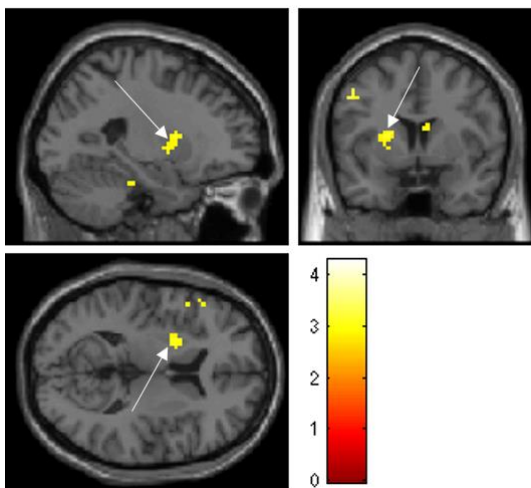


Abbildung 6-22:
Cluster Putamen links (Pfeil)

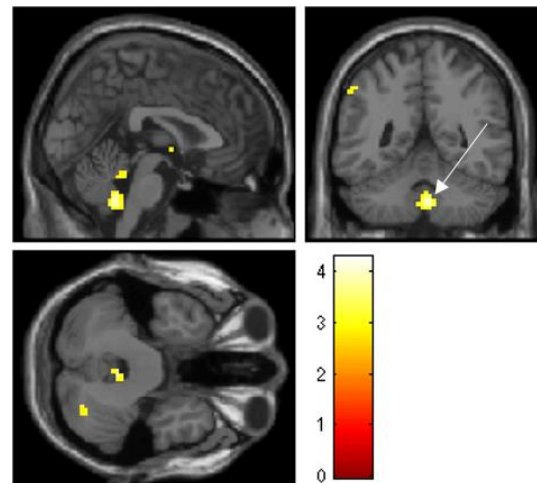


Abbildung 6-23:
Cluster Cerebellum rechts (Pfeil)

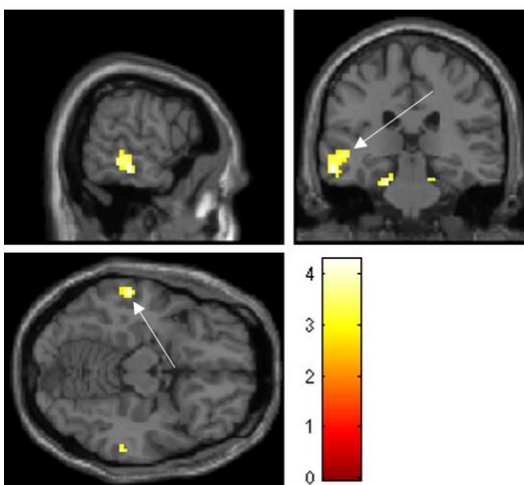


Abbildung 6-24:
Cluster Gyrus temporalis medius links (Pfeil)

6.6.7 BIS Nichtplanende Impulsivität (NI): ROI-Analysen

In der confirmatorischen ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) und der explorativen ($p < 0.005$ unkorrigiert) ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigten sich keine signifikanten Befunde hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen BIS-NI und BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol.

6.6.8 BIS NI: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse zeigte sich keine negative Korrelation des Punktwertes der BIS-NI und der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol ($p < 0.005$ unkorrigiert).

6.6.9 MCQ: ROI-Analysen

Eine negative Korrelation zwischen individueller *Discounting-Rate* und BOLD-Antwort im linken Gyrus frontalis superior zeigte sich in der explorativen ROI-Analyse ($p < 0.005$ unkorrigiert) des dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol. In der confirmatorischen ROI-Analyse ($p < 0.05$ FWE-korrigiert) zeigte sich kein signifikanter Befund.

Tabelle 6-16: ROI-Analyse dlPFC: Regressor MCQ
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc..}
		x	y	z			
Gyrus frontalis superior / BA 9	L	-21	44	40	2	3.12	0.002

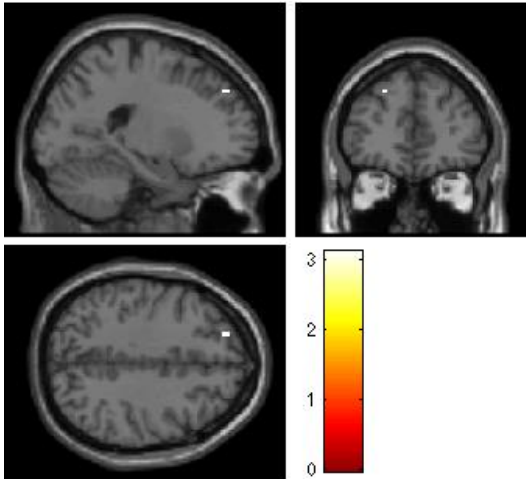


Abbildung 6-25:
Cluster Gyrus frontalis superior links

6.6.10 MCQ: Explorative Analyse

In der explorativen *Whole-Brain-Analyse* zeigte sich eine negative Korrelation zwischen individueller *Discounting-Rate* und der BOLD-Antwort im linken Cerebellum im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol.

Tabelle 6-17: Explorative Analyse: Regressor MCQ
(negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)

Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			#voxel	T	p _{unc.}
		x	y	z			
Posteriore Cerebellum, Pyramis	L	-12	-85	-38	7	3.30	0.001

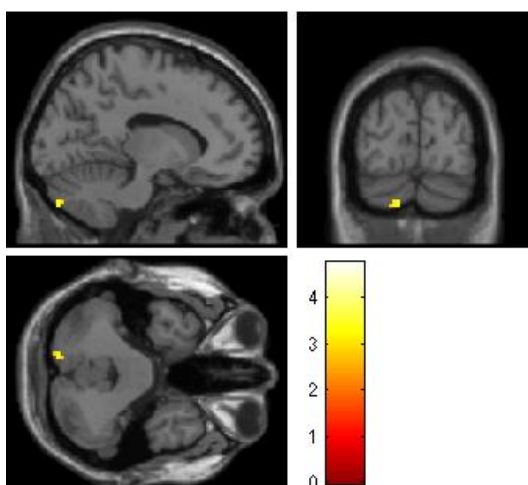


Abbildung 6-26:
Cluster Cerebellum links

7. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang von Alkoholkonsumverhalten und Impulsivität mit der *Cue Reactivity* bei der Betrachtung Alkohol-assoziiertes Stimuli in einem fMRT-Experiment bei Probanden mit riskantem Trinkverhalten.

Auf Grundlage der bereits vorhandenen Studien mit vergleichbarem Design entwickelten wir mehrere Hypothesen, die wir mit unserer Studie überprüfen wollten. So erwarteten wir bei Probanden mit hohem Alkoholkonsum eine verstärkte Aktivierung von Arealen des impulsiven Systems sowie eine verminderte Aktivität von Arealen des regulierenden Systems bei der Betrachtung alkoholischer Stimuli. Außerdem erwarteten wir einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Alkoholkonsums und der individuellen Impulsivität. Diese Assoziation wurde bereits häufig als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit diskutiert. Deshalb erwarteten wir auch bei Probanden mit hoher Impulsivität eine verstärkte Aktivierung von Arealen des impulsiven Systems und eine verminderte Aktivierung von Arealen des regulierenden Systems bei der Betrachtung von alkoholischen Stimuli.

Zur Testung der Hypothesen wurden konfirmatorische Analysen in den verschiedenen Arealen des impulsiven und regulierenden Systems durchgeführt. Die Auswahl und Definition dieser Areale erfolgte auf Grundlage bereits vorhandener Studien. Alle in der vorliegenden Arbeit durchgeführten konfirmatorischen Analysen blieben ohne signifikante Ergebnisse. Deshalb müssen die Hypothesen allesamt verworfen werden. Eine mögliche Erklärung für den nicht nachweisbaren Effekt könnte darin liegen, dass unsere Stichprobe zu klein war, um den (möglicherweise nicht sehr ausgeprägten) Effekt zu erfassen. Die Untersuchung großer Stichproben von Menschen mit riskantem Alkoholkonsum erscheint wünschenswert. Um in unserem Datensatz zu explorieren, ob sich ein Effekt andeutet, haben wir versuchsweise die Schwelle sehr liberal auf $p < 0.005$ unkorrigiert gesenkt und einerseits nochmals gezielt die ROIs untersucht und andererseits *Whole-Brain-Analysen* durchgeführt. Wenn nun im weiteren Verlauf der Diskussion die mit dieser liberalen Schwelle erhobenen Befunde diskutiert werden, ist dabei immer zu beachten, dass diese einen sehr vorläufigen und explorativen Charakter haben.

In den ROI-Analysen ließen sich bezüglich des impulsiven Systems, speziell des Striatums, des ventromedialen präfrontalen Kortex, des anterioren Cingulum und der Amygdala, keine Hinweise auf eine verstärkte Aktivierung im Rahmen der *Alkohol-Cue-Reactivity* finden (weitere Ausführungen siehe Abschnitt 7.1). Es ergaben sich allerdings Hinweise auf eine verminderte Aktivität des regulierenden Systems, speziell der Brodmann-Areale 9 und 46 als Bestandteile des präfrontalen Kortex, im Zusammenhang mit höherem Alkoholkonsum (siehe Abschnitt 7.2).

In den explorativen Analysen suchten wir nach weiteren Arealen außerhalb der ROIs, die mit Alkoholkonsum und Impulsivität im Zusammenhang stehen könnten. Hier fielen verstärkte Aktivierungen verschiedener Anteile des Cerebellums im Zusammenhang mit einem weniger stark ausgeprägten Alkoholkonsum sowie auch niedrigerer Impulsivität auf. Die Rolle des Cerebellums bei Alkoholabhängigkeit bzw. riskantem Alkoholkonsum ist bislang kaum im Fokus der Untersuchung gewesen. Vergleichbare Befunde, wie wir sie in der vorliegenden Untersuchung nachweisen konnten, wurden bislang nur vereinzelt in anderen Studien berichtet. Hier bietet sich möglicherweise ein interessanter neuer Ansatzpunkt für weitere Fragestellungen in der Alkoholforschung. Für die Einordnung unserer Ergebnisse siehe Abschnitt 7.2.2.

Das Besondere an der vorliegenden Studie ist die Zusammensetzung der Stichprobe mit dem Ziel, dass ausschließlich Probanden mit riskantem Alkoholkonsum, jedoch nicht mit dem Vollbild der Alkoholabhängigkeit untersucht wurden. Dies stellt einen Unterschied zu dem Großteil der bislang veröffentlichten Studien zur *Alkohol-Cue-Reactivity* dar, in denen hauptsächlich Probanden mit manifester Alkoholabhängigkeit (sowohl aktiv konsumierend als auch abstinent nach Entzugstherapie zum Zeitpunkt der Untersuchungen) betrachtet wurden. Die Untersuchung von Probanden mit riskantem Trinkverhalten ist von Interesse, weil gemäß aktuellem Forschungsstand und aktueller Klassifikationssysteme (DSM 5) problematischer Alkoholkonsum dimensional Verstanden wird.¹⁴ Man geht also davon aus, dass sich Alkoholkonsum auf einem Kontinuum von normalem über riskanten Konsum bis hin zu Missbrauch und Abhängigkeit darstellen lässt. Die Untersuchung von Probanden mit riskantem Trinkverhalten betrifft somit die Mitte dieses Kontinuums und stellt aus folgenden Gründen eine Ergänzung zu Untersuchungen von Probanden mit manifestem Missbrauch oder manifester Abhängigkeit dar: Es können so einerseits Hinweise auf Risikofaktoren geliefert werden, welche bei der Entwicklung einer manifesten

Abhängigkeiten möglicherweise eine Rolle spielen. Andererseits können bei dieser Probandengruppe gegebenenfalls auch Resilienzfaktoren identifiziert werden, welche das Voranschreiten von riskantem Alkoholkonsum in eine Alkoholabhängigkeit verhindern. In diesem Zusammenhang ist vor allem zu bedenken, dass bei den Befunden, welche bei Probanden mit manifester Abhängigkeit zu beobachten sind, häufig nicht zwischen vorbestehenden Veränderungen und Folgen des chronischen Konsums im Sinne von ethyltoxischen Effekten differenziert werden kann. Deshalb erscheint es umso wichtiger, Probanden ohne das Vollbild einer Abhängigkeit zu untersuchen, um diese Differenzierung in Zukunft besser vornehmen zu können. Einschränkend muss aber vorab erwähnt werden, dass die vorliegende Studie eine solche Differenzierung nicht leisten kann, da hierfür Längsschnittuntersuchungen durchgeführt werden müssten. Die Ergebnisse der aktuellen Studie können also nur als Hinweise verstanden werden, welche in weiteren Untersuchungen mit angepasstem Studiendesign weiter exploriert werden müssten.

7.1 Interpretation der Ergebnisse zu Hypothese 1: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit einer Hyperaktivität des impulsiven Systems im Alkohol-Cue-Reactivity-Paradigma

Basierend auf zahlreichen Studien zur *Cue Reactivity* bei der Betrachtung Alkohol-assoziiertes Stimuli erwarteten wir für den Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol eine verstärkte Aktivierung der zum impulsiven System gehörigen Areale.^{49,57,58,63,66,102,103} Zur Testung dieser Hypothese führten wir konfirmatorische ROI-Analysen des Striatums, der Amygdala beidseits, des ventromedialen präfrontalen Kortex und des anterioren Cingulums durch. Als Regressoren wurden jeweils die Punktwerte der Fragebögen zum Alkoholkonsumverhalten verwendet.

Die konfirmatorischen Analysen ergaben keine signifikanten Befunde für den Zusammenhang von hohem Alkoholkonsum (hohe Punktwerte in den Fragebögen) und der BOLD-Antwort im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol bei der Präsentation alkoholischer *Cues*. Unsere Hypothese, dass zunehmend riskanter Alkoholkonsum mit einer vermehrten Aktivierung des impulsiven Systems während der Betrachtung von alkoholischen Stimuli assoziiert ist (wie sie frühere Studien bei Probanden mit manifester

Alkoholabhängigkeit gefunden hatten), konnte also in diesem Experiment nicht bestätigt werden.

Wie bereits zu Anfang der Diskussion erwähnt, haben wir versuchsweise die Signifikanzschwelle sehr liberal auf $p < 0.005$ unkorrigiert gesenkt, um zu explorieren, ob sich in unserem Datensatz ein Effekt andeutet. Doch auch mit dieser sehr liberalen Schwelle konnte der erwartete Effekt nicht gefunden werden. Woran dies liegen könnte, soll im Folgenden diskutiert werden.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.2 ausführlich erläutert, wird das *Cue-Reactivity*-Paradigma verwendet, um die veränderte neuronale Verarbeitung alkoholischer Stimuli bei Probanden mit Alkoholabhängigkeit nachzuweisen.^{22,44,45,50,56,57,104} Als Grund für diese Veränderungen wird die hohe Salienz angenommen, den Alkohol-assoziierte Stimuli für diese Probanden haben.⁴⁰ Dies stellt ein wesentliches Merkmal der Abhängigkeit dar.

Dass wir in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Befunde im Zusammenhang mit verstärktem Alkoholkonsum nachweisen konnten, könnte also darauf zurückzuführen sein, dass unsere Probanden eben keine manifeste Alkoholabhängigkeit hatten. Offensichtlich besteht bei Probanden mit riskantem Trinkverhalten, die keine manifeste Abhängigkeit aufweisen, keine pathologische Verarbeitung alkoholischer Stimuli im Sinne einer verstärkten Salienz, deren Korrelat eine Hyperaktivität des impulsiven Systems wäre. Diesbezüglich wären zwei Interpretationsansätze denkbar. Zum einen ist es möglich, dass die Hyperaktivität des impulsiven Systems erst und nur dann auftritt, wenn Menschen das Vollbild der Abhängigkeit entwickeln. Würden also unsere Probanden im weiteren Verlauf eine manifeste Abhängigkeit entwickeln, wären diese Veränderungen möglicherweise in einer zukünftigen Untersuchung nachweisbar. Zum anderen wäre es aber auch denkbar, dass innerhalb unserer Stichprobe eine Sub-Gruppe von Probanden vertreten ist, die später eine Abhängigkeit entwickeln und bereits jetzt eine Hyperaktivität des impulsiven Systems aufweisen. Dieser Effekt ist aber in der Analyse der Gesamtstichprobe nicht zum Tragen gekommen. Mit anderen Worten: Man kann spekulieren, dass manche unserer Probanden in Zukunft eine Alkoholabhängigkeit entwickeln werden. Ob bei dieser kleinen Sub-Gruppe schon jetzt eine Hyperaktivität des impulsiven Systems besteht (die in der Analyse der Gesamtstichprobe nicht zu einem signifikanten Effekt geführt hat) oder ob diese Sub-Gruppe die bezeichnete Hyperaktivität mit Manifestation des Vollbilds der Abhängigkeit erst entwickeln wird, vermögen wir zu diesem Zeitpunkt nicht zu beurteilen.

Um diese Frage beantworten zu können, müssten wir wissen, welcher unserer Probanden in Zukunft das Vollbild der Abhängigkeit zeigt und zu einem geeigneten Zeitpunkt die Untersuchung erneut durchführen.

Neben dieser grundsätzlichen Interpretation, weshalb unsere Hypothese 1 verworfen werden muss, folgen nun weiterführende Erläuterungen zu den einzelnen Arealen der ROI-Analysen.

7.1.1 Striatum

Eine vermehrte striatale Aktivierung wurde in verschiedenen Studien im Zusammenhang mit starkem *Craving* bei Probanden mit manifester Abhängigkeit gefunden.^{57,103,105} Das etwaige Vorhandensein von *Craving* bei unseren Probanden konnte objektiv durch die Auswertung der Fragebögen ausgeschlossen werden. Das individuelle *Craving* wurde mit verschiedenen *Items* in den Fragebögen zum Trinkverhalten abgefragt; insbesondere die niedrigen Werte der OCDS sprechen gegen ausgeprägtes *Craving* in unserer Stichprobe. Dementsprechend zeigte sich keine vermehrte striatale Aktivierung in unserem *Cue-Reactivity*-Experiment.

Es ist weiterhin zu bedenken, dass die Aktivierung des Striatums in *Cue-Reactivity*-Paradigmen mit einer Belohnungserwartung in Zusammenhang gebracht wird. In verschiedenen *Cue-Reactivity*-Studien wurde die Aktivierung des (ventralen) Striatums beobachtet, wenn Probanden der Genuss eines alkoholischen Getränks in Aussicht gestellt wurde.^{28,76} Die fehlende striatale Aktivierung in unserem *Cue-Reactivity*-Experiment könnte damit zusammenhängen, dass unsere Probanden keine Belohnungserwartung entwickelt haben. Dies könnte zum einen am Experimentdesign selbst liegen: Die gezeigten alkoholischen Getränke wurden möglicherweise von unseren Probanden in dem experimentellen Setting unserer Studie nicht als Anreiz zum Konsumieren wahrgenommen. Für diese Annahme würde sprechen, dass in einem anderen Experiment unserer Arbeitsgruppe eine vermehrte Aktivierung des Striatums, der Amygdala und des ventromedialen präfrontalen Kortex bei Probanden mit hohem AUDIT-Score gefunden wurde⁷⁹, wenn die Probanden während des Experiments die Alkohol-Stimuli nicht einfach nur passiv betrachten, sondern in einem Entscheidungsparadigma zwischen zwei Stimuli wählen und somit ein alkoholisches Getränk für den Konsum (im Anschluss an das Experiment) erhalten konnten. Die Probanden wurden hierbei zuvor darüber in Kenntnis gesetzt, dass am Ende des

Experiments eine ihrer getroffenen Entscheidungen umgesetzt wird.⁷⁹ Hierdurch wurde möglicherweise eine stärkere Belohnungserwartung als im Experiment der vorliegenden Arbeit induziert.

7.1.2 Amygdala

In der vorliegenden Studie konnte – entgegen unserer Hypothese – kein signifikanter Zusammenhang zwischen Aktivierung der Amygdala und riskantem Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Auch für die Struktur und Funktion der Amygdala werden bei Menschen mit Alkoholabhängigkeit Veränderungen beobachtet, welche bei der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielen könnten.^{65,106} Es wird im Besonderen angenommen, dass die Amygdala wesentlich am Konditionierungsprozess Alkohol-assoziiertes Stimuli beteiligt ist und so zur Entwicklung von automatisiertem, zwanghaftem Konsumverhalten beiträgt.^{39,107} Außerdem werden in der Amygdala interozeptive Informationen verarbeitet, welche bei der Wahrnehmung negativer affektiver Zustände im Kontext von Alkoholentzugerscheinungen eine Rolle spielen dürften.^{19,107} Es ist gut denkbar, dass sich diese mit der Amygdala assoziierten (pathologischen) Prozesse bei den hier untersuchten Probanden mit riskantem Trinkverhalten noch nicht entwickelt haben und daher in unserer Untersuchung kein Effekt in der Amygdala zu finden war.

7.1.3 Anteriores Cingulum

Wir untersuchten außerdem das anteriore Cingulum (ACC) als Bestandteil des impulsiven Systems. Auch in diesem Areal konnten wir entgegen unserer Hypothese keinen Zusammenhang zwischen Alkoholtrinkverhalten und *Cue Reactivity* beobachten. Dem anterioren Cingulum wird eine Rolle bei der Decodierung von Umweltveränderungen zugeschrieben. Das anteriore Cingulum wird – vereinfacht gesprochen – in Zusammenhang mit einem „Alarmsignal“ gebracht, das dazu beiträgt, dass bestimmten Reizen vermehrte Aufmerksamkeit verliehen wird, woraufhin dann die weitere Verarbeitung im Zusammenspiel mit anderen präfrontalen Arealen erfolgt.¹⁰⁸ Im Zusammenhang mit pathologischem Alkoholkonsum kann das anteriore Cingulum also in Verbindung gebracht werden mit der vermehrten Salienz, die alkoholischen Stimuli zukommt (Theorie der *Incentive Salience*).⁴⁴ Dies wird durch die Ergebnisse vieler Studien unterstützt, in denen eine vermehrte Aktivität des ACC im Zusammenhang mit der Schwere der Abhängigkeit und des *Cravings* gefunden werden konnte.^{47,57,58} Die

fehlende signifikante Aktivierung in unserem *Cue-Reactivity*-Experiment im Zusammenhang mit einem hohen Alkoholkonsum spricht also möglicherweise dafür, dass die alkoholischen Stimuli keine besonders hohe Saliens für unsere Probanden hatten. Außerdem steht dieser Befund auch im Einklang mit dem objektiv nicht nachweisbaren *Craving* innerhalb unserer Stichprobe.

7.1.4 Ventromedialer präfrontaler Kortex

Abschließend sollen Überlegungen angestellt werden, weshalb in unserem Experiment keine vermehrte Aktivierung des ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) im Zusammenhang mit hohem Alkoholkonsum nachweisbar war, obwohl dies so häufig in der Literatur berichtet wird. Vorab ist zu beachten, dass der vmPFC keine einheitliche anatomische Struktur bezeichnet, sondern als ein funktionelles Netzwerk verschiedener Anteile frontaler Brodmann-Areale verstanden wird. Entsprechend finden sich in der Literatur verschiedene Definitionen dieses Areals. Es kommt außerdem häufig zur synonymen Verwendung der Bezeichnung (ventro)medialer präfrontaler Kortex und orbitofrontaler Kortex. Das bedeutet, dass die Ergebnisse der verschiedenen Studien, die im Folgenden als Referenzen angeführt werden, mitunter nicht direkt vergleichbar sind, da unterschiedliche Anteile des ventromedialen präfrontalen Kortex untersucht wurden. Jedoch befassten sich alle angeführten Studien zumindest anteilig mit den Arealen, die wir in der vorliegenden Studie mittels ROI-Analysen untersucht haben und sollen deshalb zu weiterführenden Erläuterungen herangezogen werden.

Der vmPFC ist Bestandteil eines Netzwerkes, das in Verbindung gebracht wird mit der Entstehung und Bewertung von motivationalen und affektiven Aspekten von individuellem Verhalten. Hierfür bestehen anatomische Verschaltungen mit den Basalganglien, der Amygdala und weiteren präfrontalen Arealen.⁹⁷ Normalerweise integriert der vmPFC die Aspekte einer bestimmten Situation in die bereits vorhandenen Erfahrungen eines Individuums in einer vergleichbaren Situation. So werden Emotionen generiert und Reaktionsmuster gebildet und das Individuum zeigt ein bestimmtes Verhalten bzw. trifft bestimmte Entscheidungen in dieser spezifischen Situation.⁹⁶ Im Rahmen einer Abhängigkeitserkrankung ist diese übergeordnete Funktion nicht mehr intakt und das Individuum zeigt vermehrt impulsive Verhaltensweisen, die zu seinem eigenen Nachteil sind (der Konsum wird ohne Kontrolle fortgesetzt).^{24,36,97} Es zeigt sich also eine Dysfunktion von regulierenden Prozessen, die mit einer Disinhibition des impulsiven

Systems und einer verstärkten positiven Bewertung von Alkohol-assoziierten Stimuli (höhere Salienz) einhergehen. Dies mag in der Folge die für die Alkoholabhängigkeit charakteristischen dysfunktionalen Entscheidungen für den Alkoholkonsum begünstigen.⁹⁷ Bogg und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Hypoaktivität des vmPFC mit exzessivem Alkoholkonsum, gestörten Inhibitionsmechanismen und reduzierter kognitiver Kontrolle nachweisen.⁴¹ Ebenso zeigten alkoholabhängige Probanden in der Studie von Bechara und Mitarbeitern pathologisch veränderte Entscheidungsprozesse, welche mit denen von Probanden mit bilateralen Läsionen des vmPFC vergleichbar waren.¹⁰⁹

Der in unserer Studie nicht nachweisbare Zusammenhang zwischen dem Aktivierungsmuster des vmPFC und dem Alkoholkonsum der Probanden lässt sich möglicherweise wie folgt erklären: Das *Cue-Reactivity*-Paradigma könnte zur Untersuchung dieser Fragestellung grundsätzlich ungeeignet sein, da hier kein aktiver Entscheidungsprozess stattfindet. In den zuvor genannten Studien führten die Probanden Experimente durch, in denen sie Entscheidungen in riskanten Situationen treffen mussten. In unserem Paradigma betrachten sie lediglich passiv die Bilder alkoholischer Getränke. Für diese Interpretation spricht auch das Ergebnis einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe. Hier mussten sich die Probanden in einem Experiment aktiv für oder gegen ein alkoholisches Getränk entscheiden. Im Zusammenhang mit starkem Alkoholkonsum zeigte sich hier eine vermehrte Aktivität des vmPFC bei der Entscheidung für den Alkohol.⁷⁹

7.2 Interpretation der Ergebnisse zu Hypothese 2: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit einer Hypoaktivität des regulierenden Systems im *Cue-Reactivity*-Paradigma

In unserer zweiten Hypothese erwarteten wir, dass sich bei höherem Alkoholkonsum eine verminderte Aktivität des regulierenden Systems zeigen würde. Als wesentlicher Bestandteil dieses regulierenden Systems wurde der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC) mit den Brodmann-Arealen 9 und 46 in ROI-Analysen untersucht. Entgegen unserer Hypothese konnten wir keinen negativen Zusammenhang zwischen *Cue Reactivity* und riskantem Alkoholkonsum (erfasst mit verschiedenen alkoholbezogenen

Fragebögen) beobachten. Die konfirmatorischen Analysen konnten somit unsere Hypothese 2 nicht bestätigen.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass der erwartete Effekt nicht beobachtet wurde, könnte darin liegen, dass unsere Stichprobe zu klein war, um den (möglicherweise nicht sehr ausgeprägten) Effekt zu erfassen. Um zu explorieren, ob sich ein Effekt auch in unserer verhältnismäßig kleinen Stichprobe bereits andeutet, haben wir versuchsweise die Schwelle auf $p < 0.005$ unkorrigiert gesenkt. Mit dieser sehr liberalen Schwelle konnte der erwartete Effekt im dorsolateralen präfrontalen Cortex gefunden werden. Im Abschnitt 6.2.1. soll dieser Befund diskutiert werden; dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich um einen sehr vorläufigen, explorativen Befund handelt.

Zusätzlich zu den ROI-Analysen führten wir explorative *Whole-Brain*-Analysen durch, um Areale außerhalb der ROIs zu identifizieren, die mit riskantem Alkoholkonsum im *Cue-Reactivity*-Paradigma assoziiert sind. Die Befunde dieser explorativen Analysen betreffen nicht im engeren Sinne die Hypothese 2 und werden daher als Exkurs in den Abschnitten 7.2.2 und 7.2.3 diskutiert.

7.2.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex und Alkoholkonsum

In unserer explorativen Analyse (mit der liberalen Schwelle $p < 0.005$) zeigten die Probanden mit niedrigerem Alkoholkonsum – gemessen mit AUDIT, ADS und OCDS – eine verstärkte BOLD-Antwort des Gyrus frontalis medius (Brodmann-Areal 46) im Alkohol-*Cue-Reactivity*-Paradigma. Dieser Befund, der wegen der eingesetzten liberalen Signifikanzschwelle mit Vorsicht zu interpretieren und als vorläufig zu betrachten ist, wäre im Einklang mit unserer Hypothese 2. Diese beinhaltet, dass mit steigendem Alkoholkonsum eine verminderte Aktivität des regulierenden Systems assoziiert ist; ein Zusammenhang, der bereits bei Probanden mit manifester Abhängigkeit gezeigt werden konnte.^{23,110} Weiterhin gibt es bei Alkoholabhängigen Hinweise auf eine gestörte Konnektivität der präfrontalen Areale mit weiteren Zentren der Aufmerksamkeits- und Emotionsverarbeitung (u.a. in parietalen Regionen), welchen ebenfalls eine Rolle bei dem Kontrollverlust zukommen könnte, der im Rahmen der Alkoholabhängigkeit beobachtet wird.¹¹¹

Allgemein wird der dlPFC mit Prozessen des Arbeitsgedächtnisses¹¹² und der Entscheidungsfindung⁷⁸ in Zusammenhang gebracht. Vereinfacht gesprochen werden im dlPFC Aspekte einer bestimmten Situation, welche in den ventromedialen Anteilen des

präfrontalen Kortex (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1) verarbeitet wurden, hinsichtlich Moral, Gefährdung, Vor- und Nachteilen für das Individuum bewertet und abgewogen.⁷⁸ Bezugnehmend auf die Theorie des *Dual Processing* im Kontext der Alkoholabhängigkeit wird der vmPFC mit dem impulsiven und der dlPFC mit dem regulierenden System in Verbindung gebracht.⁹⁷ Kann der dlPFC die zunehmend positiven Wertungen Alkohol-assoziiertes Stimuli, welche im vmPFC codiert werden, nicht mehr ausreichend regulieren (im Sinne einer intakten Selbstkontrolle zum Schutz des Individuums), kommt es zum schädlichen Gebrauch von Alkohol.^{24,36,78} Diesem Prozess wird mitunter eine bedeutendere Rolle bei der Entwicklung einer manifesten Abhängigkeit bzw. bezüglich des Rückfallrisikos abstinenter Probanden zugeschrieben als den Veränderungen im dopaminergen Belohnungssystem.⁹⁷ In diesem Zusammenhang könnten die Befunde unserer Studie möglicherweise als Risikofaktor für eine manifeste Abhängigkeit betrachtet werden. Unsere Probanden zeigten Hinweise auf eine verminderte Aktivität des regulierenden Systems (dlPFC) im Zusammenhang mit hohem Alkoholkonsum, aber keine typischen neurobiologischen Korrelate im Sinne der verstärkten Aktivierung von Arealen des impulsiven Systems (Striatum, Amygdala, ACC, vmPFC), wie sie bei Probanden mit manifester Abhängigkeit berichtet werden. Die Bedeutung dieses vorläufigen Befundes kann jedoch nur mit einer Replikationsstudie und vor allem mit einer Follow-Up-Untersuchung der Probanden (hinsichtlich der Frage, ob diese eine Alkoholabhängigkeit entwickeln oder nicht) ausreichend bewertet werden. Außerdem ist methodisch zu bedenken, dass die meisten Studien zur Untersuchung des präfrontalen Kortex Experimente nutzen, in denen die Probanden aktive Entscheidungen treffen müssen. Inwiefern also das Aktivierungsmuster des dlPFC im Rahmen eines *Cue-Reactivity*-Paradigmas mit dem Aktivierungsmuster in Entscheidungsexperimenten zu vergleichen ist und daraus analoge Rückschlüsse gezogen werden dürfen, kann nicht endgültig beantwortet werden.

7.2.2 Exkurs: Cerebellum und Alkoholkonsum

Wie bereits zu Beginn des Abschnitts 7.2 erwähnt, wurden explorative *Whole-Brain*-Analysen durchgeführt, um Areale jenseits unserer ROIs zu identifizieren, deren BOLD-Antwort negativ mit riskantem Alkoholkonsum assoziiert ist. Diese ebenfalls mit liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0.005$ unkorrigiert) durchgeführten Analysen zeigten Effekte in verschiedenen Sub-Regionen des Cerebellums auf. Speziell sind hier anteriore

(Fastigium und Culmen) sowie vor allem posteriore Strukturen der Vermis (Tonsille, Pyramis und Declivus) zu nennen.

Die Rolle des Cerebellums bei Abhängigkeitserkrankungen wurde in der Literatur erst vergleichsweise spät bedacht und kontrovers diskutiert.¹¹³ Die Aktivierung posteriorer Kleinhirnanteile wird im Zusammenhang mit aktivem Substanzgebrauch berichtet.¹¹⁴ Dieses Aktivitätsmuster war nach erfolgreicher Therapie nicht mehr nachweisbar, weshalb überlegt wurde, dass es auf die akute Alkoholwirkung zurückzuführen sein könnte.¹¹⁴ Im Zusammenhang mit chronischem Alkoholkonsum konnte eine Reduktion der grauen Substanz des Kleinhirns (speziell Crus, Tonsille und Culmen) nachgewiesen werden, weshalb veränderte cerebelläre Aktivierungsmuster auch durch die langfristige toxische Wirkung des Alkohols zu erklären sind.¹¹⁵ Die Probanden in unserer Studie konsumierten in ihrem Alltag alle aktiv Alkohol (auch bereits seit längerer Zeit), weshalb nicht auszuschließen ist, dass die in unserer Studie gefundenen cerebellären Aktivierungen auf eine toxische Alkoholwirkung zurückzuführen sind. Um diesbezüglich eine genauere Beurteilung vornehmen zu können, hätten wir zusätzlich morphometrische Analysen (bspw. voxelbasierte Morphometrie der grauen Substanz des Kleinhirns) durchführen müssen. Hier bietet sich ein weiterer Ansatz für zukünftige Studien zu dieser Thematik.

Schneider und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie außerdem zeigen, dass die cerebellären Aktivierungsmuster in Korrelation mit individuell erlebtem *Craving* auftreten.¹¹⁴ Die Probanden unserer Studie litten nicht objektivierbar unter *Craving* (abgefragt durch verschiedene *Items* der alkoholbezogenen Fragebögen). Deshalb ist es eher unwahrscheinlich, dass die cerebellären Befunde der explorativen Analysen durch individuelles *Craving* zu erklären sind.

Eine andere Studie konnte zeigen, dass posteriore Kleinhirnanteile Bestandteile verschiedener *Resting-State*-Netzwerke sind und eine Rolle bei exekutiven und assoziativen Prozessen spielen.^{113,116} Hier sind insbesondere Crus I als Bestandteil der Kleinhirnhemisphären sowie Declivus und Tuber als Strukturen der Vermis zu nennen.^{113,116} Diese sind funktionell mit dem dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex verbunden.¹¹⁶ Auf Grundlage dieser Befunde könnte also angenommen werden, dass das Cerebellum in Assoziation mit präfrontalen Arealen eine aktive Rolle bei Prozessen der Selbstkontrolle spielt. Unser Befund einer negativen Korrelation von Aktivierungen in posterioren Kleinhirnstrukturen der Vermis (speziell

Tonsille, Pyramis und Declivus) mit niedrigem Alkoholkonsum ist vereinbar mit der Annahme, dass das Cerebellum einen regulierenden Anteil im Kontext von Alkohol-assoziierten Entscheidungsprozessen hat. Inwiefern eine intakte regulierende Funktion des Cerebellums möglicherweise als protektiver Faktor gegenüber einer Alkoholabhängigkeit zu werten ist, kann jedoch mit dem aktuellen Studiendesign nicht beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Zusammenschau der Befunde der aktuellen Studie wie auch früherer Studien legt nahe, dass dem Cerebellum eine weitaus größere und vor allem aktivere Rolle im Kontext einer Abhängigkeit zukommt als bisher angenommen. Leider existieren bislang speziell im Hinblick auf den Zusammenhang von Alkohol und Kleinhirnfunktion nur wenige Studien, die hinsichtlich ihrer Methodik stark variieren (volumetrische MRT-Studien, Diffusions-Tensor-Bildgebung, *Resting-State*-fMRT und fMRT). Deshalb lassen sich die jeweiligen Ergebnisse nur unter Vorbehalt miteinander vergleichen und es besteht diesbezüglich weiter großer Forschungsbedarf.

7.2.3 Exkurs: Sensomotorische Areale und Alkoholkonsum

In der explorativen *Whole-Brain*-Analyse zeigte sich neben den oben beschriebenen cerebellären Aktivierungen ein Befund im beidseitigen Gyrus occipitalis medius. Hier war im Zusammenhang mit weniger riskantem Alkoholtrinkverhalten (gemessen mit dem AUDIT) eine stärkere BOLD-Antwort für den Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol nachweisbar.

Da die Probanden in unserem Experiment mit visuellen alkoholischen Stimuli konfrontiert wurden, soll an dieser Stelle eine genauere Betrachtung zur Aktivierung von Arealen der visuellen Verarbeitung erfolgen.

Yalachkov und Mitarbeiter diskutieren in ihrem Review die sensomotorischen Aspekte von *Cue-Reactivity*-Experimenten und stellen fest, dass diese Befunde in den meisten Studien zur Suchtforschung bislang vernachlässigt wurden.¹¹⁷

Der Gyrus occipitalis medius zählt zu den frühen visuellen Arealen und ist an der primären Verarbeitung von basalen visuellen Objektinformationen beteiligt.¹¹⁷ Eine verstärkte Aktivierung dieses Areals wurde aber auch in Zusammenhang mit *Craving* und der Schwere der Abhängigkeit bei Nikotingebrauch gebracht.¹¹⁸ Serences diskutiert in seiner Arbeit, dass die Aktivierung primärer visueller Areale mit der individuellen Bewertung

eines Stimulus hinsichtlich seines Belohnungseffekts zusammenhängen könnte.¹¹⁹ Das bedeutet, dass visuelle Stimuli in primären visuellen Arealen anders verarbeitet werden, wenn diese vom Individuum als belohnend bewertet werden. Die Bewertung eines Stimulus als belohnend erfolgt wiederum in frontalen (u.a. Gyrus frontalis superior und medialis) und parietalen Arealen.¹¹⁹

Basierend auf den beschriebenen Ergebnissen früherer Studien würde man also erwarten, dass sich eine verstärkte Aktivierung des Gyrus occipitalis medius im Zusammenhang mit stärkerem Alkoholkonsum zeigt. In unserer Studie war der Effekt jedoch im gegenteiligen Zusammenhang nachweisbar – niedriger Alkoholkonsum war assoziiert mit einer stärkeren BOLD-Antwort des Gyrus occipitalis medius. Dieser Befund reiht sich also nicht in die bereits vorhandene Literatur ein, woraus sich möglicherweise ein weiterer Ansatzpunkt für zukünftige Studien ergibt.

Weiterhin fanden wir in unserer Studie eine verstärkte Aktivierung des Gyrus praecentralis (Brodmann-Areal 4) im Kontrast Alkohol > Nicht-Alkohol im Zusammenhang mit niedrigen Werten der Lebenszeittrinkmenge (gemessen mit der LDH). Dieses Areal stellt den primären Motorkortex dar, in welchem die Signale für die Ausführung einer bestimmten Handlung codiert werden. Eine Abhängigkeitserkrankung ist auch dadurch charakterisiert, dass es zu automatisierten Verhaltensweisen kommt, die nicht bewusst geplant oder ausgeübt werden, was im Sinne der Gewohnheitsbildung bzw. Konditionierung zu erklären ist.¹²⁰ An diesem Prozess ist das dorsale Striatum wesentlich beteiligt.⁶⁴ Für das Auftreten dieser automatisierten Handlungen ist letztlich das Zusammenspiel der Areale für Lernen und Konditionierung mit den motorischen Arealen entscheidend, was das Auftreten solcher Befunde bei Konfrontation mit bspw. alkoholischen Stimuli erklären würde.¹¹⁷

Bezogen auf unsere Studie hätte man also eine verstärkte Aktivierung motorische Areale bei der Betrachtung alkoholischer *Cues* eher im Zusammenhang mit hohem Alkoholkonsum erwarten können. Zur weiteren Abklärung der Bedeutung des Befundes im Zusammenhang mit niedrigem Alkoholkonsum müsste eine Wiederholungsstudie durchgeführt werden.

7.3 Interpretation der Ergebnisse zu Hypothese 3a: Riskanter Alkoholkonsum ist assoziiert mit hoher Impulsivität

Zur Untersuchung dieser Hypothese führten wir eine Korrelationsanalyse nach Pearson der Fragebogenscores zum Alkoholkonsumverhalten mit denen zur Impulsivität durch. Hier konnte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang lediglich für die Unterskala der nichtplanenden Impulsivität der *Barratt Impulsiveness Scale* mit der Höhe des AUDIT- und des ADS-Scores nachweisen lassen. Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen der Gesamtpunktzahl der BIS und der Höhe des *Delay Discounting* (gemessen mit dem *Monetary Choice Questionnaire*) einerseits und dem Alkoholkonsum andererseits nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sprechen also eher gegen eine Assoziation von hoher Impulsivität und hohem Alkoholkonsum.

Wie bereits in Abschnitt 3.4 dargestellt, umfasst der Begriff „Impulsivität“ ein ganzes Spektrum an auffälligen Verhaltensweisen oder Persönlichkeitsmerkmalen, über deren eindeutige Definition in der Literatur noch keine Einigkeit erzielt werden konnte.⁵ Insbesondere im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen sind verschiedene Konzepte und Aspekte von Impulsivität untersucht und diskutiert worden, sodass konsistente Ergebnisse zur Erklärung des Zusammenhangs von individueller Impulsivität und Gefährdung durch Substanzkonsum bislang fehlen.¹²¹ Der in unserer Studie nicht hinreichend nachweisbare Zusammenhang von Impulsivität und Alkoholkonsum kann also bedeuten, dass es prinzipiell keine Assoziation gibt und Impulsivität lediglich ein individuelles Persönlichkeitsmerkmal ist, ohne dass damit ein erhöhtes Risiko für eine Abhängigkeit einhergeht. Es könnte außerdem sein, dass eine solche Assoziation bei Probanden mit manifester Abhängigkeitserkrankung besteht, aber eben nicht bei Probanden mit riskantem Alkoholkonsumverhalten. Weiterhin kann man diskutieren, dass hohe Impulsivität nur mit bestimmten Aspekten von Abhängigkeit wie bspw. *Craving* zusammenhängt ist. Diesbezüglich konnten Studien eine Assoziation von Impulsivität und individuell erlebtem *Craving* bei Probanden mit Alkoholabhängigkeit nachweisen.^{52,71} Da unsere Probanden aber nicht objektivierbar unter *Craving* litten, könnte der fehlende Zusammenhang in unserer Studie auch damit erklärt werden.

Neben der BIS verwendeten wir einen Fragebogen, der dazu dient, die Fähigkeit zum Belohnungsaufschub (*Delay Discounting*) mittels der Berechnung einer individuellen *Discounting-Rate* zu erfassen. In der Literatur wird das *Delay Discounting* als zentraler

Aspekt von Impulsivität betrachtet und scheint bei Probanden mit einer Abhängigkeitserkrankung stärker ausgeprägt zu sein.⁴ Dieser Effekt ist aber statistisch mitunter nur schwach nachzuweisen und es bleibt zu bedenken, dass die Objektivierung des *Delay Discounting* nach wie vor ein methodisches Problem darstellt.¹²² Weiterhin konnte in dieser Meta-Analyse gezeigt werden, dass der Zusammenhang von stärkerem *Delay Discounting* mit Alkoholkonsum in Studien nachweisbar war, die Probanden mit manifester Abhängigkeit im klinischen Kontext untersuchten, nicht aber bei Probanden mit riskantem Alkoholkonsum.¹²² Weitere Untersuchungen des *Delay Discounting* im Zusammenhang mit problematischem Alkoholkonsum konnten zeigen, dass dieses nicht auf die direkte Alkoholwirkung zurückzuführen ist⁴, sich aber durchaus additive Effekte bei Mehrfachkonsum ergeben (bspw. Alkohol und Nikotin).¹²³ Der fehlende Zusammenhang von starkem *Delay Discounting* und hohem Alkoholkonsum in unserer Studie ist also konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien und lässt sich damit erklären, dass unsere Probanden keine manifeste Alkoholabhängigkeit hatten. Demzufolge ist starkes *Delay Discounting* möglicherweise kein vorbestehender, prädisponierender Faktor, sondern ein Merkmal, das im Zuge der Abhängigkeitsentwicklung verstärkt ausgeprägt wird.

Der nicht nachweisbare Zusammenhang zwischen Ausprägung des *Delay Discounting* und Alkoholkonsum in unserer Studie könnte aber auch in der Zusammensetzung der Stichprobe begründet sein. Es wäre denkbar, dass ein Teil der Probanden im weiteren Verlauf eine Abhängigkeit entwickelt und diese durchaus prädisponierende Faktoren zeigen. Ein anderer Teil der Probanden könnte aber resilient gegenüber der Abhängigkeitsentwicklung sein. Daraus könnte sich ergeben, dass sich mögliche (gegebenenfalls schwach) ausgeprägte Effekte gegenseitig aufheben. Inwiefern dies der Grund für den nicht nachweisbaren Effekt in unserer Stichprobe ist, müsste mittels einer Follow-Up-Untersuchung geklärt werden.

Grundsätzlich bleibt zu diskutieren, ob die von uns eingesetzten Testinstrumente (*Barratt Impulsiveness Scale* und *Monetary Choice Questionnaire*) geeignet sind, um Impulsivität, wie sie bei problematischem Substanzkonsum und Substanz-bezogenen Störungen eine Rolle spielt, ausreichend einzuschätzen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die Ergebnisse der beiden Testinstrumente zur Impulsivität in unserer Studie statistisch nicht miteinander korrelierten. Probanden mit hohen Punktwerten in der BIS zeigten also nicht zwangsläufig auch ein stärkeres *Delay Discounting* und vice versa. Es liegt also

nahe, dass sich Impulsivität als Persönlichkeitsmerkmal nur durch eine Kombination mehrerer Testinstrumente beschreiben lässt. Dann wäre es auch denkbar, dass sich eindeutigere Effekte im Zusammenhang mit Alkoholkonsum zeigen würden.^{5,72} Das experimentelle Design für zukünftige Studien müsste demzufolge weitere etablierte Methoden wie bspw. *Go/No-Go*-Aufgaben, *BART-(Balloon Analogue Risk Task)*-Experiment, oder *Delay-Discounting-Tasks* beinhalten.^{5,72,124}

Zusammenfassend lässt sich also berichten, dass wir mit unserer Studie keinen sicheren Hinweis für einen Zusammenhang von Impulsivität und riskantem Alkoholkonsum finden konnten und unsere Hypothese 3a verworfen werden muss.

7.4 Interpretation der Ergebnisse zu Hypothese 3b: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit vermehrter Aktivität des impulsiven Systems im Cue-Reactivity-Paradigma

Zur Testung von Hypothese 3b untersuchten wir die Areale des impulsiven Systems mit ROI-Analysen im *Cue-Reactivity*-Paradigma und korrelierten ihre BOLD-Antworten mit den Ergebnissen der Fragebögen zur Impulsivität. Es zeigten sich keine verstärkten BOLD-Antworten im Zusammenhang mit hohen Werten der Impulsivität bei der Betrachtung alkoholischer Stimuli. Demzufolge konnte unsere Hypothese der Assoziation von Impulsivität und vermehrter Aktivität des impulsiven Systems im Zusammenhang mit der *Alkohol-Cue-Reactivity* nicht bestätigt werden.

In den bislang vorhandenen Studien zur Untersuchung dieser möglichen Assoziation konnten ebenfalls keine eindeutigen neurobiologischen Korrelate gefunden werden (fMRT- und PET-Untersuchungen).¹²¹ Es wird allgemein zwar von einer Dysfunktion des impulsiven Systems im Zusammenhang mit impulsiven Verhaltensweisen ausgegangen⁶⁸, jedoch konnten die bereits vorhandenen Ergebnisse in den wenigsten Fällen reproduziert werden.¹²¹

7.4.1 Exkurs: Hirnstamm und Impulsivität

Die in der vorliegenden Studie ergänzend durchgeführte explorative *Whole-Brain*-Analyse zur Exploration weiterer Areale, die mit Impulsivität assoziiert sind, zeigte eine verstärkte BOLD-Aktivierung des Hirnstamms. Speziell war hier eine verstärkte

Aktivierung des Pons und der Medulla oblongata im Zusammenhang mit hohen Werten des *Delay Discounting* nachweisbar. Eine genauere Zuordnung des Aktivierungsmusters zu spezifischen Sub-Strukturen dieser Areale war mit der verwendeten Software methodisch nicht möglich. Es ist jedoch bekannt, dass in diesem Bereich die *Formatio reticularis* mit serotonergen (Raphe-Kerne) und noradrenergen (Locus coeruleus) Kerngebieten lokalisiert ist.¹²⁵ Dieser anatomischen Formation mit afferenten Bahnen zum cerebralen Kortex sowie zu zahlreichen Kerngebieten des Thalamus wird eine wesentliche Rolle bei der Regulation von Bewusstsein bzw. Wachheits- und Aufmerksamkeitsprozessen zugeschrieben (aufsteigendes retikuläres aktivierendes System).¹²⁵ Am wahrscheinlichsten ist der Befund in unserer Studie als Zeichen der Wachheit und Vigilanz der Probanden während der Untersuchung zu werten. Inwiefern dieses Aktivierungsmuster bedeutsam ist im Zusammenhang mit stärkerem *Delay Discounting*, kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Auch hier wäre eine Replikationsstudie hilfreich, um den Befund zu bestätigen und weiterführende Erklärungsansätze zu liefern.

7.5 Interpretation der Ergebnisse zu Hypothese 4: Hohe Impulsivität ist assoziiert mit verminderter Aktivität des regulierenden Systems im Cue-Reactivity-Paradigma

In unserer vierten Hypothese erwarteten wir, dass sich eine negative Korrelation von Impulsivität und BOLD-Antwort des regulierenden Systems zeigen würde. Wir führten eine konfirmatorische ROI-Analyse des dorsolateralen präfrontalen Kortex durch und korrelierten die Ergebnisse der Messinstrumente zur Impulsivität (BIS und MCQ). Hier waren keine signifikanten Befunde nachweisbar, weshalb auch diese Hypothese verworfen werden muss.

Wie auch in den Abschnitten zuvor bereits erläutert, könnte eine mögliche Erklärung für den nicht nachweisbaren Effekt darin liegen, dass unsere Stichprobe zu klein war. Deshalb ist es möglich, dass der (möglicherweise nicht sehr ausgeprägten) Effekt nicht zu erfassen war. Um zu explorieren, ob sich ein Effekt auch in unserer verhältnismäßig kleinen Stichprobe bereits andeutet, haben wir versuchsweise die Schwelle auf $p < 0.005$ unkorrigiert gesenkt. Mit dieser sehr liberalen Schwelle konnte der erwartete Effekt im

dorsolateralen präfrontalen Cortex, speziell im Brodmann-Areal 9, gefunden werden. Dieser Befund soll zunächst im folgenden Abschnitt diskutiert werden. Es sei jedoch wiederum darauf hingewiesen, dass es sich um einen sehr vorläufigen, explorativen Befund handelt.

Zusätzlich zur ROI-Analyse führten wir explorative *Whole-Brain*-Analysen durch, um Areale außerhalb der ROIs zu identifizieren, die im negativen Zusammenhang mit Impulsivität assoziiert sind. Die Befunde dieser explorativen Analysen werden als Exkurs im Abschnitt 7.5.2 erläutert.

7.5.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex und Impulsivität

Eine vermehrte BOLD-Aktivierung des Brodmann-Areals 9 (BA 9; Anteile des Gyrus frontalis superior und inferior) zeigte sich in der explorativen ROI-Analyse im Zusammenhang mit niedrigem *Delay Discounting* sowie niedrigen Punktwerten auf der BIS-Unterskala zur motorischen Impulsivität. Die BA 9 gehört zum Areal des dorsolateralen präfrontalen Kortex, der in Verbindung gebracht wird mit Prozessen zur intakten Selbstkontrolle⁹⁷ und dem Arbeitsgedächtnis¹¹² (siehe hierzu auch Abschnitt 6.2.1). Eine vermehrte Aktivierung dieses Areals im Zusammenhang mit niedrigen Werten zur Impulsivität könnte also als Korrelat für intakte Inhibitionsmechanismen gewertet werden. Diese Annahme wird gestützt von den Ergebnissen der Studie von Huang und Mitarbeitern, die eine verminderte Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex insbesondere im Zusammenhang mit aufmerksamkeitsbezogener Impulsivität zeigen konnten.¹²⁶ Sie gehen davon aus, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex eine Rolle spielt, wenn bestimmten Reizen in der Umgebung besondere Aufmerksamkeit zugeteilt wird und dies zu zielorientiertem, vorteilsnehmendem Verhalten bei Individuen führt.¹²⁶ Übertragen auf unsere Studie könnte dies bedeuten, dass die verstärkte Aktivierung der BA 9 bei Probanden mit niedrigerer Impulsivität bei der Betrachtung von alkoholischen Stimuli ein Korrelat für die funktionierende Inhibition ist. Probanden mit stärkerer Impulsivität könnten also im Umkehrschluss gefährdet sein, da sie bei der Konfrontation mit alkoholischen Stimuli eine verminderte Aktivität dieses Kontrollareals aufweisen. Ein deutlicherer Hinweis auf diesen Zusammenhang hätte sich allerdings ergeben, wenn dieser Befund auch in Korrelation mit den anderen Unterskalen und vor allem dem Gesamtpunktwert der BIS nachweisbar gewesen wäre.

Horn und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie eine negative Korrelation der Punktwerte der BIS mit verstärkten BOLD-Aktivierungen des Gyrus frontalis superior nachweisen.⁴⁰ Dieser Befund wurde als Korrelat für erfolgreiche Selbstkontrolle gewertet, was auch die Interpretation der von uns gezeigten Assoziation von nichtplanender Impulsivität und BOLD-Aktivität der BA 9 stützen könnte. Es ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie kein *Cue-Reactivity*-Paradigma verwendet wurde, sondern die Probanden eine *Go/No-Go*-Aufgabe absolvieren mussten. Außerdem wurde dort der Gesamtpunktwert der BIS als Regressor verwendet, während in unserer Studie lediglich der Punktwert zur nichtplanenden Impulsivität mit der Aktivierung der BA 9 in Verbindung gebracht werden konnte. Deshalb kann kein direkter Vergleich der Befunde von Horn und Mitarbeitern mit den Ergebnissen unserer Studie erfolgen.

Dem *Delay Discounting* wird im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen eine besondere Rolle zugeschrieben.¹²⁷ Es gibt Auskunft über die individuelle Fähigkeit zum Belohnungsaufschub, welche im Rahmen einer Abhängigkeitserkrankung häufig nicht vorhanden ist. Langfristige Ziele wie Abstinenz und die damit verbundene bessere Lebensqualität können nicht als höherwertig im Vergleich zur kurzfristigen Belohnung in Form des Substanzkonsums wahrgenommen werden.¹²² Probanden zeigten in der Studie von Lim und Mitarbeitern eine verminderte Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex im Zusammenhang mit der Schwere des Alkoholkonsums und starkem *Delay Discounting*.¹²⁸ Dieser Befund wurde als Ausdruck der eingeschränkten Kontrollmechanismen bei Abhängigkeit gewertet, welche unter anderem als fehlende Fähigkeit zum Belohnungsaufschub im Alltag wiederzufinden ist. Die in unserer explorativen Analyse mit der liberalen Signifikanzschwelle von $p < 0.005$ gefundene negative Korrelation von *Delay Discounting* und BOLD-Antwort der BA 9 als Teil des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei der Betrachtung alkoholischer Stimuli könnte diese Annahme unterstützen. Jedoch muss wiederum darauf hingewiesen werden, dass wir keinen Zusammenhang zwischen dem *Delay Discounting* und dem Alkoholkonsumverhalten der Probanden feststellen konnten. Inwiefern also eine Assoziation von *Delay Discounting* und Alkoholkonsum die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit begünstigt, kann mittels unserer Daten nicht beurteilt werden.

7.5.2 Exkurs: Temporale und parietale Areale und Impulsivität

In den explorativen Analysen waren niedrige Werte der BIS mit verstärkten BOLD-Aktivierungen in temporalen und parietalen Arealen bei der Betrachtung alkoholischer Cues assoziiert. Diese Effekte zeigten sich insbesondere im Lobulus parietalis inferior (Brodmann-Areal 40) und dem Precuneus (Brodmann-Areal 7) als parietale *Cluster* sowie im Gyrus fusiformis (Brodmann-Areal 37) und dem Gyrus temporalis medius beidseits (Brodmann-Areale 21 / 39) als temporale *Cluster*.

Eine Erklärung hierfür erschien zunächst schwierig, da diese nur selten in den gängigen Studien zur Alkohol-bezogenen *Cue Reactivity* angeführt wurden (wobei sich die Frage stellt, ob diese Aktivierungen nicht gefunden oder nicht weiter berichtet wurden). In der bereits zuvor zitierten systematischen Metaanalyse von Schacht und Mitarbeitern konnte jedoch eine vermehrte Aktivierung insbesondere parietaler und temporaler Areale wie dem posterioren Cingulum (PCC, BA 23 / 29 / 30 / 31), dem Precuneus (BA 7 / 31) und dem Gyrus temporalis superior bei Probanden sowohl mit manifester Alkoholabhängigkeit als auch problematischem Alkoholkonsum gezeigt werden.⁴⁹ In vielen Arbeiten wurden diese Areale eher dem Gedächtnis, der allgemeinen Wahrnehmung, aber auch der Emotionsverarbeitung und dem Prozessieren individuell relevanter Informationen zugeordnet. Andere Studien weisen aber auch darauf hin, dass diese Areale wahrscheinlich wesentlich an riskanten Entscheidungen und der Bewertung von Belohnungen beteiligt sind.⁴⁹

Da sich in den letzten Jahren ein Trend in den fMRT-Studien von ROI-Analysen hin zur Verwendung von *Resting-State-Paradigmen* und *Functional-Connectivity-Analysen* abgezeichnet hat, gibt es mittlerweile auch Literatur, die mehrere Areale als zusammenhängende Netzwerke beschreibt und diese übergeordneten Prozesse wie beispielsweise der Aufmerksamkeitsverarbeitung zuordnet.

So zählt der Komplex aus ventralem Precuneus, posteriorem Cingulum, inferiorem parietalen Kortex (BA 40), Cuneus (BA 18) und Gyrus postcentralis zum sog. *Default-Mode-Netzwerk*, welches vor allem im Ruhezustand aktiv ist und eine Hypoaktivität bei zielorientiertem Verhalten aufweist.¹²⁹ Speziell der Cuneus ist weiterhin mit einem Netzwerk verbunden, das besonders bei der Verarbeitung von visuellen Stimuli aktiv ist und Prozesse wie visuelle Aufmerksamkeit, Wiedererkennung von Objekten, Erkennung von Zielstrukturen und auch Identifizierung von emotionalen Gesichtsausdrücken

vermittelt. Hierzu zählen weiterhin Areale um den Sulcus calcarinus, der Gyrus fusiformis und Gyrus lingualis sowie die occipitalen Gyri (als Bestandteil des primären visuellen Kortex) sowie der Lobulus paracentralis.¹²⁹ Die explorativen, vorläufigen Befunde unseres Experiments könnten also bedeuten, dass sich in der Aktivierung dieser Areale die differenzierte visuelle Verarbeitung der präsentierten alkoholischen Stimuli widerspiegelt. Im Zusammenhang mit den niedrigen Werten bezüglich der Impulsivität ist dies möglicherweise als Korrelat intakter Selbstkontrollmechanismen zu werten.

7.6 Limitationen

Nach der ausführlichen Betrachtung der einzelnen Ergebnisse soll nun auf die allgemeinen Limitationen der vorliegenden Studie eingegangen werden.

Hier ist zuerst die relativ kleine Stichprobengröße mit 35 Probanden zu nennen. Diese ist hauptsächlich auf die schwierige Suche nach geeigneten Studienteilnehmern zurückzuführen. Mit der Zielsetzung, ausschließlich Probanden mit riskantem Alkoholkonsumverhalten ohne manifeste Abhängigkeit zu untersuchen, sind die Möglichkeiten der Akquise bspw. in Therapieeinrichtungen sehr eingeschränkt. Es konnte also lediglich mit öffentlichen Anzeigen gearbeitet werden, weshalb ein hohes Maß an Motivation und Initiative seitens der Probanden notwendig war, um sie für die Studienteilnahme gewinnen zu können. Die Größe der Stichprobe bewegt sich jedoch durchaus in einer Dimension, die auch bei anderen fMRT-Studien zu finden ist.^{32,58,66,103,130}

Bezüglich der Effekte in unserer Studie lässt sich in Bezug auf die Stichprobengröße folgendes diskutieren. Alle konfirmatorischen Analysen, die wir durchgeführt haben, blieben ohne signifikante Befunde. Deshalb haben wir in einem zweiten Schritt die Signifikanzschwelle sehr liberal auf $p < 0.005$ gesenkt, um herauszufinden, ob sich in unserer Stichprobe zumindest Effekte andeuten. Diese explorativen Analysen lieferten durchaus einige Befunde, die jedoch als vorläufig zu werten sind. Es wäre also denkbar, dass bei einer größeren Stichprobe die Effekte unserer explorativen Analysen auch in den konfirmatorischen Analysen mit einer strengeren Schwelle signifikant geworden wären. Um die Befunde der vorliegenden Studie weiter zu explorieren und besser

einordnen zu können, wäre also eine erneute Untersuchung sinnvoll – möglichst in einer größeren Stichprobe.

Weiterhin muss bedacht werden, dass das Design unserer Studie nur eine Querschnittsaufnahme darstellt. Deshalb erlaubt die Interpretation unserer Befunde keine kausale Beantwortung der Frage, ob es sich um Ursachen oder Folgen des Alkoholkonsums handelt. Weiterhin kann mit der vorliegenden Studie nicht eingeschätzt werden, inwiefern die Probanden sich tatsächlich im Prozess der Entwicklung einer manifesten Alkoholabhängigkeit befinden. Es wäre denkbar, dass ein Teil der Probanden im weiteren Verlauf eine Abhängigkeit entwickelt und ein anderer Teil eben nicht. Das Wissen, welcher Teil der Probanden zu welcher Sub-Gruppe gehört, wäre insofern relevant, um die erhobenen (vorläufigen) Befunde in den Kontext der Abhängigkeitsentwicklung einordnen zu können. Dann ließe sich gegebenenfalls auch eine bessere Aussage treffen, inwiefern es sich bei den Effekten beispielsweise um gewisse prädisponierende Risikofaktoren oder aber auch um protektive Resilienzfaktoren handeln könnte. Um diesen wichtigen Aspekt eingehender untersuchen zu können, wären Follow-Up-Studien sinnvoll, die die Probanden über einen langen Zeitraum beobachten. Man könnte so den individuellen Verlauf des Alkoholkonsumverhaltens über eine längere Zeit erfassen und das Experiment in größeren Abständen wiederholen. Lassen sich dann beispielsweise die Effekte, die wir in den explorativen Analysen im Zusammenhang mit höherem Alkoholkonsum gefunden haben, erneut bei den Probanden nachweisen, die eine Abhängigkeit entwickelt haben, könnten diese möglicherweise als Risikofaktoren gewertet werden. Finden sich hingegen vergleichbare Effekte im Zusammenhang mit niedrigem Alkoholkonsum, wie wir sie in unserer Studie als vorläufige Befunde gezeigt haben, weiterhin bei Probanden ohne Abhängigkeit, so könnten diese möglicherweise mit der Resilienz gegenüber einer Abhängigkeitserkrankung in Zusammenhang gebracht werden. Im Weiteren könnte man dann aus diesen Befunden neue diagnostische und therapeutische Ansätze entwickeln. Es wäre vorstellbar, dass man Menschen mit Risikofaktoren so besser identifizieren und diese frühzeitig effektiven Präventionsmaßnahmen zuführen könnte.

Eine weitere Limitierung unserer Studie besteht darin, dass die Einschätzung des Alkoholkonsumverhaltens ausschließlich auf Selbstauskünften der Probanden (mittels Interviews und Fragebögen) basiert. Es wurden keine objektiven Parameter erhoben wie bspw. eine Bestimmung der Ethanolkonzentration in Atemluft oder Blut vor der

Untersuchung zum Nachweis, dass die Probanden wirklich nüchtern waren oder die Bestimmung des Carbohydrat-defizienten Transferrins als Marker für chronischen Alkoholkonsum. Obwohl die Probanden darüber in Kenntnis gesetzt waren, dass es bei der Studie speziell um die Untersuchung riskanten Alkoholkonsumverhaltens gehen sollte, muss bedacht werden, dass die Auskünfte über die tatsächlich konsumierte Alkoholmenge im Sinne der sozialen Erwünschtheit oder auch der Dissimulation verfälscht sein könnten. Demzufolge stellt sich die Frage, inwiefern ein solches Verhalten Einfluss auf die Daten der Studie genommen haben könnte. Denkbar wäre hier, dass vor allem die Probanden, die stark konsumieren, tendenziell einen geringeren Alkoholkonsum angegeben haben als er tatsächlich in der Realität vorlag. Hätten diese Probanden aber korrekte Angaben gemacht, würden sich möglicherweise stärkere Effekte zeigen.

Eine weitere Schwäche des Experiments könnte man darin sehen, dass die Stimuli lediglich unimodal – nämlich visuell – präsentiert wurden. Yalachkov und Mitarbeiter fanden in ihrer Arbeit Hinweise darauf, dass eine multimodale Präsentation Alkohol-assoziiertes Stimuli stärkere Effekte provozieren kann.¹³¹ Damit würde man vergleichsweise realistische Bedingungen schaffen, wie sie die Probanden auch in ihrem Alltag erleben.¹³¹ Diese Bedingungen hätte man realisieren können, indem zusätzlich gustatorische oder olfaktorische Stimuli (Lieblingsgetränk wird in kleiner Menge im Rahmen der Untersuchung ausgehändigt), auditorische Stimuli (Hintergrundgeräusche wie bspw. Musik und Gespräche der typischen Umgebung, in der sonst konsumiert wird, werden während der Untersuchung eingespielt) oder haptische Stimuli (Halten eines Glases oder der Flasche mit dem Lieblingsgetränk während der Untersuchung) präsentiert werden. Die Relevanz dieser zusätzlichen Stimuli war jedoch zum Zeitpunkt der Ausarbeitung des Experimentdesigns nicht bekannt, weshalb wir uns auf die bislang gängige visuelle Präsentation der alkoholischen Stimuli beschränkten.

7.7 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend versuchte die vorliegende Studie eine bestehende Lücke in der zahlreich vorhandenen Literatur zur *Alkohol-Cue-Reactivity* zu füllen, indem der Schwerpunkt auf die Untersuchung von Probanden mit riskantem Alkoholkonsum ohne

nachweisbare Alkoholabhängigkeit gelegt wurde. Weitere Erkenntnisse darüber, zu welchem Zeitpunkt und im Zusammenhang mit welchen Faktoren dieser riskante Alkoholkonsum zu einer manifesten Abhängigkeit wird, sind immens wichtig für die Früherkennung dieser Störung. Die nach wie vor nicht eindeutige Zuordnung spezifischer Hirnstrukturen, die mit diesem Wandel assoziiert sind, erschwert die weitere Entwicklung geeigneter Therapieansätze.

Unser Experiment liefert mit den Ergebnissen der explorativen Analysen Hinweise darauf, dass intakte Inhibitionsmechanismen einen Einfluss auf das Alkoholkonsumverhalten haben. Die Korrelate hierfür ergeben sich aus der stärkeren Aktivierung von Arealen des präfrontalen Kortex, wahrscheinlich auch unter Beteiligung des Kleinhirns, im Zusammenhang mit niedrigerem Alkoholkonsum. Für die weitere Begründung dieser Annahme wäre eine Follow-up-Studie sicher wegweisend. Es sei in diesem Zusammenhang aber nochmals betont, dass es sich um vorläufige, explorative Befunde handelt, da unsere confirmatorischen Analysen allesamt ohne signifikante Ergebnisse blieben.

Weiterhin konnten wir Hinweise für die Beteiligung bisher weniger beachteter Strukturen in temporoparietalen und okzipitalen Bereichen an der Verarbeitung von visuellen Alkohol-assoziierten Stimuli finden. Die Erforschung der Bedeutung dieser Areale sollte Gegenstand weiterer Studien sein, da diese möglicherweise bislang zugunsten der Untersuchung des Belohnungssystems des Gehirns vernachlässigt wurden.

Bezüglich des Studiendesigns stellt sich die Frage, inwiefern das *Cue-Reactivity*-Paradigma geeignet ist, um Probanden ohne manifeste Alkoholabhängigkeit zu untersuchen. Die mit Hilfe von *Cue-Reactivity*-Paradigmen erhobenen Befunde bei Menschen mit manifester Abhängigkeit ließen sich in unserer Stichprobe von Menschen mit normalem bis riskantem Trinkverhalten nicht in ähnlicher Weise finden. Es ist denkbar, dass die in *Cue-Reactivity*-Paradigmen bislang gefundenen Veränderungen zu einem Großteil durch *Craving* bzw. durch die bereits durch die Erkrankung verursachten pathologischen Mechanismen zu erklären sind. Veränderungen, die vielleicht auch bei Menschen mit riskantem Trinkverhalten zu finden sind, lassen sich möglicherweise besser mit anderen Paradigmen (z.B. Entscheidungsexperimente) identifizieren. Weiterhin sollte bei einem *Cue-Reactivity*-Experiment eine multimodale Präsentation der Stimuli in Erwägung gezogen werden, um so die Appetenz zu steigern und eventuell konsistentere Ergebnisse zu zeigen.

Da bislang nicht eindeutig geklärt ist, inwieweit die individuelle Impulsivität ein Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer Abhängigkeit darstellt, sollten auch zu dieser Frage weitere Studien folgen. Zu berücksichtigen wäre dabei jedoch, dass Impulsivität ein komplexes Konstrukt verschiedenster kognitiver Prozesse ist. Erstrebenswert erscheint es, zwischen den mit dieser Thematik befassten Wissenschaftlern einen konzeptuellen Konsens über die Aufschlüsselung der verschiedenen Aspekte von Impulsivität zu erzielen, um diese dann systematisch empirisch untersuchen zu können.

Ein letzter wesentlicher Aspekt, welcher sich auch in unserer Studie als problematisch zeigte, bleibt die Zusammenstellung einer geeigneten Stichprobe. Hier gilt es herauszufinden, inwiefern die allgemein verwendeten Fragebögen zur Erfassung des Alkoholkonsums eine sichere Trennung von Probanden mit einer Abhängigkeit und riskantem Trinkverhalten ermöglichen. Der gängige Grenzwert von fünf Punkten im AUDIT lässt zwar eine gute Differenzierung zwischen „gesund“ und „gefährdet“ zu, aber die verbleibende Spannbreite zwischen diesen fünf und maximal erreichbaren 40 Punkten bietet viel Raum für Ungenauigkeiten hinsichtlich der korrekten Einschätzung des Trinkverhaltens. Es erscheint weiterhin sinnvoll, zukünftige Studien longitudinal zu gestalten, um den individuellen Verlauf des Alkoholkonsumverhaltens von Probanden zu erfassen. So wäre es möglich, die Gefährdung hinsichtlich der Entwicklung einer manifesten Abhängigkeit besser einschätzen zu können. Mit der sicheren Identifizierung von gefährdeten Menschen könnten dann weitere wichtige Erkenntnisse zur Entstehung von Abhängigkeitsmustern gewonnen werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stöckl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260.
2. Kerridge BT, Saha TD, Gmel G, Rehm J. Taxometric analysis of DSM-IV and DSM-5 alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(1-2):60-69.

3. Bickel WK, Miller ML, Yi R, Kowal BP, Lindquist DM, Pitcock JA. Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90 Suppl 1:S85-91.
4. de Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol.* 2009;14(1):22-31.
5. Dick DM¹, Smith G, Olausson P, Mitchell SH, Leeman RF, O'Malley SS, Sher K. Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addict Biol.* 2010;15(2):217-226.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
7. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht 2015. Bundesministerium für Gesundheit. [Internet] Verfügbar unter: http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Service/Publikationen/2015_Drogenbericht_web_030615.pdf [zitiert am 22.06.2015].
8. Landgraf M, Heinen F. Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms. S3-Leitlinie (2012). Gesellschaft für Neuropädiatrie. [Internet] Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-025k_S3_Fetales_Alkohol-Syndrom_Diagnostik_Kurzfassung_2012-12.pdf [zitiert am 22.06.2015].
9. Seitz HK, Bühringer G, Mann K. Grenzwerte für den Konsum alkoholischer Getränke: Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS. *Jahrbuch Sucht 2008*. Geesthacht: Neuland; 2008.
10. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Binge Drinking: Terminology and Patterns of Use. [Internet] Verfügbar unter: <https://captus.samhsa.gov/access-resources/binge-drinking-terminology-and-patterns-use2015> [zitiert am 26.09.2015].
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2013.
12. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V., Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Tübingen. Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. S3-Leitlinie (2014). [Internet] Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001I_S3-Leitlinie_Alkohol_2015-04.pdf [zitiert am 23.06.2015].

13. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Differences in the profiles of DSM-IV and DSM-5 alcohol use disorders: implications for clinicians. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37 Suppl 1:E305-313.
14. Preuss UW, Watzke S, Wurst FM, WHO/ISBRA Study on State, Trait Markers of Alcohol Use and Dependence Investigators. Dimensionality and stages of severity of DSM-5 criteria in an international sample of alcohol-consuming individuals. *Psychol Med.* 2014;44(15):3303-3314.
15. Dybek I, Bischof G, Grothues J, Reinhardt S, Meyer C, Hapke U, John U, Broocks A, Hohagen F, Rumpf HJ. The reliability and validity of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in a German general practice population sample. *J Stud Alcohol.* 2006;67(3):473-481.
16. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction.* 1993;88(6):791-804.
17. Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Zhou Y. Effectiveness of the derived Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C) in screening for alcohol use disorders and risk drinking in the US general population. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(5):844-854.
18. Dawson DA, Smith SM, Saha TD, Rubinsky AD, Grant BF. Comparative performance of the AUDIT-C in screening for DSM-IV and DSM-5 alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2012;126(3):384-388.
19. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-238.
20. Schuckit MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(3):202-210.
21. Heinz A, Higley JD, Gorey JG, Saunders RC, Jones DW, Hommer D, Zajicek K, Suomi SJ, Lesch KP, Weinberger DR, Linnoila M. In vivo association between alcohol intoxication, aggression, and serotonin transporter availability in nonhuman primates. *Am J Psychiatry.* 1998;155(8):1023-1028.
22. Drummond DC. Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction.* 2001;96(1):33-46.
23. Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 2009;14(1):108-118.

24. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest.* 2003;111(10):1444-1451.
25. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015;162(4):712-725.
26. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol.* 2002;13(5-6):355-366.
27. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem.* 2002;82(4):721-735.
28. Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron.* 2002;36(2):229-240.
29. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science.* 1988;242(4879):715-723.
30. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, Hitzemann R, Pappas NR. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;291(1):409-415.
31. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Thanos PP, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse.* 2002;46(2):79-82.
32. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Gründer G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry.* 2004;161(10):1783-1789.
33. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, Beck A, Ströhle A, Juckel G, Knutson B, Heinz A. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage.* 2007;35(2):787-794.
34. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32 Suppl:i-iv, 1-112.
35. Zweifel LS, Parker JG, Lobb CJ, Rainwater A, Wall VZ, Fadok JP, Darvas M, Kim MJ, Mizumori SJ, Paladini CA, Phillips PE, Palmiter RD. Disruption of NMDAR-dependent

- burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(18):7281-7288.
36. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):318-325.
 37. Park SQ, Kahnt T, Beck A, Cohen MX, Dolan RJ, Wrase J, Heinz A. Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J Neurosci*. 2010;30(22):7749-7753.
 38. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*. 2006;12(12):559-566.
 39. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1458-1463.
 40. Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2003;41(14):1959-1966.
 41. Bogg T, Fukunaga R, Finn PR, Brown JW. Cognitive control links alcohol use, trait disinhibition, and reduced cognitive capacity: Evidence for medial prefrontal cortex dysregulation during reward-seeking behavior. *Drug Alcohol Depend*. 2012;122(1-2):112-118.
 42. Magno E, Foxe JJ, Molholm S, Robertson IH, Garavan H. The anterior cingulate and error avoidance. *J Neurosci*. 2006;26(18):4769-4773.
 43. Wiers RW, Bartholow BD, van den Wildenberg E, Thush C, Engels RC, Sher KJ, Grenard J, Ames SL, Stacy AW. Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86(2):263-283.
 44. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993;18(3):247-291.
 45. Carter BL, Tiffany ST. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*. 1999;94(3):327-340.
 46. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobles DJ, Lorberbaum JP, Nahas Z, Vincent DJ. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):345-352.
 47. Fryer SL, Jorgensen KW, Yetter EJ, Daurignac EC, Watson TD, Shanbhag H, Krystal JH, Mathalon DH. Differential brain response to alcohol cue distractors across stages of alcohol dependence. *Biol Psychol*. 2013;92(2):282-291.

48. Luijten M, Veltman DJ, van den Brink W, Hester R, Field M, Smits M, Franken IH. Neurobiological substrate of smoking-related attentional bias. *Neuroimage*. 2011;54(3):2374-2381.
49. Schacht JP, Anton RF, Myrick H. Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addict Biol*. 2013;18(1):121-133.
50. Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ, Yalachkov Y. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:1-16.
51. Witteman J, Post H, Tarvainen M, de Bruijn A, Perna Ede S, Ramaekers JG, Wiers RW. Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: a combined laboratory and field study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(20):3685-3696.
52. Papachristou H, Nederkoorn C, Havermans R, Bongers P, Beunen S, Jansen A. Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(4):641-649.
53. Hutchison KE, Haughey H, Niculescu M, Schacht J, Kaiser A, Stitzel J, Horton WJ, Filbey F. The incentive salience of alcohol: translating the effects of genetic variant in CNR1. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):841-850.
54. van Eijk J, Demirakca T, Frischknecht U, Hermann D, Mann K, Ende G. Rapid partial regeneration of brain volume during the first 14 days of abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(1):67-74.
55. Moonat S, Starkman BG, Sakharkar A, Pandey SC. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(1):73-88.
56. Vollstädt-Klein S, Loeber S, Richter A, Kirsch M, Bach P, von der Goltz C, Hermann D, Mann K, Kiefer F. Validating incentive salience with functional magnetic resonance imaging: association between mesolimbic cue reactivity and attentional bias in alcohol-dependent patients. *Addict Biol*. 2012;17(4):807-816.
57. Kühn S, Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci*. 2011;33(7):1318-1326.
58. Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal

- cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(3):296-302.
59. Vollstädt-Klein S, Loeber S, Kirsch M, Bach P, Richter A, Bühler M, von der Goltz C, Hermann D, Mann K, Kiefer F. Effects of cue-exposure treatment on neural cue reactivity in alcohol dependence: a randomized trial. *Biol Psychiatry*. 2011;69(11):1060-1066.
 60. Kirsch M, Gruber I, Ruf M, Kiefer F, Kirsch P. Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback can reduce striatal cue-reactivity to alcohol stimuli. *Addict Biol*. 2015.
 61. Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Randall PK, Voronin K. Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):466-475.
 62. Hermann D, Smolka MN, Wrase J, Klein S, Nikitopoulos J, Georgi A, Braus DF, Flor H, Mann K, Heinz A. Blockade of cue-induced brain activation of abstinent alcoholics by a single administration of amisulpride as measured with fMRI. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(8):1349-1354.
 63. Braus DF, Wrase J, Grüsser S, Hermann D, Ruf M, Flor H, Mann K, Heinz A. Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *J Neural Transm*. 2001;108(7):887-894.
 64. Vollstädt-Klein S, Wichert S, Rabinstein J, Bühler M, Klein O, Ende G, Hermann D, Mann K. Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*. 2010;105(10):1741-1749.
 65. Claus ED, Ewing SW, Filbey FM, Sabbineni A, Hutchison KE. Identifying neurobiological phenotypes associated with alcohol use disorder severity. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(10):2086-2096.
 66. Ihssen N, Cox WM, Wiggett A, Fadardi JS, Linden DE. Differentiating heavy from light drinkers by neural responses to visual alcohol cues and other motivational stimuli. *Cereb Cortex*. 2011;21(6):1408-1415.
 67. Tarter RE, Kirisci L, Feske U, Vanyukov M. Modeling the pathways linking childhood hyperactivity and substance use disorder in young adulthood. *Psychol Addict Behav*. 2007;21(2):266-271.
 68. Buckholtz JW¹, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, Baldwin RM, Schwartzman AN, Shelby ES, Smith CE, Kessler RM, Zald DH. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*. 2010;329(5991):532.

69. Finn PR. Motivation, working memory, and decision making: a cognitive-motivational theory of personality vulnerability to alcoholism. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2002;1(3):183-205.
70. Bobova L, Finn PR, Rickert ME, Lucas J. Disinhibitory psychopathology and delay discounting in alcohol dependence: personality and cognitive correlates. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2009;17(1):51-61.
71. Joos L, Goudriaan AE, Schmaal L, De Witte NA, Van den Brink W, Sabbe BG, Dom G. The relationship between impulsivity and craving in alcohol dependent patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;226(2):273-283.
72. Courtney KE, Arellano R, Barkley-Levenson E, Gálvan A, Poldrack RA, Mackillop J, Jentsch JD, Ray LA. The relationship between measures of impulsivity and alcohol misuse: an integrative structural equation modeling approach. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(6):923-931.
73. Mitchell JM, Fields HL, D'Esposito M, Boettiger CA. Impulsive responding in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(12):2158-2169.
74. Vuchinich RE, Simpson CA. Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1998;6(3):292-305.
75. Petry NM. Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;154(3):243-250.
76. Bjork JM, Smith AR, Chen G, Hommer DW. Mesolimbic recruitment by nondrug rewards in detoxified alcoholics: effort anticipation, reward anticipation, and reward delivery. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(9):2174-2188.
77. Gilman JM, Smith AR, Ramchandani VA, Momenan R, Hommer DW. The effect of intravenous alcohol on the neural correlates of risky decision making in healthy social drinkers. *Addict Biol.* 2012;17(2):465-478.
78. Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science.* 2009;324(5927):646-648.
79. Stuke H, Gutwinski S, Wiers CE, Schmidt TT, Gröpper S, Parnack J, Gawron C, Hindi Attar C, Spengler S, Walter H, Heinz A, Berman F. To drink or not to drink: Harmful drinking is associated with hyperactivation of reward areas rather than hypoactivation of control areas in men. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41(3):150203.
80. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the

- development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
81. Skinner HA, Sheu WJ. Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *J Stud Alcohol*. 1982;43(11):1157-1170.
 82. Skinner HA, Allen BA. Alcohol dependence syndrome: measurement and validation. *J Abnorm Psychol*. 1982;91(3):199-209.
 83. Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(1):92-99.
 84. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-774.
 85. Herpertz S, Saß H. Impulsivität und Impulskontrolle. Zur psychologischen und psychopathologischen Konzeptionalisierung. *Nervenarzt*. 1997;68:171-183.
 86. Kirby KN, Maraković NN. Delay-discounting probabilistic rewards: Rates decrease as amounts increase. *Psychon Bull Rev*. 1996;3(1):100-104.
 87. Kirby KN, Petry NM. Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction*. 2004;99(4):461-471.
 88. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-1127.
 89. Spielberger CD, Sydeman SJ. State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory. In: Maruish ME, ed. *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1994:292-321.
 90. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
 91. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. *BDI-II. Beck Depressions-Inventar Revision - Manual*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services; 2006.
 92. *SPM8* [Computerprogramm]. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/2009>.
 93. *PickAtlas* [Computerprogramm]. Version 3.0.5. <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas2010>.

94. Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MR, Sahakian BJ, Robbins TW. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1311-1322.
95. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):206-219.
96. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):295-307.
97. Abernathy K, Chandler LJ, Woodward JJ. Alcohol and the prefrontal cortex. *International review of neurobiology*. 2010;91:289-320.
98. D'Argembeau A, Xue G, Lu ZL, Van der Linden M, Bechara A. Neural correlates of envisioning emotional events in the near and far future. *Neuroimage*. 2008;40(1):398-407.
99. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(9):691-702.
100. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
101. *xjView* [Computerprogramm]. Version v8.12. <http://www.alivelearn.net/xjview>.
102. Kareken DA, Claus ED, Sabri M, Dzemidzic M, Kosobud AE, Radnovich AJ, Hector D, Ramchandani VA, O'Connor SJ, Lowe M, Li TK. Alcohol-related olfactory cues activate the nucleus accumbens and ventral tegmental area in high-risk drinkers: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(4):550-557.
103. Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, George MS. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(2):393-402.
104. Rohsenow DJ, Niaura RS, Childress AR, Abrams DB, Monti PM. Cue reactivity in addictive behaviors: theoretical and treatment implications. *Int J Addict*. 1990;25(7A-8A):957-993.
105. Olbrich HM, Valerius G, Paris C, Hagenbuch F, Ebert D, Juengling FD. Brain activation during craving for alcohol measured by positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(2):171-178.
106. Beck A, Wüstenberg T, Genauck A, Wrase J, Schlagenhauf F, Smolka MN, Mann K, Heinz A. Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):842-852.

107. Roberts AC, Reekie Y, Braesicke K. Synergistic and regulatory effects of orbitofrontal cortex on amygdala-dependent appetitive behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1121:297-319.
108. Kim H. Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2265-2284.
109. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia.* 2001;39(4):376-389.
110. Heinz A, Wrase J, Kahnt T, Beck A, Bromand Z, Grüsser SM, Kienast T, Smolka MN, Flor H, Mann K. Brain activation elicited by affectively positive stimuli is associated with a lower risk of relapse in detoxified alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(7):1138-1147.
111. Müller-Oehring EM, Jung YC, Sullivan EV, Hawkes WC, Pfefferbaum A, Schulte T. Midbrain-driven emotion and reward processing in alcoholism. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(10):1844-1853.
112. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex.* 2013;49(5):1195-1205.
113. Moulton EA, Elman I, Becerra LR, Goldstein RZ, Borsook D. The cerebellum and addiction: insights gained from neuroimaging research. *Addict Biol.* 2014;19(3):317-331.
114. Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, Salloum JB, Shah NJ, Toni I, Sulzbach C, Hönig K, Maier W, Gaebel W, Zilles K. Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1075-1083.
115. Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, Reynaud M, Martinot JL. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(2):429-438.
116. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(5):2322-2345.
117. Yalachkov Y, Kaiser J, Naumer MJ. Sensory and motor aspects of addiction. *Behav Brain Res.* 2010;207(2):215-222.

118. Smolka MN, Bühler M, Klein S, Zimmermann U, Mann K, Heinz A, Braus DF. Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;184(3-4):577-588.
119. Serences JT. Value-based modulations in human visual cortex. *Neuron*. 2008;60(6):1169-1181.
120. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1481-1489.
121. Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM. Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1216:50-61.
122. MacKillop J, Amlung MT, Few LR, Ray LA, Sweet LH, Munafò MR. Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2011;216(3):305-321.
123. Moallem NR, Ray LA. Dimensions of impulsivity among heavy drinkers, smokers, and heavy drinking smokers: singular and combined effects. *Addict Behav*. 2012;37(7):871-874.
124. Wilbertz T, Deserno L, Horstmann A, Neumann J, Villringer A, Heinze HJ, Boehler CN, Schlagenhaut F. Response inhibition and its relation to multidimensional impulsivity. *Neuroimage*. 2014;103:241-248.
125. Amunts K, Zilles K. Funktionelle Neuroanatomie. In: Schneider F, Fink GR, eds. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2 ed. Berlin-Heidelberg: Springer; 2013:54-55.
126. Huang S, Zhu Z, Zhang W, Chen Y, Zhen S. Trait impulsivity components correlate differently with proactive and reactive control. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176102.
127. Bickel WK, Koffarnus MN, Moody L, Wilson AG. The behavioral- and neuro-economic process of temporal discounting: A candidate behavioral marker of addiction. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:518-527.
128. Lim AC, Cservenka A, Ray LA. Effects of Alcohol Dependence Severity on Neural Correlates of Delay Discounting. *Alcohol Alcohol*. 2017:1-10.
129. Tomasi D, Volkow ND. Association between functional connectivity hubs and brain networks. *Cereb Cortex*. 2011;21(9):2003-2013.
130. Schacht JP, Anton RF, Randall PK, Li X, Henderson S, Myrick H. Stability of fMRI striatal response to alcohol cues: a hierarchical linear modeling approach. *Neuroimage*. 2011;56(1):61-68.

131. Yalachkov Y, Kaiser J, Naumer MJ. Functional neuroimaging studies in addiction: multisensory drug stimuli and neural cue reactivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(2):825-835.

9. **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Neuronale Strukturen der Abhängigkeitsentwicklung	20
Abbildung 5-1: Aufbau Cue-Reactivity-Paradigma: Bei Erscheinen von Bild 3 (Odd-Ball = leeres Glas) sollte die rechte Taste der Fernbedienung durch den Probanden betätigt werden.....	39
Abbildung 5-2: ROI Amygdala	40
Abbildung 5-3: ROI Striatum.....	40
Abbildung 5-4: ROI anteriores Cingulum	40
Abbildung 5-5: ROI ventromedialer präfrontaler Kortex.....	40
Abbildung 5-6: ROI dorsolateraler präfrontaler Cortex	41
Abbildung 6-1: Cluster Gyrus frontalis medius rechts.....	49
Abbildung 6-2: Cluster Gyrus occipitalis medius beidseits (Pfeile)	49
Abbildung 6-3: Cluster Cerebellum beidseits.....	49
Abbildung 6-4: Cluster Gyrus frontalis medius rechts.....	51
Abbildung 6-5: Cluster Cerebellum.....	52
Abbildung 6-6: Cluster Gyrus frontalis inferior links (Pfeil).....	52
Abbildung 6-7: Cluster Gyrus frontalis medius rechts.....	53
Abbildung 6-8: Cluster Cerebellum beidseits.....	54
Abbildung 6-9: Cluster Gyrus praecentralis rechts	55
Abbildung 6-10: Cluster Cerebellum links.....	55
Abbildung 6-11: Cluster Hirnstamm.....	59
Abbildung 6-12: Cluster Gyrus fusiformis rechts.....	61
Abbildung 6-13: Cluster Lobulus parietalis inferior (Pfeil)	61
Abbildung 6-14: Cluster Thalamus (Pfeil)	62
Abbildung 6-15: Cluster Cerebellum beidseits (Pfeil)	62

Abbildung 6-16: Cluster Hirnstamm, Medulla links (Pfeil).....	63
Abbildung 6-17: Cluster Precuneus rechts (Pfeil)	63
Abbildung 6-18: Cluster Gyrus lingualis links (Pfeil)	64
Abbildung 6-19: Cluster Lobulus parietalis inferior rechts (Pfeil)	64
Abbildung 6-20: Cluster Cerebellum beidseits.....	64
Abbildung 6-21: Cluster Gyrus frontalis inferior links	65
Abbildung 6-22: Cluster Putamen links (Pfeil)	66
Abbildung 6-23: Cluster Cerebellum rechts (Pfeil).....	66
Abbildung 6-24: Cluster Gyrus temporalis medius links (Pfeil)	66
Abbildung 6-25: Cluster Gyrus frontalis superior links	68
Abbildung 6-26: Cluster Cerebellum links.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1 Diagnosekriterien alkoholbezogene Störungen nach DSM-IV/5	16
Tabelle 3-2: Neuronale Strukturen der Suchtentwicklung.....	18
Tabelle 5-1: Demografische Daten der Stichprobe	33
Tabelle 6-1: Deskriptive Statistik zu den Testinstrumenten AUDIT/OCDS/ADS/LDH/BIS/MCQ	44
Tabelle 6-2: Deskriptive Statistik zu den Testinstrumenten BDI/STAI/FTND.....	45
Tabelle 6-3: ROI-Analyse dIPFC: Regressor AUDIT (negative Korrelation mit Alkohol- Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	48
Tabelle 6-4: Explorative Analyse: Regressor AUDIT (negative Korrelation mit Alkohol- Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	50
Tabelle 6-5: ROI-Analyse dIPFC: Regressor ADS (negative Korrelation mit Alkohol-Cue- Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	51

Tabelle 6-6: Explorative Analyse: Regressor ADS (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	52
Tabelle 6-7: ROI-Analyse dIPFC: Regressor OCDS (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	53
Tabelle 6-8: Explorative Analyse: Regressor OCDS (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	54
Tabelle 6-9: Explorative Analyse: Regressor LDH (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	55
Tabelle 6-10: Korrelationsanalyse nach Pearson	57
Tabelle 6-11: Explorative Analyse: Regressor MCQ (positive Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	59
Tabelle 6-12: Explorative Analyse: Regressor BIS Gesamtscore (negative Korrelation Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	61
Tabelle 6-13: Explorative Analyse: Regressor BIS-AI (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	63
Tabelle 6-14: ROI-Analyse dIPFC: Regressor BIS MI (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	65
Tabelle 6-15: Explorative Analyse: Regressor BIS-MI (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	66
Tabelle 6-16: ROI-Analyse dIPFC: Regressor MCQ (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	67
Tabelle 6-17: Explorative Analyse: Regressor MCQ (negative Korrelation mit Alkohol-Cue-Reactivity, $p < 0.005$ unkorrigiert)	68

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jenny Unterkofler, geb. Parnack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dysfunktion zwischen impulsiven und regulierenden neuralen Systemen bei riskantem Alkoholkonsum“ 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 Betreuer, 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

11. Anteilserklärung

Jenny Unterkofler, geb. Parnack, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Gröppler S, Spengler S, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, BERPPOHL F. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatric Research*, 2016.

Beitrag im Einzelnen:

Probandenrekrutierung, Datenerhebung (diagnostisches Interview, standardisierte Anleitung der Probanden zum Ausfüllen der Fragebögen), statistische Auswertung der Fragebögen, Assistenz bei fMRT-Messung, Beteiligung an der Diskussion der Ergebnisse, Beteiligung bei Abfassen des Papers

Publikation 2:

Stuke H, Gutwinski S, Wiers CE, Schmidt TT, Gröppler S, Parnack J, Gawron CK, Hindi Attar C, Spengler S, Walter H, Heinz A, BERPPOHL F. To drink or not to drink: Harmful drinking is associated with hyperactivation of reward areas rather than hypoactivation of control areas in men. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Probandenrekrutierung, Datenerhebung (diagnostisches Interview, standardisierte Anleitung der Probanden zum Ausfüllen der Fragebögen), statistische Auswertung der Fragebögen, Assistenz bei fMRT-Messung, Beteiligung an der Diskussion der Ergebnisse, Beteiligung bei Abfassen des Papers

Unterschrift der Doktorandin

12. Lebenslauf

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

13. Publikationsliste

Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, BERPPOHL F. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatric Research* 2016; 83: 16-23.

Stuke H, Gutwinski S, Wiers CE, Schmidt TT, Gröpper S, Parnack J, Gawron CK, Hindi Attar C, Spengler S, Walter H, Heinz A, BERPPOHL F. To drink or not to drink: Harmful drinking is associated with hyperactivation of reward areas rather than hypoactivation of control areas in men. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2016; 41(3): E24-36.

14. Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer dieser Arbeit, Prof. Dr. Felix Bempohl, meinen größten Dank aussprechen. Ohne sein Engagement hätte die Fertigstellung der vorliegenden Dissertation nicht gelingen können. Ich bedanke mich für die stets konstruktive Zusammenarbeit, die immer aufschlussreichen und Horizont erweiternden Bemerkungen, die zeitnahen, aufwändigen Korrekturen und vor allem die Geduld.

Außerdem danke ich Frau Dr. Stephanie Spengler für ihre Unterstützung, insbesondere im Bereich der Auswertung der fMRT-Daten, in der Anfangsphase dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Dr. Catherine Hindi-Attar, die mich ganz kurzfristig mit ihrer Expertise u.a. zur fMRT-Datenerhebung und -auswertung unterstützt hat und so die Darstellung meiner Ergebnisse entscheidend voranbringen konnte.

Ich möchte mich weiterhin bei den anderen Mitstreitern der Arbeitsgruppe bedanken: Heiner Stuke, Dr. Sonja Gröpper, Dr. Corinde Wiers, Dr. Christiane Katharina Gawron und Dr. Stefan Gutwinski. Es herrschte immer eine kollegiale Stimmung im MRT-Labor und die Untersuchungswochenenden waren nicht zuletzt durch ihre Anwesenheit kurzweiliger als oft erwartet.

Hervorzuheben ist hierbei die Zusammenarbeit mit Heiner Stuke. Sein fundiertes Wissen rund um MATLAB und SPM hat es überhaupt erst möglich gemacht, dass ich die Daten im weiteren Verlauf selbstständig auswerten konnte. Ich bedanke mich für die Geduld und die Ausdauer bei der Wissensweitergabe.

Mein großer Dank gilt meinem Ehemann Dr. Jan Christoph Unterkofler. Ohne ihn und seine Hartnäckigkeit wäre die vorliegende Arbeit wahrscheinlich noch viele weitere Jahre unvollendet geblieben. Danke für konstruktive Diskussionen, ehrliche Kritik, geduldiges Korrekturlesen (und damit verbundenes Einarbeiten in die sehr fachfremde Thematik), mühevollen Formatierungsarbeiten und unermüdliches Zuhören bei rezidivierenden Arbeitsstillständen.