

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

DISSERTATION

Neurobiologische Korrelate der Belohnungs- und
Suchtreizverarbeitung im Rahmen der Alkoholabhängigkeit und
deren pharmakologische Modifikation mit Baclofen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Patricia Pelz

aus Karl-Marx-Stadt, jetzt Chemnitz

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
1. Einleitung	1
1.1. Alkoholabhängigkeit: Epidemiologie und Diagnostik	1
1.2. Entstehungsmodelle der Alkoholabhängigkeit und Risikofaktoren	1
1.3. Neurobiologische Belohnungsverarbeitung	2
1.4. Pharmakologische Intervention der Alkoholabhängigkeit mit Baclofen.....	4
1.5. Pharmako-fMRT: Baclofen und sucht-bezogene Belohnungsverarbeitung	4
2. Zielstellung und Zweck der Arbeit	5
3. Methodik	5
3.1. Rahmen und Hintergründe der Studien	5
3.2. Stichprobenbeschreibungen und Studiendesigns	6
3.3. Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT).....	7
3.4. Statistische Datenanalysen.....	9
4. Ergebnisse	11
4.1. Publikation 1: Individuelles Hochdosis-Baclofen reduziert Rückfallraten	11
4.2. Publikation 2: Pharmako-fMRT: Reduzierte Reiz-Reaktivität.....	11
4.3. Publikation 3: Nicht-Suchtreiz-relatierte Belohnungsverarbeitung.....	12
5. Diskussion.....	13
5.1. Individuelles Hochdosis-Baclofen bei Alkoholabhängigkeit	13
5.2. Pharmako-fMRT-Effekte der Reiz-Reaktivität.....	14
5.3. Nicht-Suchtreiz-relatierte Belohnungsverarbeitung	15
5.4. Limitationen.....	15
5.5. Ausblick	16
5.6. Schlussfolgerung.....	17
6. Literaturverzeichnis	18
Eidesstattliche Versicherung	22
Anteilerklärung der ausgewählten Publikationen	23
Ausgewählte Publikationen	25
Druckexemplare ausgewählter Publikationen.....	26
Lebenslauf	57
Vollständige Publikationsliste	62
Danksagung.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: BACLAD-Studie inklusive der fMRT Messzeitpunkte:	6
Abb. 2: Cue Reactivity Paradigma:	8
Abb. 3: Slot Machine Paradigma:.....	9
Abb. 4: Ergebnisse Publikation 1:	11
Abb. 5: Ergebnisse Publikation 2:	12
Abb. 6: Ergebnisse Publikation 3:	12

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
ALM	Allgemeines Lineares Modell
BAC	Baclofen-Gruppe
CCM	Charité Campus Mitte
df	Freiheitsgrad
DS	Dorsales Striatum
EPI	Echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HC	Gesunde Kontrollprobanden (Healthy Controls)
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen: Kapitel V – klinisch-diagnostische Leitlinien, 10. Revision
IFG	Inferiore frontale Gyrus
mod.	Modifiziert
mPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MP-RAGE	Magnetization prepared rapid gradient-echo
MR(T)	Magnetresonanz(tomograf)
MW	Mittelwert
NAcc	Nucleus accumbens
OFC	Orbitofrontaler Kortex
p	Signifikanz
PFC	Präfrontaler Kortex
Pharmaco-fMRI	Untersuchung pharmakologischer Effekte auf die funktionelle Neuroanatomie
PLA	Placebo-Gruppe
RCT	Randomized, Placebo-controlled, Clinical Trial (randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studie)
SD	Standardabweichung
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV für Achse-I: Psychische Störungen
T	T-Wert
T1	Erster Messzeitpunkt
T2	Zweiter Messzeitpunkt
VTA	Ventrales tegmentales Areal
VS	Ventrales Striatum
vs	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit, werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zu gleichen Teilen auf Frauen und Männer beziehen, in der männlichen Sprachform aufgeführt. Dies dient dem einfacheren Lesefluss des komplexen Inhalts der Arbeit. Die sprachliche Vereinfachung soll als geschlechtsneutral zu verstehen sein. Daher möchte ich mich von einer Geschlechtsdiskriminierung ausdrücklich distanzieren.

Patricia Pelz

Zusammenfassung

Hintergrund: In der Erforschung alkoholbezogener psychischer Störungen konnte festgestellt werden, dass eine veränderte neurobiologische Verarbeitung des mesokortikolimbischen dopaminergen Systems, des sogenannten Belohnungssystems, vorliegt. In den letzten Jahren rückten vermehrt pharmakologische Behandlungsansätze der Alkoholabhängigkeit in den Fokus, mit überwiegend moderaten Effekten. Einen derzeit diskutierten Therapieansatz stellt die Off-Label Behandlung mit dem GABA_B-Rezeptor Agonisten Baclofen zur Abstinenzhaltung als auch zur Trinkmengenreduktion dar.

Methodik: In dieser publikationsbasierten Dissertationsschrift wurden zunächst die pharmakologischen Effekte von individuell titriertem Hochdosis-Baclofen bezüglich der assoziierten Abstinenzraten bei alkoholabhängigen Patienten in einer klinischen Studie analysiert (Publikation 1). Diese Patienten wurden in Publikation 2 mittels sogenannten *pharmako-fMRT-Ansatzes* untersucht. Dieser Ansatz umfasst die Kombination aus der Behandlung mit Baclofen und der neurobiologischen Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (*fMRT*) zu zwei Messzeitpunkten; vor und nach zweiwöchiger Behandlung mit Baclofen oder Placebo. Gegenstand von Publikation 2 war demnach die zusätzliche Aussage über die assoziierte neuronale Sucht-Reiz-Verarbeitung dieser Patienten mittels *Cue-Reactivity* Paradigma, welches die Reaktion auf alkoholbezogene Reize abbildet. Im Gegensatz dazu wurde in Publikation 3 die nicht-sucht-relatierte neuronale Belohnungsverarbeitung während der Belohnungsantizipation von Geldgewinnen im MRT bei gesunden Jugendlichen mit dem Slot Machine Paradigma untersucht, einem herkömmlich als „einarmigen Banditen“ bezeichneten Spielautomaten.

Ergebnisse: Bei der Behandlung mit individuellem Hochdosis-Baclofen konnten signifikant höhere Abstinenzraten in der Baclofen- als in der Placebo-Gruppe berichtet werden (Publikation 1). Mittels Pharmako-fMRT-Ansatzes konnte eine Reduktion der neuronalen Aktivierung bei der Verarbeitung alkohol-relatierter Reize in der Baclofen- im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden (Publikation 2). Gesunde Jugendliche wiesen eine veränderte Belohnungsantizipation auf, wenn sie eine irrtümliche Kontrollüberzeugung, den Spielautomaten beeinflussen zu können („*Illusion of Control*; *IOC*“), innehatten (Publikation 3).

Diskussion: Die genannten Studienergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag in der Evaluierung der Behandlung mit Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten und geben zudem Hinweise auf die zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen, im Speziellen auf die Verarbeitung belohnungsanzeigender, alkohol-relatierter Reize. Bei gesunden Jugendlichen führte der Faktor einer irrtümlichen Kontrollüberzeugung („*IOC*“) zu einer veränderten Belohnungsverarbeitung und könnte eine mögliche Prädisposition für eine spätere Suchtentwicklung (z. B. Spielsucht) darstellen. Zusammenfassend trägt die publikationsbasierte Arbeit zum weiteren Verständnis der

Alkoholabhängigkeit bei und gibt wichtige Hinweise auf die neurobiologische Funktionsweise eines vielversprechenden pharmakologischen Behandlungsansatzes mit Baclofen.

Abstract

Background: In the course of alcohol dependence, an altered neurobiological processing in the mesocorticolimbic dopaminergic system – the so-called reward system – has been shown. The current pharmacological treatment options for alcohol-dependent patients showed only modest effects. Newsworthy, baclofen a GABA_B-receptor agonist has been investigated to prevent relapse behavior or to support alcohol reduction in alcohol-dependent patients.

Methods: In this publication-based dissertation, the pharmacological effects of baclofen on abstinence rates in alcohol-dependent patients have been investigated in a clinical trial (publication 1). These patients were also enrolled with a so-called *pharmacofMRI* approach in publication 2. PharmacofMRI is described as a combination of pharmacological treatment with baclofen or placebo and the neurobiological investigation using functional magnetic resonance imaging (*fMRI*) at baseline and after two weeks of individual titrated high-dose intake. During fMRI, a *cue-reactivity* paradigm comprising the presentation of alcohol- and non-alcohol-related stimuli, has been conducted twice. In publication 3, the processing of non-drug-related stimuli has been investigated via a *slot machine* paradigm with a focus on the anticipation phase of monetary gains.

Results: Pharmacological treatment with individual high-dose baclofen revealed superiority over placebo in terms of abstinence rates (publication 1). Using pharmacofMRI, a reduced activation was observed during an alcohol-associated cue-reactivity paradigm in the baclofen compared to placebo group (study 2). FMRI investigation during non-drug-related gain anticipation revealed higher fronto-striatal activation in adolescents who misconceived an “illusion of control” (IOC group) compared to the noIOC group (adolescents who had no illusion of control).

Discussion: The results significantly contribute to the evaluation of the treatment with individual high-dose baclofen in alcohol-dependent patients sustaining abstinence behavior. Furthermore, the associated neurobiological findings might indicate a rehabilitation effect. Illusion of control during neural gain anticipation might further predispose adolescents to a development of addiction-related problems like gambling disorders. In summary, the present publication-based dissertation contributes to the understanding of alcohol dependence and provides important new insights into the neurobiological mode of action during a new promising pharmacological treatment with baclofen.

1. Einleitung

1.1. Alkoholabhängigkeit: Epidemiologie und Diagnostik

In Deutschland stellen die Diagnosegruppen „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“ [ICD-10: F10.x] die zweithäufigste stationäre Behandlungsindikation dar (Statistisches Bundesamt, 2017 (1)). Das hohe Ausmaß der Betroffenheit (2) zeigen die Prävalenzraten dieser Diagnosegruppe von 3,4 % in der Bevölkerung Deutschlands (3). Schätzungen nach gelangen 11-22 % der Betroffenen in Behandlung (4). Generell birgt der in Deutschland verbreitete Alkoholkonsum einen hohen Risikofaktor für weitere chronische Erkrankungen (WHO, 2018). Auch Jugendliche gelten als gefährdet: Einer von fünf Jugendlichen im Alter von 15 Jahren berichtet hochriskanten und episodischen Alkoholkonsum von mehr als fünf Getränken pro Trinkgelegenheit, mindestens ein Mal wöchentlich (WHO, 2018). Zirka 85% der abhängigen Patienten werden ohne weitere therapeutische Intervention im ersten Jahr rückfällig (5). Die Diagnosestellung des Alkoholabhängigkeitssyndroms [ICD-10: F10.2] ist gekennzeichnet durch die Erfüllung von drei der sechs Diagnosekriterien (Kontrollminderung sowie Toleranzentwicklung der Menge, starkes psychisches Verlangen (*Craving*), Einengung auf den Gebrauch, Entzugserscheinungen, Konsum trotz negativer sozialer, psychischer oder physischer Folgen), die über einen Zeitraum von zwölf Monaten gleichzeitig vorkommen (1).

1.2. Entstehungsmodelle der Alkoholabhängigkeit und Risikofaktoren

Aus den lerntheoretischen Entstehungsmodellen der Alkoholabhängigkeit existieren zwei Ansätze: Die Operante Konditionierung besagt, dass Verhaltensweisen, die angenehme Konsequenzen nach sich ziehen (z. B. Entspannung) motivational betrachtet häufiger ausgeführt werden und im Verlauf der Aufrechterhaltung der Abhängigkeit dazu dienen, dass unangenehme Konsequenzen (psychische und oder physische Entzugserscheinungen) durch erneute Konsumaufnahme vermieden werden können (6,7). In der Klassischen Konditionierung geht es um die Koppelung von ursprünglich neutralen Reizen (z.B. Fußballstadion) mit wiederholtem Alkoholkonsum, in dessen Folge konditionierte Reize entstehen, die (auch ohne Vorliegen des Suchtmittels an sich) Suchtverlangen – sogenanntes *Craving* – auslösen können (6,8).

Die neurobiologischen Forschungsansätze basieren auf der Untersuchung des *mesokortikolimbischen dopaminergen* Systems, welches auch als Belohnungssystem bezeichnet wird (9,10). Im ventralen tegmental Areal (VTA), der dopaminergen Kernregion dieses Systems, steigt die Aktivität dopaminergener Neurone sowohl bei belohnungsankündigenden Reizen (*Antizipation*) als auch beim Belohnungserhalt (*Outcome*) (11). Ebenso bedeutsame (*saliente*) Reize sind mit erhöhter dopaminergener Aktivität verknüpft, welche über Verbindungsbahnen im ventralen Striatum (VS) (inkl. des Nucleus accumbens, NAcc) verarbeitet werden, was als Kernregion der motivationalen Verarbeitung dient (12). Dem dorsalen Teil des Striatums (DS) wird die

Eigenschaft der Gewohnheitsbildung durch die Festigung bestimmter Reiz-Reaktions-Muster (13) zugeordnet. Motivationale Bewertungen und Aufmerksamkeitsprozesse werden im medialen präfrontalen Kortex (mPFC) und dem anterioren Zingulum (ACC) verarbeitet (14,15) sowie die Evaluation der Reize im Orbitofrontalkortex (OFC) (15,16). Unsicherheit und Vermeidungsverhalten bei riskanten Entscheidungsprozessen oder bei Spielverhalten als auch Belohnungserhalt werden der Insula zugeordnet (17–19). Ein weiterer relevanter frontaler Bereich scheint der Inferiore frontale Gyrus (IFG) zu sein, der vor allem bei Inhibierungsprozessen u. a. von Belohnungsreizen eine Rolle zu spielen scheint (20). Die Amygdala scheint vor allem bei der emotionalen Verarbeitung von Reizen beteiligt zu sein (21). Zusammengefasst sind daher striatale und frontale Areale des Belohnungsnetzwerks über Rückkopplungsprozesse miteinander verbunden (21–25).

Bereits bei einmaliger Alkoholaufnahme, kommt es zu einem Anstieg der *dopaminergen Neurotransmission* (23,26). Chronische Alkoholzufuhr hingegen hemmt die Dopaminausschüttung (23), da dies zu einer neuronalen Übererregtheit führen würde. Das Gehirn passt sich der chronischen Alkoholzufuhr an, indem es weniger hirneigenes Dopamin produziert (23). Folglich wird die dopaminerge Hypofunktion durch Alkohol angeregt und unter Alkoholeinfluss ins Gleichgewicht gebracht (23). An der beschriebenen Toleranzentwicklung sind zudem das GABAerge und glutamaterge System beteiligt (23). Wird die chronische Alkoholaufnahme im Entzug unterbrochen, resultiert ein erneutes Ungleichgewicht der beteiligten Neurotransmittersysteme, woraus sich körperliche Entzugserscheinungen zeigen können (23).

Bezüglich der Identifikation potentieller Risikofaktoren, die eine Suchtentwicklung begünstigen können, spielt die Untersuchung der Belohnungsverarbeitung in der Adoleszenz eine wichtige Rolle (27). Neurobiologisch betrachtet, existiert auf Grund der Reifung des Gehirns ein Ungleichgewicht zwischen verschiedenen Hirnarealen des adoleszenten im Vergleich zum erwachsenen Gehirn (28). Mesokortikolimbische Areale scheinen entwicklungs geschichtlich früher zu reifen im Vergleich zu später ausgebildeten präfrontalen (Kontroll-)arealen (29). Gerade die Adoleszenz bildet deshalb eine kritische Phase und daher können insbesondere Aspekte wie die Belohnungsverarbeitung bei Jugendlichen, Hinweise auf Resilienzmechanismen, aber auch Risikofaktoren für die Entwicklung psychischer Erkrankungen, wie den in dieser Arbeit untersuchten Suchterkrankungen (18,27,30,31) liefern.

1.3. Neurobiologische Belohnungsverarbeitung

Um Belohnungsreiz-induzierte Aktivierungen in Bereichen des Gehirns sichtbar zu machen, wird aktuell vor allem die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) verwendet; eine nicht-invasive Technik, die indirekt die magnetischen Eigenschaften der Sauerstoffbindung des Blutes (*blood oxygen level dependent; BOLD-Signal*) misst (32). Bei der Untersuchung der Belohnungsverarbeitung, wird unterschieden zwischen der Verarbeitung primärer Verstärkerreize (z. B. Nahrung, inkl. Alkohol, erotische Reize) und sekundärer Verstärkerreize (z. B. Geldgewinne) (25).

In Untersuchungen der *Reiz-Reaktion*, sogenannte *Cue-Reactivity*, alkohol-relatierter Reize (z. B. alkoholische Getränkebilder) zeigte sich bei alkoholabhängigen Patienten eine erhöhte Bedeutungszuschreibung (*Incentive Salience*) gemessen in BOLD-Aktivität des beschriebenen Belohnungssystems (14,16,21). Durch die erhöhte neuronale Aktivierung bei sucht-relatierten Reizen und verminderter Aktivierung bei Geldgewinnen bei alkoholabhängigen Patienten (14,33) wird folglich von einer veränderten Belohnungsverarbeitung des motivationalen Systems bei alkoholabhängigen Patienten ausgegangen (21,34). Interessanterweise wurde eine erhöhte Amygdala-Aktivität in der Patientengruppe in einer Studie als eine Art Warnsignal interpretiert (21). Da es sich in genannter Studie um abstinente Patienten handelte, wurde davon ausgegangen, dass sie Alkohol als etwas potentiell Abstinenzgefährdendes verarbeiteten (21).

In der Belohnungsverarbeitung *sekundärer Verstärkerreize* (wie monetäre Belohnungen) werden Experimente nach ankündigender Reizverarbeitung (*Antizipationsphase*) und Belohnungserhalt (*Outcomephase*) unterschieden (35). Während der Gewinnantizipation sekundärer Verstärkerreize zeigten Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Pathologischem Glücksspiel eine reduzierte striatale BOLD-Aktivierung im Vergleich zu gesunden Probanden (35). Zur Phase des Belohnungserhalts zeigten die alkoholabhängigen Patienten eine höhere striatale Aktivierung, wohingegen spielsüchtige Patienten eine geringere Aktivierung im DS im Vergleich zu Gesunden (35) aufwiesen. Im Vergleich zu Studien bei Erwachsenen zeigten Studien zur Belohnungsverarbeitung bei Jugendlichen eine erhöhte Aktivität in mesolimbischen System während der Belohnungserwartung im Vergleich zu neutralen Erwartungen (28,36,37). Studien von Bjork et al. (38–40) berichteten hingegen unter Verwendung einer Gewinnspielaufgabe (der sog. Monetary Incentive Delay Aufgabe) bei Jugendlichen in der Belohnungserwartung im Vergleich zur neutralen Erwartung über eine verringerte neuronale Aktivierung in diesen Strukturen (31).

Unter Verwendung einer Spielautomaten-Aufgabe, eines sogenannten *Slot Machine* Paradigmas, wiesen gesunde Kontrollprobanden (HC) in der Antizipations-Bedingung von Geldgewinnen striatale als auch frontale inklusive insulärer Aktivierungen auf (18). Beim Spielen eines Spielautomaten kommt es zu einer emotionalen Bedeutsamkeit und Aufregung hinsichtlich der Erwartung zu gewinnen (41) als auch zu einer gewissen Verunsicherung (19,42) bzgl. des späteren Gewinnerhalts (18,43). Über die Lebensspanne gesehen, beobachteten Untersuchungen mit dem Slot Machine Paradigma (19,34) bei gesunden Probanden eine erhöhte striatale als auch frontale Aktivierung bei Jugendlichen im Vergleich zu älteren Probanden (18). Bei einer Wiederholungsmessung des Paradigmas bei jungen Erwachsenen, zeigte sich eine Abnahme im motivationalen System inklusive der Insula (44). Autoren interpretieren diese Ergebnisse zum einen als einen Effekt des Lebensalters, in Richtung dass im Jugendalter, die Antizipation von Geldgewinnen im motivationalen System salienter zu sein scheint, als im mittleren oder späteren Erwachsenenalter (18). Der Wiederholungseffekt des Paradigmas wird zum anderen als eine Art natürlichen Effekt interpretiert, da bei Wiederholung des

Paradigmas die Neugierde und Ungewissheit durch die Präsentation des gleichen Paradigmas zu sinken scheint (44).

1.4. Pharmakologische Intervention der Alkoholabhängigkeit mit Baclofen

Hinsichtlich der pharmakologischen Behandlungsoptionen zur Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Patienten weisen derzeit zugelassene Medikamente (z. B. Naltrexon, Acamprosat) nur unzureichende Behandlungserfolge auf (45,46). Zur Erweiterung und Überprüfung der Wirksamkeit wird Baclofen, ein GABA_B-Agonist, als Behandlungsoption der Alkoholabhängigkeit sowohl zur Indikation der Abstinenzhaltung als auch der Trinkmengenreduktion diskutiert (47). Da es sich bei Baclofen um ein zugelassenes Medikament zur Muskelentspannung bei neurologischen Erkrankungen handelt, wird es aktuell in Deutschland *Off-Label* (also als zulassungsüberschreitende Indikation) (<https://www.g-ba.de>) zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt.

In Meta-Analysen zur Überprüfung der Abstinenzhaltung zeigten sich höhere Prozentzahlen von abstinenten Patienten bei Studienende sowie längere Abstinenzzeiten bis zu einem Rückfall in den Baclofen-Gruppen (BAC) im Vergleich zu den Placebo-Gruppen (PLA) (48–51). Bezüglich der diskutierten Dosierung konnte gezeigt werden, dass höhere Tagesdosen (bis zu 460 mg/täglich) den niedrigeren Dosen (bis zu 60 mg/täglich) nicht überlegen waren, dass jedoch schwer Abhängige von den höheren Dosierungen profitieren (49). Hinsichtlich der Verträglichkeit scheinen alkoholabhängige Patienten höhere Dosierungen zu tolerieren als überprüfte gesunde Kontrollpersonen (52). Derzeitig empfiehlt ein Expertengremium eine individuelle Dosierung mit Berücksichtigung von individueller Krankheitsgeschichte und –schwere, Verträglichkeit, Ansprechen auf die Medikation und rät zur Gabe von Baclofen nachdem ein Therapieversuch mit den o. g. gängigen Medikamenten wirkungslos blieb (47). Keine der veröffentlichten Studien berichtete über schwerwiegende Nebenwirkungen, Absetzungserscheinungen oder Verlangen nach Baclofen (48–51).

1.5. Pharmako-fMRT: Baclofen und sucht-bezogene Belohnungsverarbeitung

Der genaue Wirkungsmechanismus von Baclofen (53) ist im menschlichen Gehirn gegenwärtig weitgehend unerforscht (54). Um ein besseres Verständnis von pharmakologischen Interventionen und neurobiologischer Wirkweise zu erhalten, werden sogenannte *Pharmako-fMRT* Studien (55) durchgeführt. Diese bestehen aus, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinische Studie (*RCT*) und *fMRT*-Untersuchungen der Stichprobe, wie in Publikation 2 durchgeführt. In der Literatur wird der Wirkmechanismus von Baclofen im Rahmen der Alkoholbehandlung als eine Modulation der alkoholbedingten Verstärkermechanismen verstanden (56). In tierexperimentellen Studien konnte nach der Gabe von Baclofen eine Unterdrückung der alkoholinduzierten Dopaminfreisetzung (57) bei süchtigen Ratten beobachtet werden (57,58). Daher wird angenommen, dass Baclofen die alkoholinduzierte Dopaminfreisetzung bzw. die Verstärkung von Alkohol zu supprimieren scheint (56).

Folglich, wird von einer direkten und indirekten Inhibition der dopaminergen Transmission gesprochen (56). Ausgehend davon, soll in Publikation 2 geprüft werden, ob eine Behandlung mit Baclofen eine Auswirkung auf die neuronale Reizverarbeitung alkohol-relatierter Bilder herbeiführt.

2. Zielstellung und Zweck der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen Beitrag bezüglich möglicher Einflussfaktoren auf das (motivationale) Belohnungssystem bei alkoholabhängigen Patienten und bei Gesunden zu leisten. Bei alkoholabhängigen Patienten wurden zunächst die pharmakologischen Effekte von Baclofen hinsichtlich der Abstinenzhaltung geprüft (Publikation 1). Unter Verwendung der *Pharmako-fMRT* Methodik, wurde der Einfluss von Baclofen auf die zentralnervöse Belohnungsverarbeitung unter Berücksichtigung suchtbezogener Reize (Publikation 2) und damit der dahinterliegende neurobiologische Mechanismus von Baclofen auf das Belohnungssystem untersucht. Um die Belohnungsverarbeitung bei Gesunden besser verstehen zu können, wurde der Einfluss des subjektiven Kontrollerlebens auf das Belohnungssystem bei gesunden Jugendlichen untersucht (Publikation 3). Folgende Leitfragen bildeten dabei den Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Publikationen:

- (1) Verringert individuell dosiertes Hochdosis-Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten die Rückfallraten? (Publikation 1)
- (2) Reduziert individuell dosiertes Hochdosis-Baclofen die neuronale Cue-Reactivity auf Alkoholreize bei alkoholabhängigen Patienten? (Publikation 2)
- (3) Führt die subjektiv wahrgenommene Kontrollüberzeugung während der Antizipationsphase im Rahmen des Slot Machine Paradigmas zu Veränderungen im Belohnungssystem gesunder Jugendlicher? (Publikation 3)

3. Methodik

3.1. Rahmen und Hintergründe der Studien

Die Publikationen 1 und 2, wurden im Rahmen des Forschungsprojektes „Baclofen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit“ (BACLAD) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte (CCM), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt. Publikation 1 bezieht sich auf die Auswertung der pharmakologisch betrachteten Wirksamkeit von Baclofen in einem randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppel-blinden Studiendesign (*RCT*). Publikation 2 auf die zusätzliche Untersuchung der neurobiologischen Korrelate der Studienmedikation mittels *fMRT*. Untersucht wurden alkoholabhängige Patienten ohne weitere psychiatrische Komorbiditäten, ausgenommen einer Nikotinabhängigkeit sowie zusätzlich in Publikation 2 parallelisierte gesunde Kontrollprobanden. Die BACLAD-Visiten erfolgten nach einem festgelegten Dosierungsschema, die *fMRT*

Messzeitpunkte erfolgten zu den Baseline-Visiten und nach zweiwöchiger individuell titrierter Hochdosiseinnahme (Abb. 1).

Diese Abbildung (Abb.1 in Publikation (54)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Abb. 1: BACLAD-Studie inklusive der fMRT Messzeitpunkte:

Darstellung des Studiendesigns inkl. der Messzeitpunkte. BACLAD-Visiten: Blaue Sterne kennzeichnen die wöchentlichen Visiten in Titration- und Abdosierungsphase sowie im zweiwöchentlichen Rhythmus in der Hochdosisphase (Publikation 1). fMRT-Messzeitpunkte: Schwarze Sterne kennzeichnen die beiden Messzeitpunkte vor Titrationsbeginn zu Baseline (T1) und nach zweiwöchiger individuellen Hochdosiseinnahme der Studienmedikation (T2; Publikation 2). [Abb. mod. nach (54).

Publikation 3 wurde im Rahmen des Forschungsprojektes „Die Bedeutung sozioemotionaler Faktoren im schulischen Lernprozess“ (SELF-Studie) veröffentlicht. Das Studiendesign ergab sich aus der Kooperation mit dem Fachbereich Erziehungswissenschaften der Freien Universität Berlin und der Charité – Universitätsmedizin Berlin, CCM, in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, an der hier berichtete Bildgebungsteil der Studie durchgeführt wurde. Untersucht wurden psychisch gesunde Jugendliche zu zwei Messzeitpunkten innerhalb eines Jahres, wobei die vorliegende Publikation sich auf den ersten Messzeitpunkt bezieht.

3.2. Stichprobenbeschreibungen und Studiendesigns

Publikation 1: High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial [Müller, Geisel, Pelz et al., 2015 (54)].

In diesem RCT wurden 56 alkoholabhängige, entgiftete Patienten randomisiert, Placebo-kontrolliert und individuell, je nach Verträglichkeit, bis zur Maximaldosis von 270 mg/täglich, mit der Studienmedikation Baclofen oder Placebo titriert. In der Baclofen-Gruppe (BAC) wurden 19 Männer und 9 Frauen (N=28) untersucht, in der Placebo-Gruppe (PLA) 20 Männer und 8 Frauen (N=28). Analysiert wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von individuellen Hochdosis-Baclofen hinsichtlich der Abstinenzraten.

Publikation 2: Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: A randomized, placebo-controlled pharmaco-fMRI study [Beck* und Pelz* et al., 2018; gleichberechtigte Erstautoren (59)].

Diese Publikation setzt sich aus einer Sub-Gruppe aus dem in Publikation 1 genannten RCT zusammen. Untersucht wurden 23 entgiftete, alkoholabhängige Patienten (ADP) (7 Frauen) und 23 parallelisierte, gesunde Probanden (HC) (7 Frauen), wobei in der Patientengruppe zehn Patienten aus der BAC-Gruppe stammten und 13 aus der PLA-Gruppe. Analysiert wurde die alkoholbezogene Reizverarbeitung (Cue-Reactivity Paradigma; siehe 3.3.2.) mittels alkoholspezifischer Reize (i.e. Bilder alkoholischer Getränke) gegenüber neutralen Getränkebildern im MRT zwischen HC und ADP (T1) sowie vor und nach zweiwöchiger Hochdosiseinnahme zwischen BAC- und PLA-Gruppe (T2).

Publikation 3: Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence [Lorenz, Gleich, Kühn, Pöhlend, Pelz, et al., 2015 (60)].

In Publikation 3 wurden 79 gesunde Jugendliche (42 Mädchen) im Alter zwischen 13-16 Jahren mit der fMRT-Methode untersucht. Nach Absolvierung des Belohnungsparadigmas (Slot Machine Paradigma; siehe 3.3.3.) wurden post-hoc zwei Gruppen analysiert, die zuvor auf Grund der dichotomen Frage aufgeteilt wurden: „Hattest du das Gefühl, Einfluss auf Gewinn oder Verlust zu haben?“. Die IOC- Gruppe [*Illusion of Control*, N=19 (11 Mädchen)], war der Meinung, einen Einfluss bzw. Kontrolle auf das Experiment zu haben, die noIOC Gruppe [*No Illusion of Control*, (N=60 (31 Mädchen)], war der Meinung, keine Kontrolle auf das Experiment zu haben. Untersucht wurde der Einfluss der subjektiven Kontrollüberzeugung hinsichtlich der Antizipation von Geldgewinnen.

3.3. Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

3.3.1. Technischer Aufbau und Messesequenzen

Die fMRT-Daten aus Publikation 2 und 3 wurden mit einem Siemens 3-Tesla Magnetresonanztomografen unter Verwendung der Software *Windows XP Professional* (Siemens Magnetom-3-Tesla Trio Tim System syngo MR Version-VB 17®, Siemens, Erlangen) und einer Standard 12-Kanal-Kopf-Spule aufgenommen. Anatomische Bilder wurden mit einer T1-gewichteten *MPRAGE-Sequenz* (magnetization prepared rapid gradient echo), funktionelle Bilder mit der *EPI-Sequenz* (gradient echo-planar-imaging Sequenz) erhoben. Erfasst wurden kortikale und subkortikale Strukturen des fronto-striatalen Belohnungssystems. Übermittelt wurden beide Experimente über einen Stimulationsrechner mittels *Presentation®-Software Version 14.9* (Neurobehavioural Systems, <http://nbs.neuro-bs.com>). Im MRT sahen die Teilnehmer die Experimente über eine Brille (*Goggles*) des Fabrikats *FA-nnl-Nordic Neurolab* (Publikation 2), die auf der Kopfspule befestigt wurde oder über einen Monitor (Publikation 3). Auf die Experimenten-Instruktionen wurde über 1x4 Tastenboxen (fORP, Current Design Inc.) reagiert.

3.3.2. Experimentaldesign: Cue-Reactivity Paradigma

In Publikation 2 wurde ein Paradigma mit alkoholischen und nicht alkoholischen Getränkebildern genutzt, um die Reiz-Reaktion (*Cue-Reactivity*) auf die alkoholrelatierten Bilder zu untersuchen. Dabei wurden 12 Blöcke mit je 5 Bildern von alkoholischen Getränken (ALC) sowie äquivalent 12 Blöcke mit 5 Bildern von nicht-alkoholischen Getränken (NEU) in zwei unterschiedlichen Stimuli-Sets zu den zwei Messzeitpunkten pseudo-randomisiert präsentiert. Zwischen den Blöcken wurde das aktuelle Craving nach Alkohol auf einer visuellen Analogskala von 0 (kein Verlangen) bis 100 (sehr starkes Verlangen) abgefragt (Abb. 2). Das Experiment betrug 14 Minuten, indem 426 Bilder aufgenommen wurden. Es wurde der Kontrast „alkoholassoziierte versus neutrale Getränkebilder“ [ALC > NEU] gebildet und analysiert.

Diese Abbildung (Abb.2 in Publikation (59)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Abb. 2: Cue Reactivity Paradigma:

Exemplarische Darstellung des Ablaufs des Cue Reactivity Paradigmas von links nach rechts: Zunächst wurde ein Block aus 5 alkoholischen Getränkebildern (hier: Durchgang mit Schnaps und Bier, sog. Mix-Trial) präsentiert. Im Anschluss folgte eine Cravingabfrage nach der aktuellen Stärke des Verlangens nach Alkohol. Daraufhin wurde ein Fixationskreuz präsentiert. Nachfolgend wurde der nächste alternierende Block mit 5 nicht-alkoholischen Getränke-Bildern (hier: Durchgang mit Säften) gezeigt. Anschließend wurde ebenfalls das aktuelle Alkoholverlangen abgefragt. [Abb. mod. nach (59)].

3.3.3. Experimentaldesign: Slot Machine Paradigma

In Publikation 3 und der im Ausblick (5.5.1) beschriebenen Analyse wurde das Slot Machine Paradigma verwendet, bei dem es sich um einen herkömmlich als „Einarmigen Banditen“ bezeichneten Spielautomaten handelt (18). Da die Gewinnwahrscheinlichkeit im Vorfeld festgelegt wurde (zehn Euro feste Auszahlung) und die Versuchsteilnehmer keinen Einfluss auf den Spielverlauf hatten, zählt das Paradigma zu den passiven Belohnungsparadigmen (61). Durch den großen Bekanntheitsgrad von Spielautomaten, handelt es sich um ein ökonomisches und valides Experiment zur Überprüfung der Gewinnantizipation als auch der Gewinn-Outcome-Phase. In der vorliegenden Arbeit wurde in beiden Studien der Fokus auf die Auswertung der Gewinnantizipation gelegt. Diese beinhaltet die Phase, in der entweder zwei identische Fruchtzyylinder ($Z1 = Z2$; Gewinn möglich, GA) oder zwei unterschiedliche Fruchtzyylinder ($Z1 \neq Z2$; kein Gewinn möglich; noGA) in einer horizontalen Reihe stoppen (Abb. 3). Die Dauer des Experiments betrug zwischen 12 und 14 Minuten, bis je nach Schnelligkeit der Betätigung der Start-und Stopptaste der Teilnehmer, das Experiment gestoppt wurde.

Insgesamt wurden zwischen 360 und 420 EPI-Bilder aufgenommen. In der im Ausblick gegebenen Studie wurde auf Grund der Wiederholungsmessung zwei unterschiedliche Stimulisets pseudo-randomisiert verwendet. Ausgewertet wurde in beiden Studien der Kontrast „Gewinn möglich vs kein Gewinn möglich“ [GA > noGA].

Diese Abbildung (Abb.3 in Publikation (60)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Abb. 3: Slot Machine Paradigma:

Exemplarischer Durchgang: Teilnehmer erhielten einen Spieleinsatz von 6€; ein Durchgang kostete 0,10€; ein gewonnener Durchgang erspielte 0,50€, bei Verlust wurden 0,10€ abgezogen. Nach Betätigung der Start-Taste rotierten die Zylinder, nach Betätigung der Stopp-Taste stoppten die Zylinder von links nach rechts nacheinander. Ausgewertet wurde die Gewinnantizipation mit 2 identischen Zylindern ($Z1=Z2$) versus 2 ungleiche Zylinder ($Z1\neq Z2$). GA=Gewinn möglich, noGA=kein Gewinn möglich. [Abb. mod. (60)].

3.4. Statistische Datenanalysen

3.4.1. Statistische Grundlagen der Datenanalysen

Verhaltensdaten aus Publikation 1 sowie die Daten zur Stichprobenbeschreibung (Publikation 2, 3) wurden mittels der Windows-Version von IBM SPSS Statistics 20, Publikation 2 mit Version 22 analysiert (IBM® SPSS®, ©SPSSInc., IBM Corp., Armonk, NY, USA, and SAS® 9.1, ©SASInstituteInc., Cary, NC, USA).

Funktionelle MRT-Daten aus Publikation 2 und 3 wurden in den Matlab-basierten (Math-Works, Natick, MA, USA) *Statistical Parametric Mapping* Software Packages (Wellcome Trust Center of Neuroimaging. London, UK, [www. Fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) in SPM12 (Publikation 2) und SPM8 (Publikation 3) ausgewertet. Nach der Konvertierung der Rohdaten in das SPM lesbare Nifti-Format wurden weitere drei vorbereitende Analyseschritte ausgeführt, bis Gruppenvergleiche vorgenommen werden konnten. Bei der *Vorverarbeitung* wird eine zeitliche (*Slice Timing*) und räumliche (*Realignment*) Akquisitionskorrektur durchgeführt, gefolgt von der Koregistrierung (*Coregistration*), die es ermöglicht, die anatomische Aufnahme (MPRAGE) mit den funktionellen Bildern (EPIs) jeder einzelnen Versuchsperson gemeinsam zu betrachten, um die Bilder durch einen Normalisierungsprozess miteinander vergleichbar zu machen und im letzten Schritt die Bilder zu glätten (*Smoothing*). Während der *Einzelstatistik* werden entsprechend des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) die vorverarbeiteten Daten

gemeinsam mit den Verhaltensdaten voxelweise auf Teilnehmerebene (*First Level*) analysiert und dabei Baseline-Kontraste und differentielle Kontraste gebildet. Bei der *Gruppenstatistik* werden je nach Fragestellung die Kontrastbilder zwischen den Gruppen (*Second Level*) analysiert (62). In Publikation 2 wurde die in SPM implementierte familywise-error-Korrektur (FWE) auf Voxel Ebene, in Publikation 3 die Monte-Carlo-Korrektur (AlphaSim) für multiples Testen vorgenommen.

3.4.2. Detaillierte Analysen der Publikationen

Publikation 1: Der Hauptfokus der Auswertung des RCTs lag in der Analyse der primären Endpunkte, der absoluten Abstinenzraten und der kumulativen Abstinenzdauer in Tagen unter der Studienmedikation mit Baclofen vs Placebo. Ausgewertet wurde der Zeitraum der zwölfwöchigen *Hochdosisphase* sowie, auf Grund der schwankenden individuellen Titrationsdauer, die 16- bis 20wöchige *Gesamtstudienphase*, inklusive Titrations- und Abdosierungsphasen, mittels Kaplan-Meier Methodik. Craving wurde als sekundärer Endpunkt zwischen der BAC- und PLA-Gruppe berechnet.

Publikation 2: Aufbauend auf das RCTs aus Publikation 1, wurde zur Untersuchung der neuronalen Cue-Reactivity, der Kontrast alkoholische Getränkebilder versus Neutrale, nicht-alkoholische Getränkebilder [ALC > NEU], in der Gruppe der Patienten zu zwei Zeitpunkten (T1 und T2) und der Kontrollgruppe (HC) zu einem Zeitpunkt (T1) berechnet. Zu T1 wurden die Baseline-Unterschiede in einem Zweistichproben-T-Test zwischen ADP und HC analysiert [ADP \geq HC]. Zum Messzeitpunkt T2 wurde der Behandlungseffekt mittels ANOVA [Baclofen ($t_1 > t_2$) vs. Placebo ($t_1 > t_2$)] sowie die Interaktion [Behandlung (Baclofen/Placebo) x Zeit (T1/T2)] in der Patientengruppe analysiert. Auf Grund der starken a priori-Hypothesen hinsichtlich des Belohnungssystems, wurden zusätzlich Literatur-basierte *Regions of Interest* (ROIs) der Hirnareale VTA, VS, ACC, OFC und Amygdala gebildet und mithilfe der *Small Volume Korrektur* (SVC) (63) untersucht. Zudem wurden die Abstinenzraten sowie das subjektive Craving ausgewertet.

Publikation 3: Zur Untersuchung der Gewinnantizipation wurde der Kontrast [GA > noGA], welcher zwei identische Früchte-Zylinder im Vergleich zu zwei unterschiedlichen abbildet, auf Einzelstatistik-Ebene kalkuliert und im Gruppenvergleich zwischen den zwei Gruppen IOC versus noIOC analysiert. Auf Gruppenebene wurde mittels ANCOVA die Interaktion zwischen [Gruppe (IOC/noIOC) x Antizipation (GA > noGA)] berechnet. Durch die starke Hypothese, dass es Unterschiede in der Gewinnantizipation zwischen den Gruppen geben wird, wurde ebenfalls eine SVC vorgenommen mit Verwendung der literatur-basierten ROIs für das bilaterale Striatum und dem rechten inferioren frontalen Gyrus. Die Motivation zum Experiment wurde mit einem Fragebogen post-hoc erhoben.

4. Ergebnisse

4.1. Publikation 1: Individuelles Hochdosis-Baclofen reduziert Rückfallraten

Während der *Hochdosisphase* (12 Wochen) blieben signifikant mehr Patienten aus der BAC-Gruppe als in der PLA-Gruppe abstinent (15/22, 68,2% versus 5/21, 23,8%, $\chi^2=8,6$; $p=0,014$) und zeigten eine signifikant höhere kumulative Abstinenzdauer in Tagen um vergleichsweise 30,9% ($M=67,8 \pm SD=30$ versus $M=51,8 \pm SD=29,6$, $U=150$; $p=0,047$). Für die *gesamte Studiendauer* (16 bis 20 Wochen) konnte in der BAC-Gruppe im Vergleich zur PLA-Gruppe ebenfalls eine Überlegenheit beider Endpunkte festgestellt werden, ohne statistische Signifikanz der kumulativen Abstinenzdauer. In beiden Medikationsphasen zeigte sich ein reduziertes Risiko für Rückfall oder Drop-Out in der BAC-Gruppe: Hochdosisphase ($\chi^2=6.5$; $df=1$; $p=0,011$) und gesamte Studiendauer ($\chi^2=3.98$; $df=1$; $p=0,046$) (Abb. 4). Bezüglich des Cravings konnte kein signifikanter Gruppenunterschied berichtet werden. Es wurden weder schwere Nebenwirkungen bezüglich der Verträglichkeit von Baclofen, noch Entzugserscheinungen nach Absetzen von Baclofen beobachtet.

Diese Abbildung (Abb.4 in Publikation (54)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Abb. 4: Ergebnisse Publikation 1:

Ergebnisse der Kaplan-Meier-Methodik: (A) Hochdosisphase: Patienten aus Baclofen-Gruppe hatten eine 6.5 höhere Wahrscheinlichkeit abstinent zu bleiben. (B) Gesamte Studienphase: Patienten aus Baclofen-Gruppe hatten eine fast 4 (3.98) Mal höhere Wahrscheinlichkeit abstinent zu bleiben im Vergleich zur Placebo-Gruppe. [Abb. mod. nach (54)].

4.2. Publikation 2: Pharmako-fMRT: Reduzierte Reiz-Reaktivität

Zu T1 (Baseline vor Medikation) zeigte sich auf neuronaler Ebene eine höhere BOLD Antwort im rechten VS ($p_{FWE}=0,047$, $T_{(1,42)}=3,18$) in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Zu T2 wies die BAC-Gruppe eine signifikant stärkere Abnahme der Hirnaktivierung in folgenden Arealen auf: OFC ($p_{FWE}=0,046$; $T_{(1,21)}=3,93$), bilateralen Amygdala (links: $p_{FWE}=0,030$; $T_{(1,21)}=3,34$; rechts: $p_{FWE}=0,002$; $T_{(1,21)}=4,71$) und in der linken VTA ($p_{FWE}=0,035$; $T_{(1,21)}=2,45$). In der Subgruppe der Patienten konnte zu T2 ein Interaktionseffekt ($F_{peak(1,21)}=64,52$) mittels ANOVA berichtet werden (Abb. 5). Während der Hochdosisphase konnten für die hier

analysierte Sub-Gruppe der BAC-Patienten höhere Abstinenzraten gezeigt werden: 80% (8/10) der BAC-Gruppe versus 23,1% (3/13) der PLA-Gruppe ($p=0,012$).

Diese Abbildung (Abb.5 in Publikation (59)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Abb. 5: Ergebnisse Publikation 2:

Cue-Reactivity zum Messzeitpunkt T2: Interaktionseffekt der ANOVA [Behandlung (Baclofen/Placebo) x Zeit (T_1/T_2)], $F=64,52$. Stellt die signifikante BOLD-Abnahme der Cue-Reactivity in der Baclofen- im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei T2 dar. [Abb. mod. nach (59)].

4.3. Publikation 3: Nicht-Suchtreiz-relatierte Belohnungsverarbeitung

Auf neuronaler Ebene zeigte sich als Haupteffekt des Experiments eine signifikante BOLD-Aktivierung im bilateralen Striatum sowie in weiteren Arealen des motivationalen Belohnungssystems (inklusive der Insula) unter Beachtung der Gesamtgruppe. Im Interaktionseffekt [Gruppe x Gewinnantizipation] zeigte die IOC-Gruppe eine signifikant höhere BOLD-Antwort im rechten IFG [$t_{(77)} = 4.31$, $p < 0,001$] und im rechten VS [$T_{(77)} = 3.7$, $p < 0,001$] im Vergleich zur noIOC-Gruppe (Abb. 6). Die Gruppenunterschiede im rIFG und VS zeigten eine Aktivierungsabnahme, wenn kein Gewinn möglich war und eine -zunahme, wenn Gewinn möglich war. Auf Verhaltensebene zeigte die IOC-Gruppe signifikant höhere Motivationswerte als die noIOC-Gruppe ($T_{(77)}=-2,96$, $p=0,004$).

Diese Abbildung (Abb.6 in Publikation (60)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Abb. 6: Ergebnisse Publikation 3:

Oben: Haupteffekt des Experiments: Kontrast [GA > noGA] = Gewinn möglich vs kein Gewinn möglich über alle Jugendliche ($N=79$) $p>0,05$ FWE whole brain korrigiert, $k=10$ Voxel.

Unten: Interaktionseffekt des Experiments: Interaktion von Gruppe (IOC vs. noIOC) und Gewinnantizipation (GA vs. noGA), $p>0,05$ Small Volume korrigiert im VS (ventrales Striatum) und rIFG (rechter Inferiore frontale Gyrus). Abkürzungen: Gewinn möglich mit $Z1=Z2$ mit 2 identischen Frucht-Zylindern; kein Gewinn möglich mit $Z1\neq Z2$ mit 2 verschieden Zylindern; k =Voxelgröße IOC=„Illusion of Control“-Gruppe, noIOC= „No Illusion of Control“-Gruppe [Abb. mod. nach (60)].

5. Diskussion

5.1. Individuelles Hochdosis-Baclofen bei Alkoholabhängigkeit

In dem unter Publikation 1 beschriebenen RCT (BACLD-Studie) konnte erstmalig gezeigt werden, dass individuell titriertes Hochdosis-Baclofen alkoholabhängige Patienten bei der Abstinenzhaltung im Vergleich zu der mit dem Placebo behandelten Gruppe unterstützt. In der zwölfwöchigen Hochdosisphase wurde beobachtet, dass sowohl die Abstinenzraten als auch die kumulative Abstinenzdauer in Tagen in der BAC-Gruppe denen in der PLA-Gruppe überlegen waren. In der 16- bis 20-wöchigen gesamten Studienphase, zeigten sich höhere Abstinenzraten in der BAC- im Vergleich zur PLA-Gruppe. Die Abstinenztage lieferten in dieser Phase keinen statistischen Unterschied. Die insgesamt höheren Abstinenzraten hinsichtlich der Behandlung mit individuellem Hochdosis-Baclofen zur Abstinenzhaltung bei Alkoholabhängigkeit, stehen im Einklang mit weiteren klinischen Studien (49,64–68). Anzumerken sind jedoch bis dato heterogene Studiendesigns und Randomisierungen wie bspw. Untersuchungen bei Patienten mit Leberzirrhose (67) und Studien mit kategorischen Tages-Dosierungen (meist entweder 30 mg, 60 mg oder bis zu 180 mg/täglich), sodass einige Studien keine Unterschiede zwischen der Placebo- und Baclofen-Gruppe berichten konnten (69,70). In neuesten Meta-Analysen hinsichtlich der Abstinenzhaltung zeigten sich längere Abstinenzzeiten und höhere Abstinenzraten in den Baclofen- im Vergleich zu den Placebo-Gruppen (48–50) ebenso, dass Patienten mit schwerer Abhängigkeit von höheren Dosierungen profitieren (49). Diese Ergebnisse stützen den vielversprechenden Behandlungsansatz mit Baclofen und untermauert die individuelle Dosierung, wie kürzlich von einem Expertengremium (47) empfohlen.

Im subjektiven Craving konnte in keiner der Studienphasen eine statistisch signifikante Reduktion zwischen den Gruppen berichtet werden. Dies steht im Einklang mit weiteren klinischen Studien (64,71), wohingegen in einer neueren Studie im subjektiven Patientenempfinden eine Cravingreduktion in der BAC-Gruppe stattfand (70). Möglicherweise kommen Unterschiede der Selbsteinschätzung des Cravings durch verschiedene Studiendesigns zustande bzw. scheint dieses Fragebogenkonstrukt individuellen Verzerrungen zu unterliegen. Beide Gruppen (BAC/PLA) erhielten die identische Visitation und erlangten über die Zeit der Studiendauer eine Reduktion des Cravings. Dieses war jedoch nicht statistisch signifikant verschieden zwischen den Gruppen. Mutmaßlich hatten beide Gruppen hohe Erwartungen an die Studienmedikation.

Auf Grund der hohen Verträglichkeit von Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten (49,70), wird diskutiert, ob es sich bei der Behandlung mit Baclofen um eine partielle Substitution handeln könnte (50,72,73), in dem Sinne, dass Baclofen möglicherweise analog in Situationen, in denen Alkohol früher konsumiert wurde, eingesetzt wurde. In einem Case-Report (72) mit Hochdosis-Baclofen von rund 300 mg/täglich wurde dieses Vorgehen positiv dargestellt und subjektiv von einer zusätzlich entspannenden und angstlösenden Wirkung gesprochen, was in Publikation 1 nicht repliziert werden

konnte. In dem BACLAD-Studiendesign, wurde die Titration bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze vorgenommen, jedoch war es den Patienten nicht gestattet, in möglichen Cravingsituationen, eine Bedarfsgabe von Baclofen einzunehmen. Daher kann kein direkter Vergleich zur Substitutionsbehandlung aus dieser Publikation abgeleitet werden. Dennoch könnten Patienten von diesem Vorgehen profitieren, da es möglicherweise einen psychologischen Effekt erfüllen könnte, dem Craving nicht „ausgeliefert“ zu sein. Aufgrund des präklinischen Hinweises (58), dass Baclofen indirekt die dopaminerge Neurotransmission im Belohnungssystem beeinflusst (74), könnten die höheren Abstinenzraten in der BAC-Gruppe darüber hinaus ein Hinweis darauf sein, dass Baclofen die Abstinenzmotivation unterstützt.

5.2. Pharmako-fMRT-Effekte der Reiz-Reaktivität

In Publikation 2, zum Messzeitpunkt T1 (vor Medikamentengabe) zeigte die Patienten-im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere neuronale Reiz-Reaktivität gegenüber alkohol-relatierter Stimuli im ventralen Striatum. Diese veränderte Belohnungsverarbeitung alkohol-relatierter Reize stützt die Hypothese, dass Alkoholreize, die alkoholabhängige Patienten durchschnittlich nach einer Woche Abstinenz präsentiert wurden, salienter zu sein scheinen als neutrale Reize und ihnen von Patientenseite möglicherweise mehr Aufmerksamkeit beigemessen wird (34,75). Alkoholreize könnten auf Grund der Lernerfahrung, dass während der Trinkphase Alkohol die dopaminerge Transmission erhöht und es den Patienten kurzfristig nach Konsum subjektiv besser ging, zu dem (kurzen) Zeitpunkt der Abstinenz noch als bedeutsam belohnend gelten (75–77).

Zum Messzeitpunkt T2 konnte eine signifikante Reduktion hinsichtlich der alkohol-relatierten Reize in der VTA, im linken OFC und der bilateralen Amygdala in der BAC-Gruppe im Vergleich zur PLA-Gruppe gezeigt werden. Bemerkenswerterweise zeigte sich die höchste Abnahme in der Amygdala. Dieses Ergebnis deutet möglicherweise daraufhin, dass Baclofen zur Rehabilitation der Patienten beiträgt. In einer früheren Publikation wurde berichtet, dass eine höhere Amygdala-Aktivierung bei abstinenten Patienten als Warnsignal auf alkohol-relatierte Reize interpretiert wurde (21). Die hier berichtete Abnahme der Amygdala-Aktivierung in der BAC-Gruppe könnte daraufhin deuten, dass es zu einer medikamentös gestützten Entlastung dieses Warnsystems kommt. Die reduzierte Reiz-Reaktivität in weiteren Arealen des Belohnungssystems (VTA und frontalen Arealen), deutet im Gegensatz zu der erhöhten Reaktivität zu T1 in der BAC-Gruppe darauf hin, dass Baclofen zu einer Abschwächung der üblicherweise starken Reaktion auf alkoholbezogene Reize in der Baclofen-Gruppe führt. Dies steht in Einklang einer kürzlich publizierten Publikation mit Niedrigdosis-Baclofen, die zeigen konnte, dass die alkoholbezogene Reiz-Reaktivität sich unter Baclofengabe bei alkoholabhängigen Patienten reduziert und dies mit höheren Abstinenzraten einher geht (73). Die Ergebnisse des untersuchten pharmako-fMRT-Designs liefern wichtige Hinweise auf die ebenfalls in Vorstudien bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten

beobachteten veränderten neuronalen Funktionsweisen (9,21) und stellen einen potentiell positiven Effekt auf das Belohnungssystem dar. Zusätzlich konnten höhere Abstinenzraten berichtet werden, was Ausdruck der höheren Abstinenzmotivation sein kann, obwohl sich auch in dieser Publikation das subjektiv berichtete Craving in der BAC- nicht von der PLA-Gruppe unterscheidet. Insgesamt steht das Ergebnis der Reduktion der fronto-striatalen Aktivierung in der BAC-Gruppe mit den Befunden der präklinischen Studie in Einklang, in der die durch Ethanolgabe ausgelöste zu erwartende höhere dopaminerge Transmission durch Baclofen abgeschwächt werden konnte (58). Folglich könnte Baclofen eine indirekte Beeinflussung auf das dopaminerge Belohnungssystem haben.

5.3. Nicht-Suchtreiz-relatierte Belohnungsverarbeitung

In Publikation 3 führte die subjektive Kontrollüberzeugung der IOC-Gruppe zu einer erhöhten BOLD-Antwort im VS sowie im rechten IFG während der Gewinnantizipation unter Verwendung des Spielautomaten-Experiments (Slot Machine Paradigma) bei Jugendlichen. Damit konnte gezeigt werden, dass allein die fälschlicherweise angenommene Illusion, den Spielautomaten beeinflussen zu können (Illusion of Control), ausreicht, um Veränderungen im Belohnungssystem herbeizuführen.

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die gezeigte illusorische Kontrollüberzeugung adaptiv und immanent mit dem Belohnungsempfinden gekoppelt und unabhängig von realer Kontrolle zu sein scheint. Durch die neurobiologische Unausgewogenheit zwischen mesokortikolimbischen und frontalen Arealen (28,29), bildet die Adoleszenz eine vulnerable Phase, in der Substanzabhängigkeiten wie z. B. Alkohol- oder Nikotinabhängigkeiten aber auch Störungen der Impulskontrolle wie bspw. Pathologische Glücksspielsucht entstehen können (78). Daher scheint es sinnvoll, Vorhersagefaktoren zu ermitteln, die zu einer erhöhten Vulnerabilität für süchtiges Verhalten beitragen. Ein möglicher Faktor könnte die hier untersuchte Illusion of Control sein, die als fälschliche Überzeugung bei Problem- und Pathologischen Spielern auftritt und möglicherweise dazu beitragen könnte, in der kritischen Lebensphase der Jugendlichen eine gewisse „Empfänglichkeit“ für psychische Störungen wie der Sucht darzustellen (79). Ein weiteres Ergebnis waren die höheren Motivations-Werte der Jugendlichen in der IOC- als in der noIOC-Gruppe. Der Wert wurde als Kovariate mit in der Analyse berücksichtigt. Die höhere Motivation, Gewinne erzielen zu wollen, könnte somit einen weiteren Hinweis auf das höhere Ansprechen auf Belohnungen bei den Jugendlichen, die eine höhere Kontrollüberzeugung innehaben, geben.

5.4. Limitationen

Ogleich die berichteten Ergebnisse weitere Hinweise auf die neuronale Belohnungsverarbeitung bei Gesunden und Patienten liefern, sind einige Limitationen zu erwähnen. In Publikation 1 und 2 ist zu beachten, dass es sich um relativ kleine Stichproben handelt. Daher sollten die positiven Ergebnisse bezüglich der Studienmedikation nicht überinterpretiert werden. Durch mangelnde Studien mit

ähnlichem Pharmako-fMRT-Studiendesign, konnten die Ergebnisse mit nur einer weiteren Studie verglichen werden. Darüber hinaus können trotz Blut- und Atemalkohol-Kontrollen Trinkzwischenfälle in den Studien 1 und 2 nicht völlig ausgeschlossen werden. Ebenso kann auf Basis der vorliegenden Studiendesigns mit dem erklärten Behandlungsziel der Alkohol-Abstinenz keine Aussage über die Effektivität von Baclofen zur Trinkmengenreduktion getroffen werden. In Publikation 3 wurde die Stichprobeneinteilung auf Grund einer Frage eines Fragebogens post-hoc eingeteilt und nicht im Vorfeld ausbalanciert. Darüber hinaus wäre hier ein Longitudinaldesign mit dem Fokus auf der Entwicklung von Suchterkrankungen in Bezug zur Kontrollillusion von der Jugend bis ins Erwachsenenalter ein wichtiges Forschungsfeld für künftige Studien.

5.5. Ausblick

5.5.1. Forschungsimplication: Pharmako-fMRT bei nicht-Suchtreiz-relatierter Belohnungsverarbeitung sowie klinische Implikationen

Um die Belohnungsverarbeitung bei nicht-sucht-relatierten Reizen besser zu verstehen, soll ein weiteres Sub-Sample alkoholabhängiger Patienten aus Publikation 1 mit dem Pharmako-fMRT-Ansatz untersucht werden. Im Gegensatz zu der o. g. alkoholbezogenen Belohnungsverarbeitung, soll als weiterer Schritt die nicht-alkoholbezogene Belohnungsverarbeitung während der Gewinnantizipation mit dem identischen Spielautomat-Experiment (wie in Publikation 3 berichtet) unter der Behandlung von Baclofen analysiert werden. Da in einer Vorgängerstudie, unter einer Wiederholungsmessung (44), eine reduzierte insuläre als auch striatale Abnahme der neuronalen Aktivierung bei gesunden Probanden beobachtet werden konnte, erwarteten wir diesen Effekt ebenfalls in der BAC-Gruppe. Die Abnahme beschrieben die Autoren als eine Art „natürlichen Wiederholungseffekt“. So scheint bei der ersten Präsentation des Spielautomaten die Neugierde, Ungewissheit und die Aufregung, Geld gewinnen zu können, höher zu sein als bei der Wiederholung (44). In präliminären Analysen für ein eingereichtes Poster-Abstrakt für die letztjährige Konferenz der Research Society on Alcoholism (RSA), zeigt sich in den Daten der Alkoholpatienten zu T2 eine signifikante Abnahme der rechten Insula-Aktivität in der BAC-Gruppe, die darüber hinaus mit dem gemessenen Blutserum-Wert der BAC-Gruppe korreliert. Interessanterweise kann dieser Wiederholungseffekt nur in der BAC- und nicht in der PLA-Gruppe gezeigt werden.

Die Behandlung mit Baclofen könnte demnach dazu führen, dass die neuronale Belohnungsverarbeitung von Geldgewinnen unter der Wiederholungspräsentation des Spielautomaten desensibilisiert wird und sich der Belohnungsverarbeitung, wie bei gesunden Probanden beobachtet wurde (44), angleicht. Dies würde dafür sprechen, dass Baclofen positive Auswirkungen bei der Belohnungsverarbeitung von nicht-alkohol-relatierten Stimuli auf das Belohnungssystem zeigt. Somit könnte die Behandlung mit Baclofen dabei helfen, das motivationale System zu “normalisieren” und Patienten

dabei unterstützen, sekundären Verstärkerreizen mehr Bedeutung beizumessen sowie insgesamt behilflich sein, flexibler auf sekundäre Verstärkerreize zu reagieren.

Demnach könnte die individuelle Behandlung mit Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten auch eine hohe klinische Relevanz in der personalisierten Medizin haben. Kollegen (46,47) empfehlen bereits die individuelle/personalisierte Gabe von Baclofen. Obgleich die pharmakologische Therapie keine Monotherapie bleiben sollte, sondern auch weitere therapeutische Maßnahmen (z. B. Verhaltenstherapie) zum Erlernen neuer Verstärkerreize angeboten werden sollten, kann die Therapie mit Baclofen für einige Patienten, den Schritt erleichtern, überhaupt, ebenso wie zusätzliche Behandlungen wahrzunehmen. Angesichts der Bedeutung der Gehirnentwicklung in der Adoleszenz, ist die weitere Erforschung möglicher Resilienz- und Risikomarker während der Belohnungserwartung relevant, um mesokortikolimbische Veränderungen zu identifizieren. Die veränderte neurobiologische Belohnungsverarbeitung bei sekundären Verstärkerreizen bei Jugendlichen könnte demnach genutzt werden, um Aufklärungsarbeit bei Jugendlichen zu tätigen und ihnen ein besseres Verständnis über die neuronalen Schädigungen, die Substanzkonsum als auch spielsüchtiges Verhalten mit sich bringen können, zugänglich zu erläutern.

5.6. Schlussfolgerung

Mit dieser Dissertation konnte ein Beitrag zum besseren Verständnis des positiven Einflusses von Baclofen auf motivationale Aspekte des Abstinenzvorhabens bei alkoholabhängigen Patienten geleistet werden. Es konnte eine positive Evaluierung der Off-Label-Behandlung mit individuellen Hochdosis-Baclofen zur Abstinenzhaltung bei alkoholabhängigen Patienten berichtet werden. Baclofen könnte somit das Spektrum in der pharmakologischen Behandlung bei alkoholabhängigen Patienten wirkungsvoll erweitern, da derzeit die Studienlage der zugelassenen Medikamente (z. B. Naltrexon, Acamprosat) nur unzureichende Behandlungserfolge liefern (45). Im Pharmako-fMRT Design, konnte gezeigt werden, dass die neurobiologische, alkohol-relatierte Reiz-Reaktivität im Belohnungssystem unter Baclofen abnahm. Durch die reduzierte neuronale Reiz-Reaktivität auf alkohol-bezogene Stimuli könnte auch die Reaktivität auf Alkohol per se reduziert werden bzw. eine geringere Saliencyzuschreibung gegenüber dem Suchtreiz entstehen und somit das Rückfallrisiko reduzieren. Zusätzlich zeigte diese Arbeit, dass während der nicht-suchtbezogenen Belohnungsverarbeitung, die subjektive Kontrollüberzeugung, Einfluss auf den Spielautomaten zu haben, mit einer stärkeren striatal-frontalen Aktivität einherging. Die erlebte Kontrollüberzeugung wird bei spielsüchtigen Patienten als ein aufrechterhaltender Faktor (79) süchtigen Verhaltens angesehen. Dieses Phänomen könnte süchtiges Verhalten in der weiteren Entwicklung der Jugendlichen begünstigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Dilling H, Dilling H, Mombour W, Mombour W, Schmidt MH, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 8., überarbeitete Aufl. Huber, Bern; 2011. 455 p.
2. Heinz A, Beck A, Rapp MA. Alcohol as an Environmental Mortality Hazard. *JAMA Psychiatry*. 2016 01;73(6):549–50.
3. Pabst A, Kraus L, Matos EG de, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT*. 2013 Jan 1;59(6):321–31.
4. Matos EG de, Kraus L, Pabst A, Piontek D. Problembewusstsein und Inanspruchnahme von Hilfe bei substanzbezogenen Problemen. *SUCHT*. 2013 Jan 1;59(6):355–66.
5. Boothby LA, Doering PL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther*. 2005 Jun;27(6):695–714.
6. Beck A, Grace AA, Heinz A. Reward Processing. In: Adinoff B, Stein EA, editors. *Neuroimaging in Addiction* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2013 Mar 14]. p. 105–129. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119998938.ch5/summary>
7. Solomon RL. The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain. *Am Psychol*. 1980 Aug;35(8):691–712.
8. Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction. *Am J Psychiatry*. 1948 Nov;105(5):329–38.
9. Charlet K, Beck A, Heinz A. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:461–88.
10. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 Dec;18(3):247–91.
11. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 1997 Mar 14;275(5306):1593–9.
12. 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 (Vienna)*. 2001;108(7):887–94.
13. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*. 2005 Nov;8(11):1481–9.
14. 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 Sep;175(3):296–302.
15. 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 Feb;29(2):393–402.
16. 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 Apr 1;35(2):787–94.
17. Bruguier A, Preuschoff K, Quartz S, Bossaerts P. Investigating signal integration with canonical correlation analysis of fMRI brain activation data. *Neuroimage*. 2008 May 15;41(1):35–44.
18. Lorenz RC, Gleich T, Beck A, Pöhland L, Raufelder D, Sommer W, Rapp MA, Kühn S, Gallinat J. Reward anticipation in the adolescent and aging brain. *Hum Brain Mapp*. 2014 Oct;35(10):5153–65.
19. Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P. Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neurosci*. 2008 Mar 12;28(11):2745–52.
20. Lorenz RC, Krüger J-K, Neumann B, Schott BH, Kaufmann C, Heinz A, Wüstenberg T. Cue reactivity and its inhibition in pathological computer game players. *Addict Biol*. 2013 Jan;18(1):134–46.
21. 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 Aug;69(8):842–52.
22. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Apr;191(3):391–431.

23. Heinz A, Batra A, Scherbaum N, Gouzoulis-Mayfrank E. Neurobiologie der Abhängigkeit: Grundlagen und Konsequenzen für Diagnose und Therapie von Suchterkrankungen. 1. Aufl. Kohlhammer; 2012. 202 p.
24. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S91-117.
25. Sescousse G, Caldú X, Segura B, Dreher J-C. Processing of primary and secondary rewards: A quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 May 1;37(4):681-96.
26. Di Chiara G. Alcohol and dopamine. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(2):108-14.
27. Kappel V, Lorenz RC, Streifling M, Renneberg B, Lehmkuhl U, Ströhle A, Salbach-Andrae H, Beck A. Effect of brain structure and function on reward anticipation in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder combined subtype. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 Jul;10(7):945-51.
28. Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *J Neurosci*. 2006 Jun 21;26(25):6885-92.
29. Casey BJ, Jones RM. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Dec;49(12):1189-201; quiz 1285.
30. Gleich T, Lorenz RC, Pöhlend L, Raufelder D, Deserno L, Beck A, Heinz A, Kühn S, Gallinat J. Frontal glutamate and reward processing in adolescence and adulthood. *Brain Struct Funct*. 2015 Nov;220(6):3087-99.
31. Kappel V, Koch A, Lorenz RC, Brühl R, Renneberg B, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H, Beck A. CID: a valid incentive delay paradigm for children. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Aug;120(8):1259-70.
32. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*. 1993 Mar;64(3):803-12.
33. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):217-38.
34. Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry*. 2004 Dec;12(6):305-20.
35. Luijten M, Schellekens AF, Kühn S, Machielse MWJ, Sescousse G. Disruption of Reward Processing in Addiction: An Image-Based Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):387-98.
36. Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA. Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol*. 2000 Dec;84(6):3072-7.
37. Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, Blair J, Pine DS. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage*. 2005 May 1;25(4):1279-91.
38. Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW. Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *J Neurosci*. 2004 Feb 25;24(8):1793-802.
39. Bjork JM, Knutson B, Hommer DW. Incentive-elicited striatal activation in adolescent children of alcoholics. *Addiction*. 2008 Aug;103(8):1308-19.
40. Bjork JM, Smith AR, Chen G, Hommer DW. Adolescents, adults and rewards: comparing motivational neurocircuitry recruitment using fMRI. *PLoS ONE*. 2010 Jul 6;5(7):e11440.
41. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 2009 Aug;13(8):334-40.
42. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci*. 2005 Mar 30;25(13):3304-11.
43. Dreher J-C, Kohn P, Berman KF. Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex*. 2006 Apr;16(4):561-73.
44. Lorenz RC, Gleich T, Gallinat J, Kühn S. Video game training and the reward system. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:40.
45. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe C, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1889-900.

46. Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2018 Sep;38(3):105–16.
47. Agabio R, Sinclair JM, Addolorato G, Aubin H-J, Beraha EM, Caputo F, Chick JD, La Selle P, Franchitto N, Garbutt JC, Haber PS, Heydtmann M, Jaury P, Lingford-Hughes A, Morley KC, Müller CA, Owens L, Pastor A, Paterson LM, Pélissier F, Rolland B, Stafford A, Thompson A, van den Brink W, Beaurepaire R, Leggio L. Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry*. 2018 Nov 6;
48. Bschor T, Henssler J, Müller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Jun 10;
49. Pierce M, Sutherland A, Beraha EM, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Jul;28(7):795–806.
50. Rolland B, Simon N, Franchitto N. Safety Challenges of Using High Dose Baclofen for Alcohol Use Disorder: A Focused Review. *Front Psychiatry*. 2018;9:367.
51. Rose AK, Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction*. 2018 Aug;113(8):1396–406.
52. Durant CF, Paterson LM, Turton S, Wilson SJ, Myers JFM, Muthukumaraswamy S, Venkataraman A, Mick I, Paterson S, Jones T, Nahar LK, Cordero RE, Nutt DJ, Lingford-Hughes A. Using Baclofen to Explore GABA-B Receptor Function in Alcohol Dependence: Insights From Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Measures. *Front Psychiatry*. 2018;9:664.
53. Taira T. Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. *Prog Brain Res*. 2009;177:317–28.
54. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 Aug;25(8):1167–77.
55. Wandschneider B, Koepp MJ. PharmacofMRI: Determining the functional anatomy of the effects of medication. *Neuroimage Clin*. 2016 Oct 4;12:691–7.
56. Soyka M, Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism - an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Aug;18(12):1187–99.
57. Colombo G, Addolorato G, Agabio R, Carai MAM, Pibiri F, Serra S, Vacca G, Gessa GL. Role of GABA(B) receptor in alcohol dependence: reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. *Neurotox Res*. 2004;6(5):403–14.
58. Fadda P, Scherma M, Fresu A, Collu M, Fratta W. Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Synapse*. 2003 Oct;50(1):1–6.
59. Beck A, Pelz P, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Wüstenberg T, Müller CA. Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: A randomized, placebo-controlled pharmacofMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Sep 11;
60. Lorenz RC, Gleich T, Kühn S, Pöhlend L, Pelz P, Wüstenberg T, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence. *NeuroImage*. 2015 Aug 15;117:250–7.
61. Richards JM, Plate RC, Ernst M. A systematic review of fMRI reward paradigms used in studies of adolescents vs. adults: the impact of task design and implications for understanding neurodevelopment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Jun;37(5):976–91.
62. Walter H. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. 1., Aufl. Schattauer; 2004. 432 p.
63. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(1):58–73.
64. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1915–22.
65. Holla B, Karthik S, Biswal J, Viswanath B, Jayarajan D, Bharath RD, Venkatasubran G, Benegal V. Brain Functional Magnetic Resonance Imaging Cue-reactivity Can Predict Baclofen Response in Alcohol Use Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018 Aug 31;16(3):290–301.

66. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 Oct;37(5):504–8.
67. Leggio L, Ferrulli A, Zambon A, Caputo F, Kenna GA, Swift RM, Addolorato G. Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav*. 2012 Apr;37(4):561–4.
68. Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(1):233–43.
69. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jul 1;52(4):439–46.
70. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Nov;34(11):1849–57.
71. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 Oct;37(5):504–8.
72. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005 Apr;40(2):147–50.
73. Rolland B, Bordet R, Deheul S, Cottencin O. Baclofen for alcohol-dependence: anticraving or partial substitution? *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Apr;33(2):280–1.
74. Pastor A, Jones DML, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):266–8.
75. Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*. 2009 Jan;14(1):108–18.
76. Beck A, Grace AA, Heinz A. Reward Processing. In: Adinoff B, Stein EA, editors. *Neuroimaging in Addiction* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2013 Jan 8]. p. 105–129. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119998938.ch5/summary>
77. Heinz A, Grace AA, Beck A. The intricacies of dopamine neuron modulation. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 15;65(2):101–2.
78. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):947–57.
79. Goodie AS. The role of perceived control and overconfidence in pathological gambling. *J Gambli Stud*. 2005;21(4):481–502.

Internetquellen

- <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html> [Statistisches Bundesamt 2017; Stand: 21.11.2018].
- <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use> [WHO, 2018; Stand: 21.11.2018].
- <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> [SPM; Stand: 06.01.2019].
- <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas> [SPM Software; Stand: 06.01.2019].
- <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/> [Off-Label Baclofen; Stand: 23.12.2018].
- <https://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/magnetom-world/clinical-corner/protocols-sequenzen/msk-protocols-for-magnetom-trio-a-tim-system-wrist.html> [MRT; Stand: 06.01.2019].
- <https://www.ibm.com/de-de/?lnk=m> [SPSS; Stand: 06.01.2019].
- <https://www.r-project.org/> [R-Software; Stand: 06.01.2019].

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Patricia Pelz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neurobiologische Korrelate der Belohnungs- und Suchtreizverarbeitung im Rahmen der Alkoholabhängigkeit und deren pharmakologische Modifikation mit Baclofen“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden Erklärung, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Ort, Datum

Patricia Pelz

Anteilserklärung der ausgewählten Publikationen

Patricia Pelz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Müller CA, Geisel O, **Pelz P**, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2015. 25(8):1167-77.

Beitrag im Einzelnen: *Teilnahme an Projektbesprechungen. Datenerhebung durch Unterstützung der Rekrutierung der Patient*innen auf den psychiatrischen Stationen der Charité Mitte sowie im Sankt Hedwig Krankenhaus sowie selbstständige Vertretung der telefonischen Visiten. Dateneingabe und -pflege in SPSS und Excel. Datenauswertung und Erstellung einer Vorlage von Abbildung 1 und Tabelle 4. Substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form sowie Bestätigung der finalen Version für die Veröffentlichung.*

Publikation 2: Beck A*, **Pelz P***, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Wüstenberg T, Müller CA. Effects of High-dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-controlled PharmacofMRI Study. *European Neuropsychopharmacology*. 2018. 28(11):1206-1216. (***gleichberechtigte Erstautoren**).

Beitrag im Einzelnen: *Teilnahme an Projektbesprechungen. Datenerhebung durch Unterstützung der Rekrutierung der Patient*innen auf den psychiatrischen Stationen der Charité Mitte sowie im Sankt Hedwig Krankenhaus sowie der gesunden Kontrollproband*innen. Betreuung von studentischen Hilfskräften und Praktikant*innen, Zusammenstellen der neuropsychologischen Testbatterie, Durchführung von neuropsychologischen Testungen, Durchführung aller 112 fMRT-Messungen. Dateneingabe und -pflege in SPSS und Excel. Beteiligung an der Datenauswertung inklusive der Konvertierung aller fMRT-Daten in SPM-lesbare NIFTI-files, Vorbereitung der Analyse in SPM 12 und Erstellung einer Vorlage von Tabelle 1. Einwerben eines Stipendiums, was unter anderem für die Bezahlung von*

Probandenhonoraren genutzt wurde. Essentielle Mitwirkung der Einleitung sowie die substantielle Mitwirkung an Anfertigung sowie Überarbeitung der Publikation in der vorliegenden Form sowie Bestätigung der finalen Version für die Veröffentlichung.

Publikation 3: Lorenz RC, Gleich T, Kühn S, Pöhländ L, **Pelz P**, Wüstenberg T, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence. *Neuroimage*. 2015. 117:250-257.

Beitrag im Einzelnen: *Teilnahme an Projektbesprechungen, Unterstützung der Datenerhebung durch Rekrutierung von jugendlichen Proband*innen. Vor- und Nachbereitungen der Proband*innen bei fMRT-Messungen. Durchführung von 20 fMRT-Messungen, Unterstützung bei Dateneingabe, Supervision der Datenpflege. Unterstützung bei der Datenauswertung. Substantielle Mitwirkung an Entwurf, Überarbeitung und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form sowie Bestätigung der finalen Version für die Veröffentlichung.*

Ort, Datum

Patricia Pelz

Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 27 bis 56 umfassen folgende Originalartikel:

1. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial.

Müller CA, Geisel O, **Pelz P**, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. European Neuropsychopharmacology. 2015. 25(8):1167-77.

2015 IMPACT FACTOR: **4.409**

2. Effects of High-dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-controlled PharmacofMRI Study.

Beck A*, **Pelz P***, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Wüstenberg T, Müller CA. European Neuropsychopharmacology 2018. 28(11):1206-1216.
(*gleichberechtigte Autoren).

2017/2018 IMPACT FACTOR: **4.129**

3. Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence.

Lorenz RC, Gleich T, Kühn S, Pöhlend L, **Pelz P**, Wüstenberg T, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Neuroimage. 2015. 117:250-257.

2015 IMPACT FACTOR: **5.463**

Druckexemplare ausgewählter Publikationen

Publikation 1 (11 Seiten)

High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial.

Publikation 2 (11 Seiten)

Effects of High-dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-controlled PharmacofMRI Study.

Publikation 3 (8 Seiten)

Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence.

Publikation 1

Müller CA, Geisel O, **Pelz P**, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. (2015). High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8):1167-77.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.002>

Publikation 2

Beck A*, **Pelz P***, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Wüstenberg T, Müller CA. 2018. Effects of High-dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-controlled PharmacofMRI Study. (2018). European Neuropsychopharmacology, 28(11):1206-1216. (***gleichberechtigte Autoren**).

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.507>

Publikation 3

Lorenz RC, Gleich T, Kühn S, Pöhlend L, **Pelz P**, Wüstenberg T, Raufelder D, Heinz A, Beck A. (2015). Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence. *Neuroimage*, 117:250-257.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.024>

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

ORIGINALARBEITEN; PEER-REVIEWED

2018

Beck A*, **Pelz P***, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Wüstenberg T, Müller CA. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Nov;28(11):1206-1216. (*gleichberechtigte Erstautoren). 2017/2018 IMPACT FACTOR: **4.129**

Golde S, Romund L, Lorenz RC, **Pelz P**, Gleich T, Beck A, Raufelder D. Loneliness and Adolescents' Neural Processing of Self, Friends, and Teachers: Consequences for the School Self-Concept. J Res Adolesc.2018. Epub, Ahead to print. 2015 IMPACT FACTOR: **4.05**

2017

Boehme R, Lorenz RC, Gleich T, Romund L, **Pelz P**, Golde S, Flemming E, Wold A, Deserno L, Behr J, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Reversal learning strategy in adolescence is associated with prefrontal cortex activation. Eur J Neurosci. 2017. 45(1):129-137. 2017/2018 IMPACT FACTOR: **2.832**

2016

Romund L, Golde S, Lorenz RC, Raufelder D, **Pelz P**, Gleich T, Heinz A, Beck A. Neural correlates of the self-concept in adolescence-A focus on the significance of friends. Hum Brain Mapp. 2017. 38(2):987-996. 2016 IMPACT FACTOR: **4.53**

Romund L, Raufelder D, Flemming E, Lorenz RC, **Pelz P**, Gleich T, Heinz A, Beck A. Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents-An fMRI study. Biol Psychol. 2016. 120:120-125. 2016 IMPACT FACTOR: **3.07**

Heinzel S, Lorenz RC, **Pelz P**, Heinz A, Walter H, Kathmann N, Rapp MA, Stelzel C. Neural correlates of training and transfer effects in working memory in older adults. Neuroimage. 2016. 134:236-249. 2015 IMPACT FACTOR: **6.45**

2015

Müller CA, Geisel O, **Pelz P**, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2015. 25(8):1167-77. 2015 IMPACT FACTOR: **4.409**

Lorenz RC, Gleich T, Kühn S, Pöhlend L, **Pelz P**, Wüstenberg T, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence. Neuroimage. 2015. 117:250-257. 2015 IMPACT FACTOR: **5.463**

KONGRESSBEITRÄGE/POSTERBEITRÄGE

2018

Pelz P, Genauck, A, Lorenz RC, Wackerhagen C, Wüstenberg T, Gleich T, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Müller CA, Beck A (2018). Individual high-dose baclofen for the treatment of alcohol use disorder: neurobiological correlates. **Vortrag**, 01.09.2018, 17th Emotional Neuroscience Conference, Berlin, Deutschland.

Pelz P, Genauck, A, Gleich T, Lorenz RC, Müller CA, Heinz A, Beck A. (2018). Baclofen desensitizes the fronto-striatal reward network in alcohol dependent patients: A randomized, placebo-controlled pharmacological fMRI trial. **Poster**, Research Society on Alcoholism Scientific Meeting, San Diego, USA.

2016

Pelz P, Beck A, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Banas R, Heinz A, Müller CA. (2016). Functional reward processing in alcohol dependence during a slot machine paradigm. **Poster**, ISBRA/ESBRA World Congress on Alcohol and Alcoholism, TU Berlin, Deutschland.

Pelz P, Beck A, Lorenz RC, Charlet K, Geisel O, Banas R, Heinz A, Müller CA. (2016). High-dose baclofen for the treatment of alcohol use disorder: The BACLAD study. **Vortrag**, 27.06.2016, Research Society on Alcoholism Scientific Meeting, New Orleans, USA.

2015

Pelz P, Lorenz RC, Charlet K, Krüger J, Wackerhagen C, Eppinger B, Geisel O, Friedel E, Banas R, Heinz A, Müller CA, Beck A. (2015). Delay discounting in alcohol-dependent patients: An fMRI study. **Poster**, Human Brain Mapping Annual Meeting, Honolulu, USA.

Beck A, **Pelz P**, Krüger J, Lorenz LC, Charlet K, Geisel O, Heinz A, Müller CA. (2015). Effects of baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: a pharmacological fMRI study. **Poster**, Human Brain Mapping Annual Meeting, Honolulu, USA.

Stippl A, Gleich T, **Pelz P**, Pöhlend L, Heinz A, Beck A. (2015) A Study of Interdependence between Salivary Cortisol, Psychological Stress and Arithmetic Abilities, **Poster**, Human Brain Mapping Annual Meeting, Honolulu, USA.

2014

Golde S, Pöhlend L, Lorenz RC, **Pelz P**, Heinz A, Raufelder D, Beck A. (2014). Loneliness predicts neural responses to self and friend judgments in adolescents. **Poster**, Human Brain Mapping Annual Meeting, Hamburg, Deutschland.

Pelz P*, Beck A*, Lorenz RC, Charlet K, Krüger J, Wackerhagen C, Geisel O, Banas R, Heinz A*, Müller CA*. (2014). Gain anticipation in neural reward

processing in alcohol dependence. **Poster**, Biological Psychiatry Annual Meeting, New York City, USA. (*gleichberechtigte Autoren)

2013

Pelz P, Lorenz RC, Krüger J, Charlet K, Friedel E, Geisel O, Banas R, Heinz A, Müller CA*, Beck A*. (2013). Einfluss von Baclofen auf neuronale Korrelate der Belohnungsverarbeitung bei Alkoholabhängigkeit: Eine Pharmako-fMRT-Publikation. **Vortrag**, 29.11.2013, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie (DGPPN) Kongress 2013, Berlin, Deutschland. (*gleichberechtigte Autoren)

Pelz P, Beck A, Lorenz RC, Charlet K, Krüger J, Friedel E, Geisel O, Banas R, Heinz A, Müller CA*, Beck A*. (2013). Der Einfluss von Baclofen auf neuronale Korrelate der Alkoholabhängigkeit: Eine Pharmako-fMRT-Publikation. **Vortrag**, 20.09.2013, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie (DGPPN) Kongress 2013, Berlin, Deutschland. (*gleichberechtigte Autoren)

Pelz P, (2013). Alcohol dependence and cue reactivity. **Vortrag**, 29.08.2013, Berlin Summer School, Berlin, Deutschland.

2012

Beck A*, **Pelz P***, Lorenz RC, Friedel E, Geisel O, Heinz A, Müller, CA. (2012). Pharmako-fMRT: Einfluss von Baclofen auf neuronale Korrelate der Alkoholabhängigkeit. **Poster**, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie (DGPPN) Kongress 2013, Berlin, Deutschland. (*gleichberechtigte Autoren)

Pelz P, Müller CA, Geisel O, Banas R, Friedel E, Lorenz R, Beck A, Heinz A. (2012). Neue pharmakologische Therapieansätze bei Alkoholabhängigkeit – Wirksamkeit und Wirkmechanismen von Baclofen. **Poster**, Deutscher Suchtkongress 2012, Berlin, Deutschland

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz danke ich sehr für seine Bereitschaft und seine kompetente Betreuung als Erstbetreuer. Besonderes dankbar bin ich meiner Zweitbetreuerin Dr. Anne Beck, für die ausgezeichnete Betreuung sowie jahrelange Zusammenarbeit, die auch über die Forschungsinhalte hinaus lehrreich, vorbildhaft und freundschaftlich geprägt war. Es war mir eine große Freude, Ideen zu entwickeln, sie umzusetzen und dabei so großartig (!) unterstützt zu sein. Vielen lieben Dank für deine Energie, Zeit und Motivation und das Vertrauen in mich!

Der Arbeitsgruppe „Emotional Neuroscience“ gilt mein Dank für die Unterstützung, Begleitung, Diskussionsbereitschaft sowie den zahlreichen Anregungen und gemeinsam getätigten, sehr inspirierenden Kongressreisen. Insbesondere möchte ich dabei meiner Drittbetreuerin Dr. Katrin Charlet sowie Robin Frank, Dr. Maria Garbusow, Alexander Genauck, Dr. Tobias Gleich, Dr. Robert Lorenz, Dr. Lydia Romund, Prof. Dr. Nina Romanczuk-Seiferth, Dr. Miriam Sebold, Carolin Wackerhagen und Dr. Torsten Wüstenberg danken, als auch den zahlreichen Studierenden für ihre tatkräftige Unterstützung während den Datenerhebungsphasen. Dabei gilt mein besonderer Dank Josephine Krüger, für ihre exzellente Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt den Kolleg*innen aus der Spezialsprechstunde für Suchterkrankungen aus der Psychiatrischen Institutsambulanz. Besonders dankbar bin ich dabei Herrn PD Dr. Christian Müller, für den regen Austausch der Studieninhalte und die konstruktive klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Auch allen weiteren Kolleg*innen aus den diversen Forschungsprojekten, in denen ich mitwirken durfte, möchte ich danken. Vielen Dank an alle Beteiligten des BACLAD-, LeaD-, SELF-, Aging- und Diamorphin-Projekts. Besonders danke ich Prof. Dr. Dr. Michael Rapp, Prof. Dr. Heinzl und Prof. Dr. Dr. Diana Raufelder.

Ich bin sehr dankbar, dass durch die Möglichkeit meiner Forschung, alkoholabhängige Patient*innen in ihrem Abstinenzziel unterstützt werden konnten. Bei ihnen möchte ich mich für ihr Interesse, Vertrauen, ihre Auskunftsbereitschaft und ihren Einsatz zum Beitrag eines besseren Verständnisses für Suchterkrankungen bedanken. Ebenso möchte ich den Jugendlichen, den Eltern und allen weiteren engagierten Kontrollproband*innen dafür danken, dass sie an den Wochenenden zu den Untersuchungen kamen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld, Motivation, Unterstützung und ihr Verständnis während aller Phasen der Entstehung der vorliegenden Arbeit.