

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

DISSERTATION

„Untersuchung der funktionellen Emotionsverarbeitung, höheren Kognition
& strukturellen Kortexveränderungen bei alkoholabhängigen Patienten“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Charlet

aus Moskau

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Abstract	1
1. Einleitung.....	2
2. Fragestellung.....	3
3. Methodik.....	4
3.1 Studiendesigns	4
3.1.1 Studie 1	4
3.1.2 Studie 2.....	4
3.1.3 Studie 3.....	5
3.1.4 Studie 4.....	5
3.1.5 Studie 5.....	5
3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	5
3.2.1 Technischer Aufbau.....	5
3.2.2 Verwendete Paradigmen.....	6
3.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie.....	7
3.4 Positron-Emmissions-Tomographie.....	7
3.5 Statistische Datenanalyse	7
3.5.1 Allgemeines.....	7
3.5.2 Spezielle Auswertungsstrategien	8
4. Ergebnisse.....	10
4.1 Studie 1	10
4.2 Studie 2	11
4.3 Studie 3	11
4.4 Studie 4	12
4.5 Studie 5	13
5. Diskussion	14
6. Literaturverzeichnis	18
Eidesstattliche Versicherung.....	22
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	23
Ausgewählte Publikationen.....	25
Lebenslauf	30
Komplette Publikationsliste	32
Danksagung.....	38

Zusammenfassung

Zentrale Aspekte der Alkoholabhängigkeit sind eine veränderte Emotionswahrnehmung, –regulation und die verminderte kognitive Fähigkeit zur exekutiven Verhaltenskontrolle. Zurzeit wird auch die Interaktion zwischen genetischen und suchtrelevanten Persönlichkeitsfaktoren und der Hirnfunktion und –struktur verstärkt diskutiert. Ziel der vorliegenden Publikationsdissertation war es, zum erweiterten Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Emotionsverarbeitung und Exekutivfunktionen in der Alkoholabhängigkeit beizutragen und mögliche Zusammenhänge zum individuellen Rückfallrisiko aufzuzeigen. Dafür wurden alkoholabhängige Patienten und gesunde Erwachsene sowie gesunde Jugendliche mittels funktioneller und struktureller Magnetresonanztomographie prospektiv untersucht. Zusätzlich wurde bei den alkoholabhängigen Patienten das in früheren Studien beschriebene Rückfallrisiko-assoziierte GATA4- rs13273672-Gen bestimmt, um dessen Einfluss auf die funktionelle Alkoholreizverarbeitung und den Therapieverlauf zu prüfen. Dabei konnten protektive Faktoren identifiziert werden, die dem zukünftigen Rückfall entgegenwirken: 1) erhöhte Aktivierung des anterioren cingulären Kortex während der Verarbeitung negativer Emotionen; 2) flexible und kompensatorische Aktivierung neuronaler (präfrontaler) Ressourcen zur Bewältigung hoher kognitiver Ansprüche; 3) GATA4-Genotyp-abhängige Amygdala-Reaktivität auf Suchtreize; und 4) strukturelle Integrität der Frontalhirnareale, die sowohl mit der Verhaltenssteuerung als auch mit (suchtrevanter) Impulsivität assoziiert sind. Somit tragen diese Studienergebnisse zu der Identifikation von Resilienzmechanismen in der Alkoholabhängigkeit bei, die Patienten nach der Entgiftung befähigen, auch angesichts schwieriger Situationen abstinent zu bleiben.

Abstract

Central aspects of alcohol dependence are an altered emotion perception and regulation of negative mood as well as a reduced cognitive control of executive functioning. Currently, the interaction between genetic and addiction-associated personality factors on brain function and structure are in the focus of interest. The aim of the present dissertation was to gain further insights into the neurobiological basis of functional emotion processing and executive functions in alcohol dependence and to elucidate their role in increasing resilience against relapse. Therefore, we examined detoxified alcohol-dependent patients, healthy adults and adolescents using functional and structural magnetic resonance imaging and associated their clinical development prospectively. Additionally, genotyping of GATA4 rs13273672, which had previously been associated with treatment outcome, was performed to test for potential genotype effects on alcohol-cue induced brain activity and relapse behavior. Our studies revealed protective mechanisms against relapse: 1) increased activation in the anterior cingulate cortex during emotion processing, 2) flexible activation of prefrontal resources when mastering high cognitive demands, 3) a GATA4-genotype-dependent high amygdala-reactivity elicited by alcohol cues, and 4) structural integrity of frontal brain areas implicated in reasoning, behavior control and trait impulsiveness. These results help to identify mechanisms contributing to resilience against relapse in alcohol dependence, which enable patients to remain abstinent despite stressful situations.

1. Einleitung

Die adäquate Wahrnehmung und Verarbeitung von Emotionen ist essentiell für soziale Interaktionen und interpersonelle Beziehungen^{1; 2}. Alkoholabhängige Patienten zeigen dabei zum einen Schwierigkeiten in der Wahrnehmung emotionaler (insbesondere negativer) Gesichtsausdrücke^{1; 3-6} und berichten zum anderen vermehrt über interpersonelle Probleme (wie Konflikte, Streit, Trennungen) im Vergleich zu nicht abhängigkeitskranken Menschen^{1; 3; 7; 8}, die durch die genannten Schwierigkeiten mit bedingt sein könnten^{3; 9}. Weiterhin berichten Alkoholabhängige häufig von negativen Gefühlszuständen, die nach der Entgiftung zu einem erhöhten Rückfallrisiko beitragen¹⁰. Auf neurobiologischer Ebene wird die adäquate Verarbeitung emotionaler Stimuli über das kortikolimbische System reguliert mittels einer Interaktion der Amygdala mit kortikalen Hirnregionen wie dem anterioren cingulären Kortex (ACC)^{11; 12}. Bildgebende Vorstudien von Salloum et al.⁹ und Marinkovic et al.¹³ fanden hier bei alkoholabhängigen Patienten (ADP) verminderte Hirnaktivierungen im präfrontalen Kortex¹³ bzw. im rostralen (affektiven Part des) ACC⁹ und in den limbischen Arealen Amygdala und Hippokampus¹³ im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (HC). Zusätzlich zeigten Kienast et al.¹² mithilfe multimodaler Bildgebungsmethoden, dass auch die Speicherkapazität des suchtrelevanten Neurotransmitters Dopamin in der Amygdala¹⁴⁻¹⁶ direkt assoziiert war mit der neuronalen Aktivität der Amygdala und des ACC, deren funktionelle Kopplung wiederum mit der individuellen Ängstlichkeit korrelierte. Neben einer veränderten Emotionswahrnehmung und -regulation, stellt die verminderte Fähigkeit zur exekutiven Verhaltenskontrolle einen zentralen Aspekt der Alkoholabhängigkeitserkrankung dar¹⁷. Dabei spielt das Arbeitsgedächtnis eine wesentliche Rolle, da es aufgenommene Informationen temporär speichert und angesichts der schnell wechselnden, kontextuellen Ansprüche so manipuliert und verarbeitet^{18; 19}, dass zielgerichtetes Verhalten durch Inhibition inadäquater Handlungsimpulse und Auswahl passender, mentaler Strategien²⁰ ermöglicht wird. Neurobiologisch ist das Arbeitsgedächtnis mit einem präfrontal-parietalen Netzwerk assoziiert¹⁹. Frühere Bildgebungsstudien beobachteten bei ADP erhöhte Hirnaktivierungen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben im (prä-) frontalen und parietalen Kortex sowie im Cerebellum im Vergleich zu HC, die als kompensatorische Mechanismen ineffizienter Informationsverarbeitung interpretiert wurden²¹⁻²⁴. Inwiefern diese spezifischen, funktionellen Mechanismen von strukturellen Veränderungen betroffen sind, die durch den chronischen Alkoholkonsum verursacht werden können^{25; 26} und wie diese mit dem individuellen Rückfallrisiko zusammenhängen, wurde bis dato noch nicht untersucht.

Da genetische Faktoren zu 40%-60% mitbestimmen, ob ein Mensch an einer Alkoholabhängigkeit erkrankt²⁷, könnte die Identifikation relevanter Gen-Hirnfunktion-Interaktionen neue Therapieansätze eröffnen. Ein solches Gen, das sowohl in der Entstehung als auch in der Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielt, ist das GATA Bindungsprotein 4 (GATA4), das die Transkription atrialer natriuretischer Peptide (ANP) reguliert²⁸⁻³⁰. GATA4 wird im Menschen in diversen Zellen des Zentralnervensystems exprimiert^{31; 32}, wobei der Genotyp des entscheidenden Polymorphismus SNP rs13273672 (lokalisiert auf dem Chromosom 8 des GATA4-Gens) einen signifikanten Prädiktor für die Zeit bis zum ersten schweren Rückfall bei ADP darstellte³⁰, und G-Allel tragende ADP mit niedrigem ANP-Plasmalevel mehr Angst und Suchtverlangen (Craving) zeigten³³.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein hoher Ausprägungsgrad der Persönlichkeitseigenschaft Impulsivität assoziiert ist mit einer dysfunktionellen Verhaltenskontrolle, einer veränderten kognitiven Leitungsfähigkeit bezüglich der Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitungseffizienz (Arbeitsgedächtnis) und des logischen Denkens^{34; 35} und mit (prospektiv bei Jugendlichen beobachtet) erhöhtem adulten Substanzmissbrauch und -abhängigkeit^{36; 37}. Allerdings fehlen Untersuchungen, die bereits im Jugendalter evidente Assoziationen zwischen der Impulsivität, Hirnstrukturen und individuellen Verhaltenskontrollfähigkeiten zeigen.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeiten war es zum erweiterten Verständnis der neurobiologischen Grundlagen funktioneller Emotionsverarbeitung, exekutiver Funktionen und struktureller Kortexveränderungen in der Alkoholabhängigkeit beizutragen. Hierbei sollte insbesondere untersucht werden, ob neuronale Aktivierungsmuster Aussagen hinsichtlich des zukünftigen Rückfallrisikos sowie suchtrelevanter Verhaltens- und Persönlichkeitsvariablen bei alkoholabhängigen Patienten in der frühen Abstinenzphase erlauben. Als Hauptmethode wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) genutzt, mithilfe derer man die zerebralen Blood-Oxygen-Level-Dependent-(BOLD)-Antworten misst, die via neurovaskuläre Kopplung Rückschlüsse auf die neuronalen Aktivitäten erlauben³⁸.

Folgende Fragestellungen sollten anhand der vorliegenden Untersuchungen aufgeklärt werden:

- 1) Ist die funktionelle Hirnaktivierung bei ADP im Vergleich zu HC während der impliziten Verarbeitung negativer Gesichtsausdrücke in den limbischen Regionen wie der Amygdala und den damit assoziierten Hirnarealen (wie dem ACC) verändert? Gilt dies auch nach Kon-

trolle für Atrophieeffekte? Gibt es klinische Assoziationen zwischen diesen Aktivierungsmustern und dem langfristigen Alkoholkonsum sowie dem prospektiven Rückfallrisiko der ADP?

- 2) Ist die dopaminerge Modulation des ACC bzw. die funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und ACC während der aversiven Emotionsverarbeitung bei ADP im Vergleich zu HC verändert? Hat dies Einfluss auf die Ausprägung der suchtrelevanten, dispositionellen Ängstlichkeit?
- 3) Ist das funktionelle Aktivierungsmuster während der Bearbeitung einer anspruchsvollen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit dem Rückfallrisiko bzw. mit der Resilienz dagegen nach Entgiftung assoziiert?
- 4) Welchen Einfluss hat der GATA4-Genotyp von ADP auf die funktionelle Verarbeitung von Alkoholreizen in der Amygdala? Hat dies Auswirkungen auf das prospektive Rückfallrisiko der Patienten?
- 5) Ist in der Adoleszenz das Volumen relevanter Hirnregionen verbunden mit dem Ausmaß der Impulsivität und der kognitiven Leistungsfähigkeit?

3. Methodik

3.1 Studiendesigns

3.1.1 Studie 1

In der ersten Studie wurden 33 entgiftete, alkoholabhängige Patienten und 33 gesunde und nach Alter, Geschlecht und Bildungsjahren parallelisierte Kontrollprobanden mithilfe der funktionellen und strukturellen MRT untersucht. Dabei wurden die neuronalen Aktivierungsmuster der Teilnehmer während der Bearbeitung eines Gesichter-Emotionsparadigmas und die Volumina der grauen Hirnsubstanz erfasst. Zusätzlich wurde in einem biographischen Interview der individuellen Lebenszeit-Alkoholkonsum³⁹ aller Studienteilnehmer erhoben sowie mit monatlichen, standardisierten Telefoninterviews⁴⁰ das nachfolgende Trinkverhalten der Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Entgiftung.

3.1.2 Studie 2

An der zweiten Studie nahmen 11 männliche, entgiftete, alkoholabhängige Patienten und 13 parallelisierte Kontrollprobanden teil, bei denen zum einen mittels fMRT die zentralnervöse BOLD-Reaktion untersucht wurde, die durch ein Emotionsparadigma evoziert wurde. Zum anderen wurde mithilfe von FDOPA-PET und struktureller MRT die vesikuläre Speicherkapazität für endogenes Dopamin in den Hirnregionen Amygdala und ventrales Striatum erfasst sowie die

Volumina der grauen Hirnsubstanz in der Amygdala. Darüber hinaus wurde der Persönlichkeitsfaktor Ängstlichkeit mit einem Fragebogen⁴¹ erhoben.

3.1.3 Studie 3

In dieser Studie wurden 40 entgiftete, alkoholabhängige Patienten und 40 gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Beide Gruppen wurden nach Alter, Geschlecht und Bildungsjahren parallelisiert. Mittels (f)MRT-Untersuchungen wurden sowohl die Hirnstruktur der Teilnehmer erfasst als auch die funktionellen Hirnaktivierungen während der Bearbeitung eines Arbeitsgedächtnisparadigmas. Zudem wurde das prospektive Rückfallrisiko wie in Studie 1 nach der Entgiftung über einen sieben-monatigen Zeitraum per monatlichen, standardisierten Telefoninterviews⁴⁰ erfasst.

3.1.4 Studie 4

An der vierten Studie nahmen 81 entgiftete, alkoholabhängige Patienten teil, deren zerebrale BOLD-Antwort mittels fMRT während eines Experiments mit suchtrelevanten vs. -irrelevanten Bildern aufgezeichnet wurde. Anhand der venösen Blutproben der Patienten konnte der individuelle rs13273672-Genotyp des GATA4-Gens bestimmt werden. Anschließend wurde das Trinkverhalten der Patienten über sechs Monate nach Entgiftung wie in der ersten Studie erhoben⁴⁰.

3.1.5 Studie 5

In der letzten Studie wurde mithilfe einer MRT-Untersuchung die Hirnstruktur von 115 14-jährigen Probanden erfasst. Im Anschluss daran wurde im Rahmen einer neuropsychologischen Testung auch die individuelle Ausprägung des suchtasoziierten Persönlichkeitsfaktors Impulsivität⁴² und die kognitive Leistungsfähigkeit⁴³ ermittelt.

3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

3.2.1 Technischer Aufbau

Die Erhebung der T2-gewichteten, funktionellen Bilddaten erfolgte an einem 1,5 Tesla bzw. 3 Tesla MR-Tomographen (Studie 1 und 4: MAGNETOM Trio®; Studie 2: MAGNETOM Vision®; Studie 3: MAGNETOM Verio®; Siemens AG, Erlangen). Alle MRT-Geräte waren mit einer Standard-Kopfspule ausgestattet. Die fMRT-Datenaquisition erfolgte in Studie 1-4 mit einer Siemens Produktsequenz (Echo Planar Imaging, EPI, Gradientenecho) unter Anpassung der Sequenzparameter an die jeweils verwendeten Paradigmen. Die fMRT-Experimente wurden den Teilnehmern in den Studien 1-4 mithilfe eines PC-gesteuerten, MRT Audio/Video Goggle-

Systems (Resonance Technology Inc., Los Angeles, CA, USA) unter Verwendung der Presentation® software (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) präsentiert und mithilfe des Responsebox-Systems (Fiber Optic Computer Response Devices for MRI research, <https://www.curdes.com>) aufgezeichnet.

3.2.2 Verwendete Paradigmen

Gesichter-Emotionsparadigma

In Studie 1 wurde eine modifizierte Version des *Faces Paradigmas*⁴⁴ durchgeführt. Hierbei wurden den Teilnehmern in zwei Experimentalbedingungen acht alternierende Blöcke à sechs Bildkombinationen aus a) Stimuli mit negativen Gesichtsausdrücken („faces“, ängstliche und wütende Gesichter aus dem standardisierten Emotionsset von Ekman & Friesen⁴⁵) und b) Stimuli mit neutralen, geometrischen Formen („shapes“, horizontale/vertikale Ellipsen, Kreise) präsentiert. Die Aufgabe bestand darin, per entsprechenden Tastendruck anzugeben, welches der beiden in der unteren Reihe präsentierten Bilder mit dem in der oberen Reihe übereinstimmt. Innerhalb der Gesichter-Blöcke waren die weiblichen und männlichen Gesichtsausdrücke ausbalanciert und die Blockabfolge wurde pseudo-randomisiert dargeboten, um systematische Reihenfolgeeffekte zu vermeiden.

Emotionsparadigma

Für Studie 2 wurden den Teilnehmern randomisiert 18 emotional negative und 18 emotional neutrale Bildreize (entnommen aus dem *International Affective Picture System*, IAPS⁴⁶) nacheinander präsentiert, die für Valenz und Arousal kontrolliert wurden. Die Probanden wurden instruiert, die Bilder passiv zu betrachten.

Arbeitsgedächtnisparadigma

In Studie 3 wurde das *n-back Paradigma*⁴⁷ mit zwei Experimentalbedingungen verwendet. Hierbei wurden den Probanden vier alternierende Blöcke à 14 randomisiert und sequenziell dargebotenen Ziffern (1-4) mit der entsprechenden Aufgabenstellung präsentiert: a) in der „0-zurück“-Kontrollbedingung sollten die Probanden kontinuierlich die jeweils mit der aktuell gezeigten Ziffer korrespondierenden Taste auf der Tastenbox drücken; b) in der „2-zurück“-Bedingung sollten die Probanden sich die dargebotenen Ziffern merken, aber simultan und kontinuierlich die Ziffer auf der Tastenbox drücken, die jeweils zwei Ziffern zuvor gezeigt wurde. Das Verständnis dieser Aufgabe wurde bei allen Teilnehmern in zwei vor der MRT-Messung durchgeführten PC-Übungsdurchgängen sichergestellt.

Alkoholparadigma

In Studie 4 wurde das *Cue Reactivity* Paradigma⁴⁸ angewandt, in dem blockweise jeweils fünf von insgesamt 60 alkoholassoziierten bzw. fünf von insgesamt 45 neutralen IAPS⁴²-Bildstimuli präsentiert wurden. Die Reihenfolge der Experimentalblöcke („Alkohol“ bzw. „neutral“) wurde über die Probanden pseudo-randomisiert, während die Bildabfolge innerhalb eines Experimentalblocks randomisiert dargestellt wurde. Nach jedem Experimentalblock bewerteten die Probanden die Intensität ihres Alkoholverlangens anhand einer dargebotenen visuell-analogen Ratingskala (0 = überhaupt kein Alkoholverlangen bis 100= extrem starkes Alkoholverlangen).

3.3 Strukturelle Magnetresonanztomographie

Die Erhebung der T1-gewichteten, anatomischen Bilddaten fand in den Studien 1, 2 und 3 im Anschluss an die funktionellen Messungen in denselben MR-Tomographen (siehe 3.2) statt. In Studie 5 wurde dafür ein 3 Tesla MRT-Gerät (General Electric, Signa Excite®, Milwaukee, WI) genutzt, das mit einer Standard 8-Kanal-Kopfspule ausgestattet war. Die strukturellen Datenaquisitionen erfolgten mithilfe von standardisierten, dreidimensionalen MR-Sequenzen (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo, MPRAGE).

3.4 Positron-Emissions-Tomographie

Die PET-Messung für Studie 2 wurde an einem Siemens ECAT EXACT® PET scanner (CTI/Siemens, Knoxville, TN) mittels dynamischer Datenaufnahme im 3D-Modus nach der Gabe des Radiopharmakons 6-[¹⁸F]-fluoro-L-DOPA (FDOPA) durchgeführt. Dabei wurden arterielle Blutproben intervallweise abgenommen und die absolute Konzentration der Radioaktivität in den Plasmaproben erfasst.

3.5 Statistische Datenanalyse

3.5.1 Allgemeines

Die funktionellen und strukturellen MRT-Daten wurde mit dem Analyseprogramm Statistical Parametric Mapping (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>; SPM5: Studien 1-4; SPM8: Studien 1, 3-5) ausgewertet. Dafür wurden zunächst alle Bilddaten hinsichtlich grober Artefakte geprüft. Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten (Studien 1-4) beinhaltete Bewegungskorrektur, räumliche Normalisierung und räumliche Glättung. In der nachfolgenden Einzelstatistik der vorverarbeiteten fMRT-Daten wurden die BOLD-Antworten individuell für die einzelnen Experimentalbedingungen als erklärende Variablen in einem Allgemeinen Linearen Modell voxelweise (Voxel= dreidimensionaler Bildpunkt) analysiert. Dabei wurden individuelle Baseline-Kontrastbilder (BOLD-Antworten während einer Bedingung) und differenzielle Kontrastbilder (BOLD-

Antworten im Vergleich verschiedener Bedingungen) angelegt. Für die Vorverarbeitung der strukturellen Daten (Studien 1-3, 5) wurden diese zunächst an der Ursprungslinie auf den Kommissuren anterior-posterior ausgerichtet und im Anschluss mithilfe der VBM8-toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) analysiert, die dem Ansatz der optimierten VBM-Prozedur⁴⁹ folgt. Je nach Fragestellung wurden die funktionellen Kontrastbilder bzw. die strukturellen Volumenwerte der grauen Substanz auf Gruppenstatistikebene mit einer Korrektur für multiples Testen (SPM implementierte Family-Wise-Error-(FWE)-Prozedur) ausgewertet. Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten sowie weitere Korrelationsanalysen der funktionellen bzw. strukturellen MRT-Daten mit psychologischen bzw. suchtasoziierten Variablen erfolgte mit der SPSS-Software (Studien 2, 5: Version 18; Studien 1, 3, 4: Version 20; SPSS, Chicago, IL) und der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen.

3.5.2 Spezielle Auswertungsstrategien

Studie 1

Zur Untersuchung der funktionellen Aktivierungsdifferenzen zwischen der Wahrnehmung von aversiven Gesichtsausdrücken und neutralen Formen wurde auf Gruppenstatistikebene ein 2x2 Modell (Bedingung „faces“ vs. „shapes“ x Gruppe „ADP“ vs. „HC“) mit dem Zufallsfaktor „Subjekte“ erstellt. Aufgrund der ermittelten signifikanten Hirnatrophien bei ADP vs. HC wurde im Anschluss eine kombinierte Analyse der funktionellen MR-Daten mit einer lokalen voxelweisen Korrektur für die graue Hirnsubstanz mithilfe der SPM-Software-Toolbox Biological Parametric Mapping (BPM⁵⁰) durchgeführt. Mittels WFU Pickatlas 2.5.2⁵¹ wurden die a priori definierten Zielregionen (sog. Regions of Interest; ROIs) Amygdala, Fusiformer Gyrus und rostrales ACC bestimmt. Weitere für die graue Hirnsubstanz kontrollierte, multiple Regressionsanalysen testeten die Zusammenhänge zwischen der „faces *minus* shapes“-Hirnaktivierung und dem Lebenszeit-Alkoholkonsum (LDH³⁹) sowie dem Behandlungserfolg (Anzahl an Abstinenz- bzw. Binge-Drinking-Tagen im sechs-Monats Follow-up) der (rückfälligen) Patienten.

Studie 2

Die Gruppenunterschiede in den BOLD-Antworten auf die emotional negativen im Vergleich zu den emotional neutralen Bildstimuli („negativ *minus* neutral“) wurden mittels 2-sample t-Test analysiert. Die Zusammenhänge zwischen V_d (interpretierbar als Index für die Speicherkapazität des endogenen, vesikulären Dopamins zur lokalen impulsabhängigen Ausschüttung) in der Amygdala und der neuronalen „negativ *minus* neutral“-Aktivierung wurden mit separaten Analysen (2-sample t-Tests, Regressionsanalysen) mit V_d als erklärende Variable geprüft. Die funk-

tionelle Konnektivität zwischen der linken Amygdala-Aktivierung und der weiterer Hirnareale wurde mit der in SPM5 implementierten Routine für psychophysiologische Interaktionen untersucht (PPI⁵²). Dies beinhaltete die voxelweise Regression zwischen dem individuell erstellten Interaktionsterm der Zeitserie der Ursprungsregion (Seed Region) multipliziert mit dem Effekt der Paradigma-Bedingungen (negative und neutrale Stimuli) und den Zeitserien der weiteren gemessenen Gesamthirn-Voxel. Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität wurden dann mittels 2-sample t-Tests mit den individuellen Interaktionstermen getestet. Schließlich dienten lineare Regressionsanalysen zur Prüfung der Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit⁴¹ und der funktionellen Konnektivität.

Studie 3

Die voxelweise für die graue Substanz kontrollierte Analyse der Hirnaktivierungen während der hohen versus niedrigen Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses („2-back *minus* 0-back“) erfolgte mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Zwischensubjektfaktor Gruppe: „Abstainer“ (ABS) vs. „Relapser“ (REL) vs. „HC“) in BPM. Für weitere Korrelationsanalysen mit den Verhaltensdaten, LDH und dem Craving (OCDS⁵³) wurde die durchschnittliche neuronale Aktivierung der vordefinierten, „klassischen Arbeitsgedächtnisareale“⁵⁴ (rostraler Präfrontalkortex, dorsolateraler Präfrontalkortex, ventrolateraler Präfrontalkortex, lateral/medialer prämotorischer Kortex, lateral/medialer posteriorer Parietalkortex) als ROIs⁵¹ extrahiert und analysiert.

Studie 4

Mittels 2-sample t-Tests wurden Genotyp-abhängige Unterschiede (AA vs. AG/GG-Allelträger) in der neuronalen *Cue Reactivity* („Alkohol *minus* neutral“) in den vordefinierten ROIs⁵¹ (Amygdala, Hypothalamus) analysiert. Anschließend wurden per Cox Regressionsanalysen der Effekt der neuronalen Amygdala-ROI-Aktivierungen, der Effekt des Genotyps, sowie der Effekt einer Interaktion (ROI-Aktivität x Genotyp) auf die Zeit bis zum ersten schweren Rückfall überprüft.

Studie 5

Die Zusammenhänge zwischen Hirnmorphologie und Impulsivität⁴² wurden mittels multipler Regressionsanalyse untersucht. Anschließend wurden die gemittelten strukturellen Werte der signifikanten Hirnareale mit MarsBaR⁵⁵ extrahiert und mit den kognitiven Leistungswerten der beiden Tests (Mosaiktest und Matrizentest⁴³) Bonferroni-korrigiert korreliert.

4. Ergebnisse

4.1 Studie 1

Auf Verhaltensebene fanden wir, dass beide Gruppen die Gesichter-Emotionsaufgabe hinsichtlich der Hitraten (Prozentsatz korrekter Zuordnungen) und Reaktionszeiten auf gleichem Niveau absolvierten. In den Hirnfunktionsanalysen mit Korrektur durch BPM für die Hirnatrophie wurden signifikant erhöhte Aktivierungen in der a priori definierten, linken rostralen ACC-ROI (BA 10/11/24/25/32) und im linken medialen, frontalen Gyrus (BA 10) und rechten Precuneus (BA 19) bei ADP im Vergleich zu HC beobachtet (Abb. 1). In der Patientengruppe war diese ACC-Hyperaktivierung mit einem geringeren Lebenszeit-Alkoholkonsum und mit einem positiven Behandlungsergebnis im Follow-up assoziiert (mehr Abstinenztage und weniger Binge-Drinking-Tage) (Abb. 2)⁵⁶.

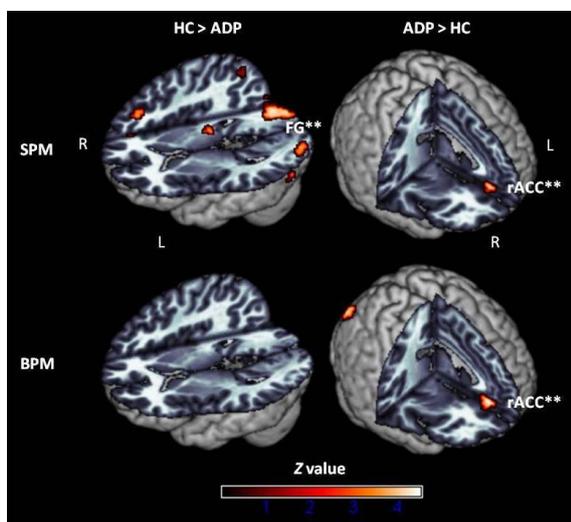


Abb. 1: Gruppenvergleiche der neuronalen Aktivierungen während der Verarbeitung negativer Gesichtsstimuli im Vergleich zu neutralen Formen („faces minus shapes“) bei Gesunden (HC) und alkoholabhängigen Patienten (ADP). Obere Reihe: funktionelle Analysen ohne Kontrolle für die Hirnatrophien via Statistical Parametric Mapping (SPM); untere Reihe: funktionelle Analysen mit lokaler voxelweiser Atrophie-Kontrolle via Biological Parametric Mapping (BPM). **Family-Wise-Error-Korrektur ($p < 0,05$) für a priori definierte Regions of Interest (ROIs); FG: Fusiform Gyrus-ROI; rACC: rostraler anteriorer, cingulärer Kortex-ROI; L: links; R: rechts.

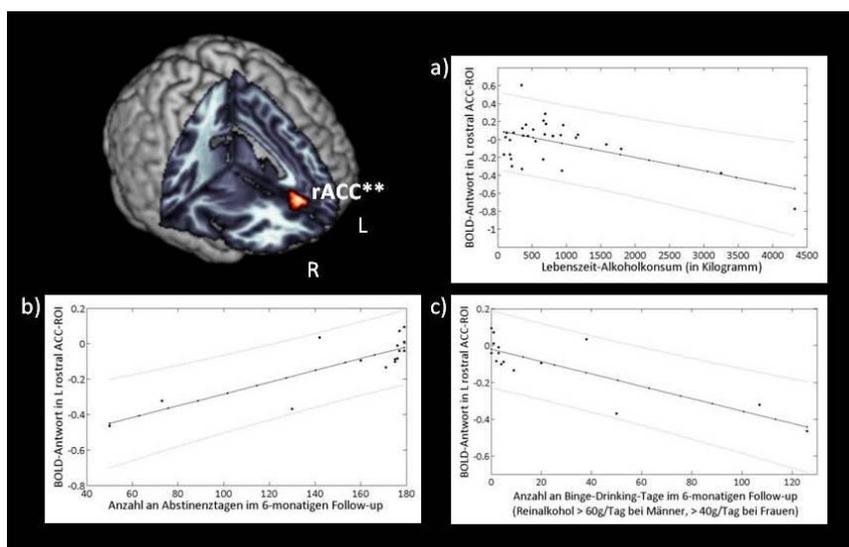


Abb. 2: Die neuronale Aktivierung in der a priori definierten, linken rACC-ROI (**FWE-korrigiert) korrelierte a) negativ mit der konsumierten Lebenszeit-Reinalkoholmenge, b) positiv mit den Abstinenztagen im Follow-up und c) negativ mit den Binge-Drinking-Tagen in der frühen Abstinenzphase. rACC: rostraler anteriorer, cingulärer Kortex; ROI: Region of Interest; FWE: Family-Wise-Error. Modifiziert nach Charlet et al.⁵⁶.

4.2 Studie 2

Bei ADP und HC wurde beobachtet, dass „negative *minus* neutrale“ Bildstimuli signifikante BOLD-Antworten der linken Amygdala-ROI bei gruppengleichen Volumen der grauen Substanz und FDOPA V_d evozierten. Während bei Patienten und Kontrollen ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der linken Amygdala FDOPA V_d und deren BOLD-Antwort beobachtet werden konnte, zeigten nur die HC eine zusätzliche signifikant positive Assoziation zwischen der linken Amygdala FDOPA V_d und der BOLD-Antwort im bilateralen, dorsalen ACC (dACC; BA 6; Abb. 3A-C) sowie im linken, inferioren Parietalkortex (BA 40). Weiterhin wurde bei den HC eine funktionelle Konnektivität zwischen der linken Amygdala und dem bilateralen dACC (BA 6/32) festgestellt (Abb. 3D), die in dieser Gruppe invers mit Ängstlichkeit korrelierte (Abb. 3E), sich aber nicht bei den ADP fand (Abb. 3F). Hingegen wiesen ADP höhere Ängstlichkeitswerte auf als HC⁵⁷.

Abb. 3: (A) Korrelation zwischen der funktionellen Aktivierung im dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) während der Präsentation „negativer *minus* neutraler“ Stimuli und der Speicherkapazität des endogenen, vesikulären Dopamins (V_d) in der linken Amygdala; (B) Während bei Gesunden die zunehmende, dopaminerge Amygdala-Speicherkapazität (V_d) mit einer stärkeren BOLD-Antwort des dACC verbunden war, (C) wurde ein derartiger Zusammenhang nicht bei den Patienten beobachtet. (D) Gruppendifferenz – Cluster im dACC (das funktionell mit der linken Amygdala assoziiert ist) während der Präsentation „negativer *minus* neutraler“ Stimuli; (E) Bei Gesunden war geringere Ängstlichkeit (STAI) mit erhöhter funktioneller Konnektivität zwischen linker Amygdala und dACC verbunden; (F) bei Patienten fehlte ein signifikanter Zusammenhang. L: links; R: rechts.

Diese Abbildung (Figure 2 in Kienast et al., 2013; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

4.3 Studie 3

Bezogen auf das Rückfallrisiko wurden mittels voxelweiser Atrophie-Kontrolle Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung der Arbeitsgedächtnisaufgabe (Kontrast „2-back *minus* 0-back“) beobachtet: während ABS stärkere funktionelle Aktivierungen im Gesamthirn und spezifisch in den bilateralen lateral/medialen prämotorischen Kortex-ROIs (BA 6/8) aufwiesen als HC, zeigten ABS auch im Vergleich zu REL erhöhte neuronale Aktivierungen in den a priori definierten, bilateralen rostralen Präfrontalkortex-ROIs (rPFC; BA 10) und bilateralen ventrolateralen Präfrontalkortex-ROIs (vIPFC; BA 45/47) sowie in weiteren kortikalen und subkortikalen Hirnregionen (ROI-Befunde, Abb. 4). Weiterhin war (trotz derselben Verhaltensleistungen der Gruppen) bei prospektiv abstinent bleibenden Patienten eine geringere 0-back-Trefferquote mit einer er-

höhten neuronalen „2-back *minus* 0-back“-Aktivierung in der rechten lateral/medialen prämotorischen Kortex-ROI (BA 6/8) verbunden⁵⁸.

Abb. 4: Neuronale Aktivierungsunterschiede in der Bearbeitung des n-back Paradigmas (2-back *minus* 0-back) zwischen den Gruppen. **a)** Prospektiv abstinente Patienten (ABS) zeigten eine erhöhte funktionelle Aktivierung im Vergleich zu Gesunden (HC) in der a priori definierten Region des medialen prämotorischen Kortex. **b)** ABS wiesen auch signifikant mehr Aktivierung als prospektiv rückfällige Patienten (REL) im rostralen Präfrontalkortex (rPFC) **c)** und im ventrolateralen Präfrontalkortex (vlPFC) auf. **d)** Parameterschätzer der funktionellen Aktivität im Kontrast „2-back *minus* 0-back“ für jede Gruppe in den a priori definierten ROIs (*signifikant bei $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, FWE-Korrektur). L: links, R: rechts; ROIs: Regions of Interest; FWE: Family-Wise-Error.

Diese Abbildung (Figure 2 in Charlet et al., 2013; Publikation 8.3) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

4.4 Studie 4

Im direkten Gruppenvergleich zeigte die Gruppe der G-Allel tragenden, alkoholabhängigen Patienten (AG, GG; $n=46$), die bei Kiefer et al.³⁰ mit einem höheren Rückfallrisiko als Risikoträger charakterisiert wurden, signifikant niedrigere funktionelle Aktivierung im Kontrast „Alkohol *minus* neutral“ in der bilateralen Amygdala als die Gruppe der homozygoten A-Allel tragenden, alkoholabhängigen Patienten ($n=35$). Hinsichtlich des späteren Rückfalls (Zeit nach Entgiftung bis zum ersten schweren Rückfall) konnte eine signifikante Interaktion zwischen der funktionellen Amygdala-Aktivierung und dem Genotypen beobachtet werden, wobei Patienten der AA-Genotypgruppe mit erhöhter Amygdala-Aktivierung ein vermindertes Rückfallrisiko aufzeigten (Abb.5). Im Gegensatz wurde bei Patienten der G-Genotypgruppe keine signifikante Assoziation zwischen der Amygdala-Aktivierung und dem Rückfallrisiko gefunden⁵⁹.

Abb. 5: In Abhängigkeit der GATA4-Genotypausprägung variierte der Zusammenhang zwischen der funktionellen Aktivierung in der bilateralen Amygdala bei der Verarbeitung von Alkoholreizen in Relation zu neutralen Reizen (Kontrast „Alkohol *minus* neutral“) und dem Rückfallrisiko (Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines schweren Rückfalls; log Hazard Ratio als linearisiertes Rückfallmaß.

Diese Abbildung (Figure 3 in Jorde et al., 2013; Publikation 8.4) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

4.5 Studie 5

Die Gesamthirnanalyse ergab, dass höhere Impulsivitätswerte bei den Adoleszenten mit geringeren, strukturellen Volumina des bilateralen orbitofrontalen Kortex (OFC), rechten inferioren frontalen Gyrus und dem linken mittleren frontalen Kortex korrelierten (Abb. 6a-b). Zudem korrelierten höhere Strukturvolumina dieser Areale auch mit höheren kognitiven Leistungswerten (in dem Mosaiktest und Matrizenest⁴³; Abb.6c). Dagegen wurde kein direkter Zusammenhang zwischen der Impulsivitätsausprägung und der kognitiven Leistungsfähigkeit gefunden. Ferner korrelierten die Impulsivitätswerte signifikant positiv (nicht jedoch die kognitiven Leistungswerte) mit den strukturellen Volumina des parietalen, präzentralen und temporalen Kortex (Abb. 6a)⁶⁰.

Abb. 6a: Beobachtete Korrelationen zwischen den Impulsivitätswerten (TCI-R⁴²) und den regionalen GM-Volumina im Gehirn der Adoleszenten (blau: negativer Zusammenhang, rot: positiver Zusammenhang). **b)** Je mehr GM-Volumen im linken OFC vorhanden war, desto geringer war die Ausprägung der Impulsivität, **c)** und desto besser war die kognitive Leistung im Mosaiktest⁴³. ** $p < 0,05$ Bonferroni-korrigiert für multiples Testen; L: links, R: rechts; OFC: orbitofrontaler Kortex; GM: graue Substanz.

Diese Abbildung (Figure 1,2,3 in Schilling et al., 2013; Publikation 8.5) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

5. Diskussion

Emotionsverarbeitung und Rückfallrisiko in der Alkoholabhängigkeit

Der Hauptbefund der ersten Studie zeigt, dass erhöhte funktionelle ACC-Hirnaktivität (BA 10/11/24/25/32) während der impliziten Verarbeitung aversiver Gesichtsstimuli bei alkoholabhängigen Patienten nach der Entgiftung mit einem positiven Behandlungserfolg in den darauffolgenden sechs Monaten (mehr Abstinenztage und weniger Rauschtrinken) assoziiert war. Die Hauptbefunde der PET-fMRI Untersuchung (Studie 2) zeigten zusätzlich, dass bei alkoholabhängigen Patienten im Gegensatz zu Gesunden zum einen eine reduzierte Dopamin-modulierte ACC-Aktivierung (BA 6) bei der Verarbeitung negativer Emotionen vorlag, und dass zum anderen die funktionelle Kommunikation zwischen der Amygdala und dem ACC (BA 6/32) während der Emotionsverarbeitung gestört war. Das trug zu einer erhöhten Ängstlichkeit bei den Patienten bei. Diese Befunde unterstützen die Annahmen, dass die Verarbeitung und Empfindung von negativen Gefühlszuständen in der Alkoholabhängigkeit mit einer dopaminergen Dysfunktion verbunden ist¹⁴, und durch den Grad des funktionellen Zusammenspiels zwischen limbischen und kortikalen Hirnarealen vermittelt wird^{11; 12}. Vorstudien sprechen hier von einer inversen präfrontal-amygdaloiden Interaktion während der Emotionsverarbeitung und -regulation⁶¹⁻⁶³. Da die dopaminerge Neurotransmission eine zentrale Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit spielt, können veränderte Auswirkungen auf die Emotionsverarbeitung das individuelle Rückfallrisiko mitbestimmen^{16; 64}. Ist das kortikolimbische Zusammenspiel gestört, kann das Auswirkungen auf die kognitive Kontrolle aversiver Reizverarbeitung haben und so zu erhöhten negativen Gefühlen wie Ängstlichkeit und einem negativen Behandlungsergebnis beitragen. Daher scheint eine verstärkte (überwachende bzw. kompensatorische) Aktivität des ACC (BA 10) einen wichtigen Resilienzmechanismus darzustellen, der vor Rückfall in der frühen Abstinenzphase schützt. Darüber hinaus konnte erstmals gezeigt werden, dass die aktuell beobachteten, verminderten Hirnaktivierungen durch emotionale Gesichter im Wesentlichen durch die Atrophieeffekte der grauen Substanz aufgeklärt werden konnten. Da auch zuvor berichtete Ergebnisse^{9; 13} durch derartige Substanzverluste mitbedingt sein können, sollte das individuelle Hirnvolumen in zukünftigen Studien mitberücksichtigt werden.

Arbeitsgedächtnis und Rückfallrisiko in der Alkoholabhängigkeit

Als zentraler Befund konnte in der dritten Studie beobachtet werden, dass eine erhöhte präfrontale Hirnaktivierung (BA 10/45/47) zur adäquaten Bewältigung von hohem kognitiven Arbeitsgedächtnisanspruch einen positiven Behandlungserfolg für die nachfolgenden sieben Monate bei alkoholabhängigen Patienten vorhergesagte. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen und er-

weitem damit die Theorie von Pfefferbaum et al.²³, die ebenfalls erhöhte präfrontale Arbeitsgedächtnisaktivierungen (BA 10/47) bei entgifteten Alkoholabhängigen fanden: anscheinend nutzen im Gegensatz zu den später rückfälligen Patienten die prospektiv Abstinente die (weniger beeinträchtigte) ventrale, visuelle Verarbeitungsrouten, um erhöhten kognitiven Aufwand in der räumlich-numerischen Aufgabe zu meistern. Zudem beobachteten wir, dass nur die prospektiv Abstinente auch (sub-)kortikale Hirnregionen bei Erhöhung des kognitiven Schwierigkeitsgrades aktivierten, die außerhalb der klassischen Verarbeitungsareale des Arbeitsgedächtnisses liegen⁵⁴ und somit kompensatorische Mechanismen darstellen könnten. Ferner wiesen die prospektiv abstinenten Patienten auch höhere neuronale Aktivität als gesunde Probanden im prämotorischen Kortex (BA6/8) auf. In Anbetracht des inversen Zusammenhangs in dieser Patientengruppe zwischen dem Aktivierungsgrad der BA 6/8 und der basalen Verhaltensleistung kann vermutet werden, dass subtile kognitive bzw. Aufmerksamkeitsprobleme durch die flexible neuronale Rekrutierung der BA 6/8 bei den Abstinente kompensiert werden²¹. Die von den prospektiv Abstinente höher aktivierten Areale (rostraler/ventrolateraler präfrontaler Kortex und prämotorischer Kortex) sind im Wesentlichen an der zielgerichteten, exekutiven Verhaltenssteuerung beteiligt: während BA 10 in der Koordination multipler Prozesse und der Auswahl adäquater Handlungsstrategien zur Erreichung des angestrebten Ziels involviert ist, obliegt BA 6 und 8 die Aufrechterhaltung (visuell-räumlicher) Aufmerksamkeit bei verzögerter Reiz-Reaktionsrepräsentation; BA 45 und 47 werden wesentliche Rollen in der Inhibition und Umsetzung intendierter Handlungen zugeschrieben⁵⁴. Demzufolge scheinen Patienten, die zum Zeitpunkt der Entgiftung bereits flexibel auf diese Hirnareale und zusätzlich auf weitere kompensatorisch-agierende Regionen zugreifen zu können, über eine bessere (neurobiologisch resiliente) Verhaltenskontrolle angesichts schwieriger Situationen zu verfügen.

Genotypische Suchtreizverarbeitung und Rückfallrisiko in der Alkoholabhängigkeit

Passend zu den Befunden von Kiefer et al.^{30; 33}, die das GATA4-Gen als moderierenden Rückfallprädiktor bei alkoholabhängigen Patienten identifizierten, zeigen unsere Ergebnisse aus der vierten Studie erstmals, dass es GATA4-Genotyp-abhängige Unterschiede in der funktionellen Verarbeitung von Alkoholsuchtreizen in der Amygdala gibt. Es konnte beobachtet werden, dass die neuronale Amygdala-Aktivierung als Antwort auf Alkoholreize bei G-Allelträgern geringer war als bei Patienten mit einer homozygoten A-Allelausprägung. Darüber hinaus moderierte der GATA4-Genotyp die Beziehung zwischen Alkoholreiz-induzierter Amygdala-Aktivierung und dem individuellen Rückfallrisiko: Demnach wirkt die Genotyp-Ausprägung offenbar über eine hohe funktionelle Amygdala-Suchtreiz-Reaktivität protektiv hinsichtlich des Rückfallrisikos.

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass über die Amygdala aversive Gefühlszustände angesichts alkoholassoziierter Reize evoziert werden, die weiterem Alkoholkonsum entgegenwirken: Eine verringerte Amygdala-Aktivierung bei Menschen mit erhöhtem Alkoholabhängigkeitsrisiko könnte dabei für eine reduzierte Gefahreinschätzung sprechen, die zum abhängigen Substanzgebrauch beiträgt⁶⁵⁻⁶⁸. Beck et al.⁶⁹ bestätigten diese Annahme durch ihren Befund einer erhöhten funktionellen Mittelhirn-Amygdala-Konnektivität bei prospektiv alkohol-abstinenten gegenüber rückfälligen Patienten. Die Autoren argumentierten, dass eine verstärkte Amygdala-Aktivierung durch Alkoholreize neurobiologisch die Tendenz anzeigt, Alkoholreize als aversive Reize wahrzunehmen und zu verarbeiten, was wiederum vor einem späteren Rückfall schützt. Zudem fanden Wrase et al.⁷⁰, dass eine gestörte strukturelle Amygdala-Integrität mit erhöhtem Craving und Alkoholkonsum in der Nacherhebung assoziiert war. Es wird vermutet, dass über die GATA4-Genotyp-abhängige ANP-Expression der Verhaltensphänotyp in Bezug auf das Rückfallrisiko moderiert wird: erhöhte ANP-Level der AA-Homozygoten könnte die Flexibilität der Amygdala bei der Verarbeitung verschiedener (Alkohol-)Stimuli beeinflussen, während die reduzierte ANP-Expression bei G-Allelträgern³⁰ dies limitieren kann. Eine direkte Prüfung dieser Hypothese steht allerdings noch aus.

Hirnstrukturelle Korrelate der suchtrelevanten Impulsivitätsausprägung in der Adoleszenz

Die Ergebnisse der fünften Untersuchung bestätigen und erweitern Vorstudienbefunde aus adulten, nicht-klinischen Stichproben, die ebenfalls inverse Verbindungen zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Impulsivität und der OFC-Struktur beobachteten^{71; 72}. Die zusätzlich beobachteten Assoziationen zwischen dem Volumen des frontalen Kortex (inklusive des OFC) und den psychometrischen Tests des (wahrnehmungsgebundenen) logischen Denkens deuten auf ein strukturelles Korrelat kognitiver Funktionsvariabilität bei impulsiven Adoleszenten. Diese (prä-)frontalen Hirnareale tragen zur exekutiven Verhaltensinhibition und adäquaten motorischen sowie somatosensorischen Informationsverarbeitung bei⁷³⁻⁷⁵. Somit konnten mithilfe der vorliegenden Befunde erstmalig bei gesunden, substanz-naiven Adoleszenten Frontalhirnstrukturen identifiziert werden, die mit Impulsivität und mit kognitiven Funktionen korrelieren und zur individuellen Verhaltenssteuerung beitragen.

Schlussfolgerung

In der Suchttheorie^{17; 64} wird vielfach diskutiert, dass es einerseits eine verminderte Verhaltenskontrolle durch „Überwachungsfunktionen“ im (prä-)frontalen Kortex gibt und andererseits eine erhöhte Aktivierung limbischer Regionen, die zum Suchtverlangen beiträgt. Die Befunde der vorliegenden Studien leisten einen Beitrag zur Differenzierung dieser Annahmen in folgender Weise:

Erstens fanden wir tatsächlich bereits bei Jugendlichen Hinweise darauf, dass Volumenminderungen im frontalen Kortex mit erhöhter Impulsivität und geringer kognitiver Funktion assoziiert sind. Dabei ist die Kausalität dieser Verbindung noch ungeklärt, auf die auch schon frühe Umweltfaktoren (wie pränatale Substanzexposition bzw. sozialer Stress¹⁷) einwirken können. Allerdings fanden wir bei alkoholabhängigen Patienten in Bezug auf die Exekutivfunktionen keine starken Leistungsunterschiede, für die aber offenbar kompensatorische neuronale Leistungen notwendig waren. Diejenigen Patienten, die über diese flexiblen neuronalen Ressourcen verfügen konnten, zeigten auch in der Folge ein besseres Therapieoutcome, was für Resilienzfaktoren spricht. Zweitens fanden wir in Bezug auf die subkortikalen Regionen, dass nicht jede limbische Aktivierung zum Suchtverlangen und Rückfall beiträgt, sondern dass diese Regionen (wie die Amygdala) eher aktiv zur Verarbeitung aversiver Reiz Aspekte beitragen und im Zusammenspiel mit frontalen Emotionsregulationsarealen (wie dem anterioren cingulären Kortex) protektiv gegen einen Rückfall wirken, die ebenfalls auf Resilienzfaktoren hindeuten.

Zusammen verweisen die vorliegenden Untersuchungen auf eine veränderte gen-moderierte, neuronale Emotions-, Suchtreiz- und kognitive Verarbeitung sowie eine veränderte Hirnstruktur in der Alkoholabhängigkeit. Allerdings konnten auch (potenzielle) protektive Faktoren der Hirnfunktion und -struktur in Assoziation mit suchtrelevanten Verhaltens- und Persönlichkeitsmerkmalen identifiziert werden, die einem späteren Rückfall entgegenwirken. Somit könnten diese endophänotypen Resilienzmechanismen alkoholabhängige Patienten nach der Entgiftung befähigen, auch angesichts schwieriger Situationen abstinent zu bleiben.

6. Literaturverzeichnis

1. Frigerio E, Burt D, Montagne B, Murray L, Perrett D: Facial affect perception in alcoholics. *Psychiatry Res.* 2002; 113:161–171.
2. Uekermann J, Daum I: Social cognition in alcoholism: a link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction* 2008; 103:726–735.
3. Kornreich C, Philippot P, Foisy M, Blairy S, Raynaud E, Dan B, Hess U, Noël X, Pelc I, Verbanck P: Impaired Emotional Facial Expression recognition Is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37:394–400.
4. Philippot P, Kornreich C, Blairy S, Baert I, Den Dulk A, Le Bon O, Streel E, Hess U, Pelc I, Verbanck P: Alcoholics' Deficit in the Decoding of Emotional Facial Expression. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999; 23:1031–1038.
5. Townshend J, Duka T: Mixed emotions: alcoholics' impairments in the recognition of specific emotional facial expressions. *Neuropsychologia* 2003; 41:773–782.
6. Foisy M, Kornreich C, Petiau C, Parez A, Hanak C, Verbanck P, Pelc I, Philippot P: Impaired emotional facial expression recognition in alcoholics: are these deficits specific to emotional cues? *Psychiatry Res.* 2007; 150:33–41.
7. Duberstein P, Conwell Y, Caine E: Interpersonal stressors, substance abuse, and suicide. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1993; 181:80–85.
8. Heinz A, Beck A, Meyer-Lindenberg A, Sterzer P, Heinz A: Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 12:400–413.
9. Salloum J, Ramchandani V, Bodurka J, Rawlings R, Momenan R, George D: Blunted rostral anterior cingulate response during a simplified decoding task of negative emotional facial expressions in alcoholic patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007; 31:1490–1504.
10. Hartka E, Johnstone B, Leino E, Motoyoshi M, Temple M, Fillmore K: A meta-analysis of depressive symptomatology and alcohol consumption over time. *Br. J. Addict.* 1991; 86:1283–1298.
11. Phelps E, LeDoux J: Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48:175–187.
12. Kienast T, Hariri A, Schlagenhauf F, Wrase J, Sterzer P, Buchholz H, Smolka M, Gründer G, Cumming P, Kumakura Y, Bartenstein P, Dolan R, Heinz A: Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nat Neurosci* 2008; 11:1381–1382.
13. Marinkovic K, Oscar-Berman M, Urban T, O'Reilly C, Howard J, Sawyer K, Harris G: Alcoholism and dampened temporal limbic activation to emotional faces. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009; 33:1880–1892.
14. Volkow N, Fowler J, Wang G-J, Goldstein R: Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2002; 78:610–624.
15. Heinz A, Beck A, Wrase J, Mohr J, Obermayer K, Gallinat J, Puls I: Neurotransmitter Systems in Alcohol Dependence. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42:S95–S101.
16. Charlet K, Beck A, Heinz A: The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2013; 13:461–488.
17. Goldstein R, Volkow N: Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 12:652–669.
18. Baddeley A: Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4:829–839.
19. D'Esposito M: From cognitive to neural models of working memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2007; 362:761–772.
20. Hofmann W, Schmeichel B, Baddeley A: Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16:174–180.
21. Vollstädt-Klein S, Hermann D, Rabinstein J, Wichert S, Klein O, Ende G, Mann K: Increased activation of the ACC during a spatial working memory task in alcohol-dependence versus heavy social drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010; 34:771–776.
22. Chanraud S, Pitel A-L, Pfefferbaum A, Sullivan E: Disruption of functional connectivity of the default-mode network in alcoholism. *Cereb. Cortex* 2011; 21:2272–2281.
23. Pfefferbaum A, Desmond J, Galloway C, Menon V, Glover G, Sullivan E: Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2001; 14:7–20.

24. Tapert S, Brown G, Kindermann S, Cheung E, Frank L, Brown S: fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25:236–245.
25. Moselhy H, Georgiou G, Kahn A: Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36:357–368
26. Sullivan E, Pfefferbaum A: Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology (Berl).* 2005; 180:583–594.
27. Rietschel M, Treutlein J: The genetics of alcohol dependence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013; 1282:39–70.
28. Hu X, Li T, Zhang C, Liu Y, Xu M, Wang W, Jia Z, Ma K, Zhang Y, Zhou C: GATA4 regulates ANF expression synergistically with Sp1 in a cardiac hypertrophy model. *J. Cell. Mol. Med.* 2011; 15:1865–1877.
29. McBride K, Nemer M: Regulation of the ANF and BNP promoters by GATA factors: lessons learned for cardiac transcription. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 79:673–681.
30. Kiefer F, Witt S, Frank J, Richter A, Treutlein J, Lemenager T, Nöthen M, Cichon S, Batra A, Berner M, Wodarz N, Zimmermann U, Spanagel R, Wiedemann K, Smolka M, Heinz A, Rietschel M, Mann K: Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *Pharmacogenomics J.* 2011; 11:368–374.
31. Agnihotri S, Wolf A, Picard D, Hawkins C, Guha A: GATA4 is a regulator of astrocyte cell proliferation and apoptosis in the human and murine central nervous system. *Oncogene* 2009; 28:3033–3046.
32. Agnihotri S, Wolf A, Munoz DM, Smith CJ, Gajadhar A, Restrepo A, Clarke ID, Fuller GN, Kesari S, Dirks PB, McGlade CJ, Stanford WL, Aldape K, Mischel PS, Hawkins C, Guha A: A GATA4-regulated tumor suppressor network represses formation of malignant human astrocytomas. *J. Exp. Med.* 2011; 208:689–702.
33. Kiefer F, Andersohn F, Jahn H, Wolf K, Raedler TJ, Wiedemann K: Involvement of plasma atrial natriuretic peptide in protracted alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr. Scand.* 2002; 105:65–70.
34. Barratt ES: Perceptual-motor performance related to impulsiveness and anxiety. *Percept. Mot. Skills* 1967; 25:485–492.
35. Barratt E: Impulsivity, Behavioral Dyscontrol, and Conscious Awareness. *Behav. Mot. Control Psychiatr. Disord.* 1982; S04:217.
36. Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M: Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1988; 12:494–505.
37. Sher KJ, Bartholow BD, Wood MD: Personality and substance use disorders: a prospective study. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2000; 68:818–829.
38. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* 1993; 64:803–812.
39. Skinner H, Sheu W: Reliability of alcohol use indices: the lifetime drinking history and the MAST. *J Stud Alcohol.* 1982; 43:1157–1170.
40. Sobell L, Sobell M: Alcohol Timeline Followback User's Manual. Toronto Addict. Res. Found. 1995.
41. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C: Das State-Trait- Angstinventar (STAI). 1981.
42. Richter J, Eisemann M, Richter G, Cloninger C: Das Temperament- und Charakterinventar (deutsche Übersetzung und Bearbeitung des Manuals von C. R. Cloninger, Thomas R. Przybeck, Dragan M. Svrakic & Richard D. Wetzel). 1999.
43. Petermann F, Petermann U: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-IV. Manual, Übersetzung und Adaption der WISC-IV von David Wechsler. 2007.
44. Hariri A, Tessitore A, Mattay V, Fera F, Weinberger D: The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes. *Neuroimage* 2002; 17:317–323.
45. Ekman P, Friesen W: Pictures of Facial Affect. Palo Alto.: Consulting Psychologists Press; 1976.
46. Lang P, Bradley M, Cuthbert B: International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL. 2008.
47. Callicott J, Mattay V, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank J, Goldberg T, Weinberger D: Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex* 1999; 9:20–26.

48. 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; 105:1741–1749.
49. Good C, Johnsrude I, Ashburner J, Henson R, Friston K, Frackowiak R: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14:21–36.
50. Casanova R, Srikanth R, Baer A, Laurienti P, Burdette J, Hayasaka S, Flowers L, Wood F, Maldjian J: Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. *Neuroimage* 2007; 34:137–143.
51. Maldjian J, Laurienti P, Kraft R, Burdette J: An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fmri data sets. *Neuroimage* 2003; 19:1233–1239 (WFU Pickatlas, version 3.0.3).
52. Friston K, Buechel C, Fink G, Morris J, Rolls E, Dolan R: Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997; 6:218–229.
53. Anton R, Moak D, Latham P: The obsessive compulsive drinking scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:225–231.
54. Owen A, McMillan K, Laird A, Bullmore E: N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 25:46–59.
55. Brett M, Anton J, Valabregue R, Poline J: Region of interest analysis using an SPM toolbox. Available on CD-ROM in *NeuroImage*, Vol 16, No 2. 8th Int. Conf. Funct. Mapp. Hum. Brain 2002.
56. Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Naundorf K, Dornhof L, Weinfurter C, König F, Walaszek B, Schubert F, Müller C, Gutwinski S, Seissinger A, Schmitz L, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A: Neural activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. *Addict. Biol.* 2013; [Epub ahead of print].
57. Kienast T, Schlagenhaut F, Rapp MA, Wrase J, Daig I, Buchholz H-G, Smolka MN, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, Charlet K, Bartenstein P, Hariri AR, Heinz A: Dopamine-modulated aversive emotion processing fails in alcohol-dependent patients. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46:130–136.
58. Charlet K, Beck A, Jorde A, Wimmer L, Vollstädt-Klein S, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A: Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence. *Addict. Biol.* 2013; [Epub ahead of print].
59. Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hermann D, Charlet K, Beck A, Wimmer L, Frank J, Treutlein J, Spanagel R, Mann K, Walter H, Heinz A, Rietschel M, Kiefer F: Genetic Variation in the Atrial Natriuretic Peptide Transcription Factor GATA4 Modulates Amygdala Responsiveness in Alcohol Dependence. *Biol. Psychiatry* 2013; [Epub ahead of print].
60. Schilling C, Kühn S, Romanowski A, Banaschewski T, Barbot A, Barker GJ, Brühl R, Büchel C, Charlet K, Conrod PJ, Czech K, Dalley JW, Flor H, Häke I, Ittermann B, Ivanov N, Mann K, Lüdemann K, Martinot J-L, Palafox C, Paus T, Poline J-B, Reuter J, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Ströhle A, Walaszek B, Kathmann N, Schumann G, Heinz A, Garavan H, Gallinat J: Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Hum. Brain Mapp.* 2013; 34:374–383.
61. Heinz A, Braus D, Smolka M, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser S, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C: Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat. Neurosci.* 2005; 8:20–21.
62. Quirk G, Beer J: Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006; 16:723–727.
63. Walter H, von Kalckreuth A, Schardt D, Stephan A, Goschke T, Erk S: The temporal dynamics of voluntary emotion regulation. *PLoS One* 2009; 4:e6726.
64. Heinz A, Beck A, Grüsser S, Grace A, Wrase J: Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict. Biol.* 2009; 14:108–118.
65. Glahn DC, Lovaglio WR, Fox PT: Reduced amygdala activation in young adults at high risk of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Biol. Psychiatry* 2007; 61:1306–1309.
66. Heitzeg MM, Nigg JT, Yau W-YW, Zubieta J-K, Zucker RA: Affective circuitry and risk for alcoholism in late adolescence: differences in frontostriatal responses between vulnerable and resilient children of alcoholic parents. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32:414–426.

67. Nikolova YS, Hariri AR: Neural responses to threat and reward interact to predict stress-related problem drinking: A novel protective role of the amygdala. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2012; 2:19.
68. Yan P, Li C-SR: Decreased amygdala activation during risk taking in non-dependent habitual alcohol users: A preliminary fMRI study of the stop signal task. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2009; 35:284–289.
69. Beck A, Wüstenberg T, Genauck A, Wrase J, Schlagenhauf F, Smolka M, Mann K, Heinz A: Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012; 69:842–852.
70. Wrase J, Makris N, Braus D, Mann K, Smolka M, Kennedy D, Caviness V, Hodge S, Tang L, Albaugh M, Ziegler D, Davis O, Kissling C, Schumann G, Breiter H, Heinz A: Amygdala Volume Associated With Alcohol Abuse Relapse and Craving. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1179–1184.
71. Kumari V, Barkataki I, Goswami S, Flora S, Das M, Taylor P: Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009; 173:39–44.
72. Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MAM, Nery FG, Soares JC: A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30:1188–1195.
73. Aron AR, Poldrack RA: The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 2005; 57:1285–1292.
74. Sharp DJ, Bonnelle V, De Boissezon X, Beckmann CF, James SG, Patel MC, Mehta MA: Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107:6106–6111.
75. Andersson M, Ystad M, Lundervold A, Lundervold AJ: Correlations between measures of executive attention and cortical thickness of left posterior middle frontal gyrus - a dichotic listening study. *Behav. Brain Funct.* 2009; 5:41.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katrin Charlet, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der funktionellen Emotionsverarbeitung, höheren Kognition & strukturellen Kortexveränderungen bei alkoholabhängigen Patienten“ 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 den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Katrin Charlet hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Naundorf K, Dornhof L, Weinfurtner CE, König F, Walaszek B, Schubert F, Müller CA, Gutwinski S, Seissinger A, Schmitz L, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A. Neural activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. *Addict Biol.* 2013; elektronische Vorabveröffentlichung.

Beitrag im Einzelnen:

Rekrutierung der alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, Durchführung der fMRT-Messungen und neuropsychologischen Untersuchungen, Datenpflege, statistische Datenauswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form, Einreichung des Manuskripts.

2. Kienast T, Schlagenhaut F, Rapp MA, Wrase J, Daig I, Buchholz HG, Smolka MN, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, Charlet K, Bartenstein P, Hariri AR, Heinz A. Dopamine-modulated aversive emotion processing fails in alcohol-dependent patients. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46(4):130-6.

Beitrag im Einzelnen:

Statistische Datenauswertung, Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form, Einreichung des Manuskripts.

3. Charlet K, Beck A, Jorde A, Wimmer L, Vollstädt-Klein S, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A. Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence. *Addict Biol.* 2013; elektronische Vorabveröffentlichung.

Beitrag im Einzelnen:

Rekrutierung der alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, Durchführung der fMRT-Messungen und neuropsychologischen Untersuchungen, Datenpflege, statistische Datenauswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form, Einreichung des Manuskripts.

4. Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hermann D, Charlet K, Beck A, Wimmer L, Frank J, Treutlein J, Spanagel R, Mann K, Walter H, Heinz A, Rietschel M, Kiefer F. Genetic Variation in the Atrial Natriuretic Peptide Transcription Factor GATA4 Modulates Amygdala Responsiveness in Alcohol Dependence. *Biol Psychiatry* 2013; elektronische Vorabveröffentlichung.

Beitrag im Einzelnen:

Rekrutierung der alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, Durchführung der fMRT-Messungen und neuropsychologischen Untersuchungen, Datenpflege, Mitwirkung am Entwurf der Publikation in der vorliegenden Form.

5. Schilling C, Kühn S, Romanowski A, Banaschewski T, Barbot A, Barker GJ, Brühl R, Büchel C, Charlet K, Conrod PJ, Czech K, Dalley JW, Flor H, Häke I, Ittermann B, Ivanov N, Mann K, Lüdemann K, Martinot JL, Palafox C, Paus T, Poline JB, Reuter J, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Ströhle A, Walaszek B, Kathmann N, Schumann G, Heinz A, Garavan H, Gallinat J; IMAGEN consortium. Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34(2):374-83.

Beitrag im Einzelnen:

Methodische Betreuung der statistischen Datenauswertung, Mitwirkung am Entwurf der Publikation in der vorliegenden Form.

Katrin Charlet

Prof. Dr.med. Dr.phil. Andreas Heinz

Ausgewählte Publikationen

8.1 Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Naundorf K, Dornhof L, Weinfurtnner CE, König F, Walaszek B, Schubert F, Müller CA, Gutwinski S, Seissinger A, Schmitz L, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A. Neural activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. *Addict Biol.*2013; elektronische Vorabveröffentlichung.

2014 IMPACT FACTOR: 5.914

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23469861>

<http://dx.doi.org/10.1111/adb.12045>

8.2 Kienast T, Schlagenhauf F, Rapp MA, Wrase J, Daig I, Buchholz HG, Smolka MN, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, Charlet K, Bartenstein P, Hariri AR, Heinz A. Dopamine-modulated aversive emotion processing fails in alcohol-dependent patients. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46(4):130-6.

2014 IMPACT FACTOR: 2.109

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364872>

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1331747>

8.3 Charlet K, Beck A, Jorde A, Wimmer L, Vollstädt-Klein S, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A. Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence. *Addict Biol.* 2013; elektronische Vorabveröffentlichung.

2014 IMAPCT FACTOR: 5.914

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24147643>

<http://dx.doi.org/10.1111/adb.12103>

8.4 Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hermann D, Charlet K, Beck A, Wimmer L, Frank J, Treutlein J, Spanagel R, Mann K, Walter H, Heinz A, Rietschel M, Kiefer F. Genetic Variation in the Atrial Natriuretic Peptide Transcription Factor GATA4 Modulates Amygdala Responsiveness in Alcohol Dependence. *Biol Psychiatry* 2013; elektronische Vorabveröffentlichung.

2014 IMAPCT FACTOR: 9.247

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314346>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.020>

8.5 Schilling C, Kühn S, Romanowski A, Banaschewski T, Barbot A, Barker GJ, Brühl R, Büchel C, Charlet K, Conrod PJ, Czech K, Dalley JW, Flor H, Häke I, Ittermann B, Ivanov N, Mann K, Lüdemann K, Martinot JL, Palafox C, Paus T, Poline JB, Reuter J, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Ströhle A, Walaszek B, Kathmann N, Schumann G, Heinz A, Garavan H, Gallinat J; IMAGEN consortium. Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34(2):374-83.

2014 IMPACT FACTOR: 6.878

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076840>

<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21446>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten (peer-reviewed journals)

Charlet K, Beck A, Jorde A, Wimmer L, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A (2013). Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence. *Addiction Biology* [Epub ahead of print]

Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Naundorf K, Dornhof L, Weinfurter C, König F, Walaszek B, Schubert F, Müller CA, Gutwinski S, Seissinger A, Schmitz L, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A (2013). Neural activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. *Addiction Biology* [Epub ahead of print]

Charlet K, Beck A, Heinz A (2013). The Dopamine System in Mediating Alcohol Effects in Humans. In: Current Topics in Behavioral Neuroscience (CTBN) - Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction. Spanagel R, and Sommer WH (Editors). Springer-Verlag. Heidelberg, Germany. *Curr Top Behav Neurosci*. 13:461-488.

Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hermann D, **Charlet K**, Beck A, Wimmer L, Frank J, Treutlein J, Spanagel R, Mann K, Walter H, Heinz A, Rietschel M, Kiefer F. (2013) Genetic variation in the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 modulates amygdala responsiveness to alcohol cues in alcohol-dependent patients. *Biological Psychiatry* [Epub ahead of print]

Kienast T, Schlagenhaut F, Rapp M, Wrase J, Daig I, Buchholz HG, Smolka MN, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, **Charlet K**, Bartenstein P, Hariri A, Heinz A (2013). Dopamine-modulated aversive emotion processing fails in alcohol-dependent patients. *Pharmacopsychiatry* [Epub ahead of print]

Schilling C, Kühn S, Romanowski A, Banaschewski T, Barbot A, Barker GJ, Brühl R, Büchel C, **Charlet K**, Conrod PJ, Czech K, Dalley JW, Flor H, Häke I, Ittermann B, Ivanov N, Mann K, Lüdemann K, Martinot JL, Palafox C, Paus T, Poline JB, Reuter J, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Ströhle A, Walaszek B, Kathmann N, Schumann G, Heinz A, Garavan H, Gallinat J; the IMAGEN consortium (2013). Common structural correlates of trait impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Human Brain Mapping* 34(2):374-383.

Buchbeiträge und Artikel (ohne peer-review)

Charlet K, Heinz A (2014). Der frühe Vogel fängt den Wurm“ – ein Plädoyer für frühzeitigere Hilfestellung für Menschen mit gesundheits-riskantem Alkoholkonsum. *Sucht* 60(2):3-4.

Sebold M, Garbusow M, Müller CA, **Charlet K** and Heinz A (2014). Neurobiology of Addiction. In: The Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives. Section I: Basic Sciences & Clinical Foundations. El-Guebaly N, Galanter M, Carrá G (Eds). Springer-Verlag. Heidelberg, Germany. (*in press*)

Charlet K, Beck A, Heinz A (2013). Drug Addiction (Chapter III.7). In: MRI in Psychiatry. Shenton M, and Mulert C (Eds.). Springer-Verlag. Heidelberg, Germany. (*in press*)

Charlet K, Beck A, Heinz A (2013). Alcohol Neuroimaging in Humans. In: Biological Research on Addiction, 1st Edition. Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders, Volume 2. Miller P (Ed.). Academic Press Inc. Oxford, UK. ISBN: 9780123983350.

Heinz A, Batra A, Scherbaum N, Gouzoulis-Mayfrank E, unter Mitarbeit von Müller C, Lutz U, Mörsen C, **Charlet K**, Reuter J (2012). Neurobiologie der Alkohol-, Nikotin- und Drogenabhängigkeit. Brandt T, Cohen R, Helmchen H, Schmidt L (Eds.). Kohlhammer Verlag. Stuttgart, Germany. ISBN 978-3-17-021474-3.

Charlet K, Heinz A (2012). Pathomechanismen der Abhängigkeitserkrankungen: Funktion und Neuroanatomie des Belohnungssystems (CME-zertifizierter Artikel). *InFo Neurologie & Psychiatrie* 10:44-53.

Charlet K, Müller, C, Heinz A (2011). Alkoholabhängigkeit als erlerntes Verhalten. *Suchtmedizin* 13 (1):19-24.

Tagungsberichte

Charlet K, Beck A, Jorde A, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A. Funktionelle Aktivierungsmuster des Arbeitsgedächtnisses (Working Memory) prädictieren die Rückfallschwere bei alkoholabhängigen Patienten. *Suchttherapie: Supplement 1* (2013), P9, Page S58.

Pelz P, Beck A, Lorenz RC, **Charlet K**, Krüger J, Friedel E, Geisel O, Banas R, Heinz A, Müller CA. Der Einfluss auf Baclofen auf neuronale Korrelate der Alkoholabhängigkeit: Eine Pharmako-fMRT-Studie. *Suchttherapie: Supplement 1* (2013), S-45-4, Page S47.

Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A. Neuronale Aktivierung während der Verarbeitung negativer Gesichtsausdrücke prädiziert Abstinenzdauer in alkoholabhängigen Patienten. *Sucht: Volume 58* (2012), Supplement 1, Page 114.

Charlet K, Naundorf K, Dornhof L, Schlagenhaut F, Beck A, Gallinat J, Heinz A. Altered implicit neuronal processing of negative emotional facial expressions in alcohol-dependent patients. *European Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology: Volume 21* (2011), Supplement 3, Page S317.

Charlet K, Naundorf K, Dornhof L, Walaszek B, Brühl R, Schubert F, Schlagenhaut F, Ittermann B, Beck A, Heinz A: Neuronal patterns of implicit emotion processing of affective facial expressions (fMRI) in alcohol-dependent patients vs healthy controls. (2011). *Alcohol 45*(3): S300, P131.

Charlet K, Schubert F, Ittermann B, Gallinat J, Walaszek B. Metabolic changes due to detoxification in alcohol-dependent patients' brains- a magnetic resonance spectroscopy study. (2011). *Alcohol 45*(3): S300, P132.

Heinz A, Gallinat J, **Charlet K**, Beck A, Rapp M, Schlagenhaut F: Reward processing in schizophrenia. (2010). *Eur arch psychiatry clin neurosci 260* (suppl 1): S20, 157.

Charlet K, Wüstenberg T, Schneider-Hassloff H, Kensche M, Schott BH, Wrase J, Heinz A: Improved long-term memory performance for reinforced reward-predicting stimuli – a pilot study. (2010) *Eur arch psychiatry clin neurosci 260* (suppl 1): S45, P23.

Vorträge/ Posterbeiträge

Charlet K, Beck A, Jorde A, Wimmer L, Vollstädt-Klein S, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A (2013). Erhöhte funktionelle Hirnaktivierung während der n-back Arbeitsgedächtnis-Aufgabe prädiziert Rückfall bei alkoholabhängigen Patienten. Poster, DGPPN, Berlin, Deutschland.

Charlet K (2013). „NGFN-Plus “Genetics on Alcohol Addiction”’: Endophenotyping with fMRI and MRS: Genetic modulation and treatment response – results of a multicenter study”, Vortrag, 26.09.2013, Technische Universität Berlin, Deutschland.

Charlet K, Beck A, Jorde A, Gallinat J, Walter H, Kiefer F, Heinz A (2013). Funktionelle Aktivierungsmuster des Arbeitsgedächtnisses (Working Memory) prädictieren die Rückfallsschwere bei alkoholabhängigen Patienten. Poster Deutscher Suchtkongress, Bonn, Deutschland.

Charlet K (2013). “Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence” Vortrag, 31.08.2013, 12th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany.

Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Wimmer L, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A (2013). Neural activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. Poster, 19th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Seattle, USA

Pelz P, **Charlet K**, Lorenz R, Krüger J, Friedel E, Geisel O, Banas R, Heinz A, Müller CA, Beck A (2013). PharmacofMRI: Effects of baclofen on neurobiological correlates of alcohol dependence. Poster, 19th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Seattle, USA

Charlet K (2012). „Glutamatergic neurotransmission in alcohol dependence“ (SP14). Vortrag, 11.12.2012, NGFN-Konsortium-Treffen 2012, DKFZ, Heidelberg

Charlet K (2012). NGFN-Plus“Genetics on Alcohol Addiction”’: Endophenotyping with fMRI: Genetic modulation and treatment response (SP13). Vortrag, 11.12.2012, NGFN-Konsortium-Treffen 2012, DKFZ, Heidelberg

Charlet K, Schlagenhaut F, Richter A, Walter H, Beck A, Gallinat J, Kiefer F, Heinz A (2012). Neuronale Aktivierung während der Verarbeitung negativer Gesichtsausdrücke prädictiert Abstinenzdauer in alkoholabhängigen Patienten. Poster, Dt. Suchtkongress, Berlin, Germany.

- 2012, Poster, DGPPN, Berlin, Germany.

- 2012, Poster (engl.), NGFN-Congress, Heidelberg, Germany.

Charlet K (2012). Neuronal activation during processing of aversive faces predicts treatment outcome in alcoholism. Vortrag, 01.09.2012, 11th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany.

Charlet K, Naundorf K, Dornhof L, Schlagenhaut F, Beck, A, Gallinat J, Heinz A (2011). Aberrant neuronal processing of negative facial expressions (fMRI) in the fusiform gyrus of alcohol dependent patients. Poster, NGFN-Congress, Berlin, Germany.

Charlet K, Naundorf K, Dornhof L, Wüstenberg T, Schlagenhaut F, Beck A, Heinz A (2011). Implicit emotional processing (fMRI) in alcohol-dependent patients. Poster, 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Quebec, Kanada.
- 2011, Poster, ECNP Congress, Paris, France.

Charlet K (2011). "Projektvorstellung: Endophänotypisierung alkohol-abhängiger Patienten mittels fMRI & MRS: Genetische Modulation und Behandlungsresponse", Vortrag, 08.06.2011, Bundeswehrkrankenhaus, Berlin, Deutschland.

Charlet K, Naundorf K, Dornhof L, Walaszek B, Brühl R, Schubert F, Schlagenhaut F, Ittermann B, Beck A, Heinz A (2011). Neuronal patterns of implicit emotion processing of affective facial expressions (fMRI) in alcohol-dependent patients vs healthy controls. Vortrag, 02.05.11, NGFN-Plus Alcohol Meeting, Volterra, Italy.
- 2011, Poster, Alcoholism and Stress:
A Framework for Future Treatment Strategies, Volterra, Italy.

Charlet K, Naundorf K, Dornhof L, Pöhland L, Walaszek B, Brühl R, Schubert F, Schlagenhaut F, Ittermann B, Beck A, Heinz A (2010). Altered implicit neuronal processing of emotional faces (fMRI) in alcohol-dependent patients? Poster, DGPPN-Kongress, Berlin, Germany.
- 2010, Poster, NGFN-Congress, Berlin, Germany.
- 2010, Poster, ISAM-Congress, Milano, Italy.
- 2010, Vortrag, 9th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany.

Charlet K, Walaszek B, Ittermann B, Gallinat J, Schubert F (2010). Metabolic changes in alcohol-dependent patients' brains – a magnetic resonance spectroscopy study. Poster, DGPPN-Kongress, Berlin, Germany.

- 2010, Poster, NGFN-Congress, Berlin, Germany.
- 2010, Poster, 9th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany.
- 2011, Poster, Alcoholism and Stress Conference, Volterra, Italy.

Charlet K, Wüstenberg T, Schneider-Hassloff H, Kensche M, Schott BH, Wrase J, Heinz A (2010). Improved long-term memory performance for reinforced reward-predicting stimuli – a pilot study. Poster, 3rd Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry (WEBP2010), Berlin, Germany.

- 2009, Vortrag, 22.08.2009, 8th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany.
- 2009, Poster, DGPPN-Kongress, Berlin, Germany.
- 2009, Poster, NGFN-Congress, Berlin, Germany.

Charlet K, Gudlowski Y, Gallinat J (2008). Sensation Seeking and structural brain alterations. Vortrag, 30.08.2008, 7th Charité Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany.

Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz für seine sehr kompetente, zuverlässige und gewissenhafte Betreuung sowie seine uneingeschränkte Unterstützung und Förderung bedanken.

Ich möchte mich auch ganz herzlich bei Dr. Anne Beck und Dr. Nina Romanczuk-Seiferth bedanken, die mir stets ermutigende Ansprechpartnerinnen waren und meine Arbeit durch ihre umfassenden Erfahrungen, Anregungen und konstruktive Kritik bereicherten.

Darüber hinaus danke ich auch sehr den Mitarbeitern der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Dr. Florian Schubert, Dr. Bernadeta Walaszek und Dr. Rüdiger Brühl sowie dem äußerst engagierten NGFN-Team in Berlin (insbesondere Prof. Dr. Jürgen Gallinat), Bonn und Mannheim für ihre großartige Unterstützung bei der Durchführung der Studien.

Auch gilt großer Dank meinen lieben Bürokolleginnen Lydia Pöhland und Patricia Pelz sowie den Mitgliedern der AG Emotional Neuroscience für die freundschaftliche und sehr kollegiale Zusammenarbeit.

Meiner Familie, meinem Lebensgefährten und meinem Freundeskreis danke ich von ganzem Herzen für ihre beständigen Ermunterungen, ihren liebevollen Rückhalt und vor allem für ihre bedingungslose Unterstützung, die mir damit diesen Weg überhaupt erst ermöglichten.