

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

DISSERTATION

Die Konnektivität des Nucleus accumbens in Ruhe und der
Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum junger männlicher
Erwachsener

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paul Jetzschmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 04. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
1. Einführung	5
2. Kohorte und Methodik	8
2.1. Teilnehmer und Einschätzung des Trinkverhaltens	8
2.2. funktionelle Magnetresonanztomographie und Resting-State	9
2.3. MRT-Datenerhebung	10
2.4. MRT-Datenvorverarbeitung und -Analyse	11
3. Ergebnisse	13
4. Diskussion	16
5. Literaturverzeichnis	19
Eidesstattliche Versicherung	25
Anteilerklärung	26
Auszug aus der Journal Summery List	27
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	28
Lebenslauf	38
Publikationsliste	40
Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

ALM	Allgemeines lineares Modell
AUD	Alcohol use Disorder bzw. Alkoholkonsumstörung
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
FC	Functional Connectivity bzw. funktionelle Konnektivität
FCTD	Fagerstrom Test for Cigarette Dependence
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FU	Follow-Up bzw. Nachbeobachtungsphase
HADS	Anxiety and Depression Scale
IFG	Gyrus frontalis inferior (inferior frontal Gyrus)
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MRT-Sequenz)
MRT	Magnetresonanztomografie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NAcc	Nucleus accumbens
RSFC	Resting-State functional Connectivity bzw. funktionelle Resting-State Konnektivität
SD	Standard deviation bzw. Standardabweichung
SES	Social economic Status bzw. sozioökonomischer Status
SURPS	Substance Use Risk Profile Scale

Die Konnektivität des Nucleus accumbens in Ruhe ist mit dem Alkoholkonsum junger männlicher Erwachsener assoziiert

Zusammenfassung

Alkohol findet in den meisten Kulturkreisen der Welt breite Akzeptanz und gehört somit global zu den geläufigsten Rauschmitteln. Er wird in allen gesellschaftlichen Schichten konsumiert, nicht selten bereits im Jugendalter, auch wenn die negativen Folgen des Konsums weithin bekannt sind. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Regionen, die an der Verarbeitung von Belohnungen und der Anreizmotivation beteiligt sind, wie z.B. der Nucleus accumbens (NAcc), eine wichtige Rolle bei der positiven Bewertung von Alkohol und der Entwicklung von Alkoholkonsumstörungen spielen. Darüber hinaus wurde eine reduzierte Top-Down-Modulation durch präfrontale Bereiche mit dem Gebrauch von Substanzen und mit der Pathogenese von Substanzkonsumstörungen, Alkohol inbegriffen, in Verbindung gebracht.

In der vorliegenden Studie wird untersucht, inwiefern die funktionelle Konnektivität des NAcc in Ruhe mit dem bisherigen Trinkverhalten junger Erwachsener assoziiert ist und ob sie den Alkoholkonsum während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase (Follow-Up bzw. FU) vorhersagen kann.

184 gesunde, 18-jährige, männliche Erwachsene wurden einer funktionellen Resting-State MRT unterzogen, um die funktionelle Konnektivität (FC) des NAcc zu untersuchen. Darüber hinaus wurden anhand des bisherigen Trinkverhaltens ein Lifetime-Drink-Score und anhand des Trinkverhaltens während der Nachbeobachtungsphase ein FU-Drink-Score für jeden Probanden erstellt. Ziel ist es herauszufinden, ob die NAcc-FC mit dem bisherigen Trinkverhalten korreliert und ob sie den zukünftigen Alkoholkonsum während des Follow-Ups vorhersagen kann.

Eine verminderte linksseitige NAcc-Konnektivität mit dem bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und dem Gyrus frontalis inferior (IFG) war mit einem höheren bisherigen Alkoholkonsum assoziiert. Darüber hinaus war eine schwächere Konnektivität zwischen dem linken NAcc und dem DLPFC mit einem höheren Alkoholkonsum während der einjährigen Nachbeobachtungsphase assoziiert.

Die Ergebnisse stimmen mit bisherigen Studien überein, in denen von einer veränderten NAcc-Konnektivität mit präfrontalen Regionen bei Teenagern mit einem familiären Risiko für Alkoholkonsumstörungen und bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit berichtet wurde. Dies unterstreicht die Relevanz der NAcc-Konnektivität für den Bereich der

Alkoholforschung, da sie nicht nur auf einen neuronalen Mechanismus des Trinkverhaltens hinweist, sondern auch einen potenziellen Marker für zukünftigen Alkoholkonsum und -Missbrauch bietet.

Abstract

Alcohol is widely accepted in most cultures around the world and is therefore one of the most common intoxicants. It is consumed in all social classes, often already during adolescence, even though the negative consequences of consumption are widely known. Prior research revealed that regions involved in reward processing and incentive motivation, such as the nucleus accumbens (NAcc), play an important role in the positive valuation of alcohol and the development of alcohol use disorder (AUD). Moreover, reduced top-down modulation by prefrontal areas has been linked to substance use, and to the pathogenesis of substance use disorders, including AUD. Here it was tested whether NAcc resting-state functional connectivity is associated with previous drinking behaviour in young healthy adults, and whether it can predict alcohol consumption during a one-year follow up (FU) period.

184 healthy 18 y/o male adults underwent resting-state fMRI to examine the functional connectivity (FC) of the NAcc. Furthermore, a lifetime drink score and a one year follow up drink score were assessed to see whether NAcc FC is correlated with lifetime drinking behaviour and whether it can predict future drinking.

Reduced left NAcc connectivity with the bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and inferior frontal gyrus (IFG) was associated with higher lifetime alcohol consumption. In addition, weaker FC between the left NAcc and DLPFC was associated with higher alcohol consumption during the one-year FU period.

The results are in line with previous studies, reporting altered NAcc connectivity with prefrontal regions in teens with familial risk for AUD, and in AUD itself. This underscores the relevance of NAcc connectivity to the field of alcohol research, not only suggesting a neural mechanism of drinking behaviour, but also offering a potential marker for future alcohol use and abuse.

1. Einführung

Alkohol findet in den meisten Kulturkreisen der Welt breite Akzeptanz und gehört somit global zu den geläufigsten Rauschmitteln (Gowing et al., 2015). Er wird in allen gesellschaftlichen Schichten konsumiert, nicht selten bereits im Jugendalter, auch wenn die negativen Folgen des Konsums weithin bekannt sind. Dabei ist gerade in diesem frühen Lebensabschnitt das

menschliche Gehirn besonders anfällig für sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen durch Alkohol, da es sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Entwicklung befindet. In diesem Zusammenhang ist es daher besonders interessant, dass strukturelle Hirnveränderungen durch exzessiven Alkoholkonsum nicht nur bei erwachsenen Patienten mit einer langjährigen Alkoholabhängigkeit in Erscheinung treten (Kril und Halliday, 1999; Monnig et al., 2013), sondern auch bereits bei Jugendlichen ohne ein formal pathologisches Trinkverhalten (Cservenka und Brumback, 2017; Feldstein Ewing et al., 2014). Für solche Veränderungen besonders anfällige Bereiche sind zum einen das Kleinhirn und der präfrontale Kortex, die beide für die Vermittlung von Verhaltensprozessen relevant sind, insbesondere für die kognitive Kontrolle höherer Ordnung (Goldstein und Volkow, 2011). Zum anderen beinhalten auch das limbische und mesolimbische System vulnerable Regionen. Diese sind vor allem an der Verarbeitung von Motivation, Emotion, Lernen und Belohnungsprozessen beteiligt (Cservenka und Brumback, 2017; Feldstein Ewing et al., 2014; Welch et al., 2013). Wesentliche strukturelle Veränderungen sind hierbei vor allem eine beschleunigte Abnahme des Volumens der grauen Substanz und eine abgeschwächte Zunahme des Volumens der weißen Substanz (Cservenka und Brumback, 2017; Heikkinen et al., 2017; Squeglia et al., 2015; Squeglia und Gray, 2016). Entsprechend fällt bei alkoholkonsumierenden Jugendlichen ein insgesamt kleineres Gehirnvolumen mit kortikaler Ausdünnung und einer geringeren Dichte der grauen Substanz bestimmter Regionen im Vergleich zu nicht trinkenden Jugendlichen auf. Dazu gehören die bisher genannten, aber auch Regionen wie der Hippocampus, der frontale, temporale und parietale Kortex, sowie das Diencephalon und Mesencephalon (Cservenka und Brumback, 2017; Feldstein Ewing et al., 2014; Silveri et al., 2016).

Es deutet sich bereits die enge Verknüpfung von Struktur und Funktion an. Dementsprechend sind insbesondere die funktionellen Wechselwirkungen spezifischer Hirnareale im Bereich der Alkoholforschung hoch relevant. Hierbei kommt der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine besondere Rolle zu. Sie ermöglicht es, indirekt und nicht-invasiv neuronale Aktivität sichtbar zu machen (Logothetis et al., 2001).

Kennzeichnend für den Entwicklungsabschnitt der Adoleszenz sind Veränderungen der Motivation mit vordergründig belohnungsorientiertem Verhalten (van Duijvenvoorde et al., 2016), was in Verbindung mit entsprechenden Persönlichkeitsmerkmalen bereits einen Risikofaktor für frühen Alkoholkonsum darstellt (Nees et al., 2012). Deshalb sollte in diesem Zusammenhang ein besonderer Fokus auf funktionelle Veränderungen in Regionen der Belohnungsverarbeitung und Anreizmotivation gelegt werden. Hierzu gehört auch der Nucleus accumbens (Hikida et al., 2016), der aktuell in der Alkoholforschung, insbesondere bei

Jugendlichen, unterrepräsentiert ist. Er ist für die positive Bewertung von Alkohol von zentraler Bedeutung und somit auch an der Entwicklung von Abhängigkeitserkrankungen beteiligt (Claus et al., 2011; Garbusow et al., 2016; Myrick et al., 2004). Hierbei ist eine reduzierte Top-down-Modulation dieser subkortikalen Belohnungsareale durch präfrontale Regionen relevant, sowohl für Alkoholkonsum (Goldstein und Volkow, 2011), als auch für Substanzkonsum (Silveri et al., 2016; van Duijvenvoorde et al., 2016) im Allgemeinen. Durch Alkohol ausgelöste, positive Belohnungseffekte werden kortikal weniger stark gebremst. Dieser Mechanismus ist maßgeblich an der Pathogenese von Substanzkonsumstörungen (Silveri et al., 2016; van Duijvenvoorde et al., 2016), einschließlich der Alkoholabhängigkeit (Park et al., 2010), beteiligt. Aber auch bei substanznaiven Jugendlichen mit positiver Familienanamnese hinsichtlich einer Alkoholkonsumstörung oder -Abhängigkeit lässt sich bereits eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen frontalen und zerebellären Regionen (Herting et al., 2011) und zwischen dem posterioren parietalen Kortex und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (Wetherill et al., 2012) feststellen. Ebenso konnten auch hier Konnektivitätsveränderungen des Belohnungssystems, einschließlich des NAcc, mit diesen fronto-zerebellären Aufmerksamkeitsnetzwerken gezeigt werden (Weiland et al., 2013).

Als erschwerender Faktor kommt bei Jugendlichen eine generell noch nicht vollständig abgeschlossene Gehirnentwicklung hinzu, einschließlich frontaler Kontrollregionen, was womöglich mitverantwortlich für eine ohnehin beeinträchtigte Verhaltenskontrolle in diesem Entwicklungsabschnitt ist (Mills et al., 2014).

Nun sind die beschriebenen Erkenntnisse zwar hilfreich alkoholbedingte Veränderungen auf neuronaler Ebene besser zu verstehen, es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern hieraus klinisch relevante Schlussfolgerungen entwickelt werden könnten. So wäre es beispielsweise interessant, anhand von funktionellen MRT-Aufnahmen des Gehirns auf für alkoholassoziierte Störungsbilder besonders gefährdete Personen schließen zu können, um möglicherweise früher oder intensiver Präventionsmaßnahmen zu ergreifen.

Bei gesunden Probanden konnte am Beispiel der Amygdala eine schwächere Konnektivität mit frontalen Arealen gezeigt werden, wenn kurze Zeit vorher Alkohol konsumiert wurde. Interessanterweise ist diese schwächere Konnektivität aber auch mit dem Alkoholkonsum in einer zweijährigen Nachbeobachtungsphase korreliert. Auch wenn der zurückliegende Alkoholkonsum ursächlich für diese schwächere fronto- limbische Integration sein könnte, eröffnet dieser prospektive Ansatz die Perspektive zukünftigen Alkoholkonsum anhand von Konnektivitätsmessungen mittels fMRT besser zu verstehen und womöglich sogar vorherzusagen (Peters et al., 2017).

Entsprechend wurde in der für diese Dissertation zugrundeliegenden Publikation (Veer et al., 2019) untersucht, ob das bisherige Trinkverhalten auch mit der funktionellen Konnektivität des NAcc im Ruhezustand bei gesunden Jugendlichen korreliert, und ob diese sogar das künftige Trinkverhalten in einer einjährigen Nachbeobachtungsphase vorhersagen kann. Auf Basis der erläuterten Veränderungen der funktionellen Konnektivität des NAcc mit frontalen Hirnregionen bei substanznaiven Jugendlichen mit familiärer Alkoholvorgeschichte und bei alkoholabhängigen Patienten, wird erwartet, dass auch bei Jugendlichen, die zwar Alkohol konsumieren, jedoch nicht die Kriterien für eine Konsumstörung bzw. Abhängigkeit erfüllen, ähnliche Effekte messbar sein werden. So wird angenommen, dass einer schwächer ausgeprägten Konnektivität des NAcc mit dem präfrontalen Kortex ein höherer Alkoholkonsum vorausgeht und zukünftig auch ein erhöhter Konsum folgen wird (Veer et al., 2019). Damit soll diese Lücke im Bereich der Alkoholforschung geschlossen werden.

2. Kohorte und Methodik

2.1. Teilnehmer und Einschätzung des Trinkverhaltens

An der Studie (Veer et al., 2019) nahmen insgesamt 199 gesunde, 18-jährige, männliche Jugendliche teil. Sie wurden im Rahmen der groß angelegten, bizentrischen LeAD-Studie (Learning and Alcohol Dependence) zufällig per Brief über das jeweilige Einwohnermeldeamt in Berlin (n=92) oder Dresden (n=107) rekrutiert. Voraussetzung für die Teilnahme waren ein ausreichendes Sprachverständnis, Rechtshändigkeit und ein normales Sehvermögen, ggf. auch mittels Sehhilfe. Zudem mussten die Teilnehmer in den letzten drei Monaten vor Einschluss in die Studie an mindestens zwei Anlässen Alkohol getrunken haben. Alkoholgenuss innerhalb der letzten 24h vor Einschluss war hingegen ein Ausschlusskriterium. So sollte ein soziales Trinkverhalten der Probanden gewährleistet werden. Des Weiteren durfte niemand teilnehmen, der in den letzten drei Monaten vor Einschluss Drogen konsumiert, in den letzten 10 Tagen vor Einschluss Cannabis konsumiert, oder in den letzten 24h vor Einschluss zentralnervös wirksame Medikamente eingenommen hat. Psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte, wie bspw. psychotische Störungen, oder akute psychiatrische Erkrankungen, wie bspw. eine schwere Depression, waren neben einer Farbsehschwäche weitere Ausschlusskriterien. (Veer et al., 2019)

Alle Teilnehmer wurden zu Beginn der Untersuchung (Veer et al., 2019) und während der einjährigen Nachbeobachtungsphase mithilfe des CIDI (Composite International Diagnostic

Interview; Jacobi et al., 2013; Lachner et al., 1998; Wittchen et al., 1998) interviewt. Teil dieser Erhebung sind auch Fragen zum Alkoholkonsum. Zur Einschätzung des Trinkverhaltens wurden mithilfe dieser Daten zwei Scores berechnet. Zum einen der Lifetime-Drink-Score, der den bisherigen Alkoholkonsum darstellt und zum anderen der Follow Up (FU)-Drink-Score, der den Alkoholkonsum während der einjährigen Nachbeobachtungsphase abbildet. (Veer et al., 2019)

Der Lifetime-Drink-Score (Nebe et al., 2017) beinhaltet im Wesentlichen folgende Variablen: der Zeitabstand seit dem ersten alkoholischen Getränk, der Zeitabstand seit dem ersten Mal betrunken sein, der Zeitabstand seit dem ersten Binge-Drinking (Rauschtrinken), die Anzahl der bisherigen Binge-Drinkings, die durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge je Binge-Drinking, die durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge je Anlass im vergangenen Jahr und die durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge pro Tag im vergangenen Jahr (Veer et al., 2019).

Der FU-Drink-Score setzt sich sehr ähnlich zusammen, jedoch wurden solche Variablen, die sich auf die gesamte bisherige Lebensdauer beziehen, sowie die genannten Zeitabstands-Variablen durch folgende Variablen ersetzt: die Anzahl der Binge-Drinkings im vergangenen Jahr und die durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge je Binge-Drinking im vergangenen Jahr. Die durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge je Anlass im vergangenen Jahr, sowie die durchschnittlich getrunkene Alkoholmenge pro Tag im vergangenen Jahr wurden ebenso für den FU-Drink-Score genutzt. (Veer et al., 2019)

Zur Berechnung der jeweiligen Scores wurden die zugehörigen Variablen jeweils z-standardisiert. Fehlende Werte wurden hierbei anschließend auf null gesetzt, um die Scores nicht zu beeinflussen. Im letzten Schritt wurden die Variablen jeweils addiert, um am Ende je einen individuellen Lifetime-Drink-Score und einen FU-Drink-Score für jeden Probanden zu erhalten. (Veer et al., 2019)

2.2. funktionelle Magnetresonanztomographie und Resting-State

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das indirekt neuronale Aktivität darstellen kann (Logothetis et al., 2001). Im Unterschied zur klassischen MRT, bei der es sich vereinfacht um eine Momentaufnahme zur Darstellung anatomischer Strukturen handelt und welche klinisch breite Anwendung findet, wird bei der fMRT zusätzlich zu den drei räumlichen Dimensionen die Zeitachse ergänzt (Kwong et al., 1992). Es wird also über einen bestimmten Zeitraum die Dynamik einer Zielregion oder auch des gesamten Gehirns untersucht. Basierend auf der Annahme, dass Veränderungen der

Durchblutung mit der funktionellen Aktivität korrelieren, die sogenannte neurovaskuläre Kopplung (Andreone et al., 2015), werden entsprechend diese Durchblutungsveränderungen gemessen. Im Detail haben oxygeniertes und desoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften, was zum sogenannten blood oxygen level dependent-Kontrast, oder auch BOLD-Kontrast führt (Ogawa et al., 1990). Davon ausgehend, dass bei erhöhter Stoffwechselaktivität einer bestimmten Region des Gehirns der Blutfluss steigt und somit mehr oxygeniertes Blut im Verhältnis zu desoxygeniertem Blut anfällt (Andreone et al., 2015; Logothetis et al., 2001), führt diese Konzentrationsänderung auch zu einer Veränderung der T2-Relaxationszeit (Thulborn et al., 1982), oder auch transversalen Relaxationszeit, der Wasserstoffkernspins, was im MRT wiederum als Signaländerung messbar wird (Logothetis et al., 2001; Ogawa et al., 1990).

Bisweilen wird die fMRT des Gehirns häufig zum Vergleich zweier unterschiedlicher Stadien oder Bedingungen genutzt. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um einen stimulierten Zustand, bspw. im Rahmen einer während des Scans durchgeführten Aufgabe, und einen Ruhezustand. Man spricht von der sogenannten Task-, oder Aufgaben-basierten fMRT (Duyn et al., 1996). Nach statistischer Auswertung lassen sich die gemessenen Unterschiede somit bei entsprechender Signifikanz räumlich lokalisieren. Somit können bestimmte Prozesse, bspw. die Wahrnehmung von Lichtreizen, bestimmten Hirnregionen zugeordnet werden, in diesem Fall dem visuellen Kortex (Kwong et al., 1992).

Ein weiterer Ansatz ist die sogenannte Resting-State fMRT, also die ausschließliche Untersuchung des Ruhezustands (Fox und Raichle, 2007). Hierbei liegt der Proband ohne eine spezielle Aufgabe im Scanner, meist mit der Aufforderung, sich bei geschlossenen Augen auf keinen bestimmten Gedanken zu konzentrieren, sondern jene einfach schweifen zu lassen, so auch in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Publikation (Veer et al., 2019). Da die Gehirnaktivität intrinsisch ist, die Aktivität also keine spezifischen Aufgaben oder Handlungen zur Voraussetzung hat (Fox et al., 2005), lassen sich auch hier Signalunterschiede auf Basis der vorhergehend beschriebenen Effekte messen. Anhand ähnlicher BOLD-Signale in unterschiedlichen Hirnarealen lässt sich somit auch hier auf die Integrität oder Desintegrität mehrerer Regionen oder gar ganzer Netzwerke schließen (Horn et al., 2014; Raichle et al., 2001).

2.3. MRT-Datenerhebung

Am Tag der Scansitzung wurde zunächst jeder Proband einem Alkohol-Atemtest und einem Urin-Drogenscreening unterzogen. Der für die vorliegende Studie (Veer et al., 2019) relevante

Resting-State Scan wurde am Ende einer größeren Untersuchung, mit einer Reihe von MRT-Messungen und Lernaufgaben, sowie nach der Aufnahme einiger anatomischer Scans, erhoben. Es wurden zwei 3T Siemens Magnetom Tim Trio MR-Tomographen genutzt. Zusätzlich kam bei den Messungen eine 12-Kanal-Empfänger-Kopfspule zum Einsatz. Die Resting-State Daten wurden über einen Zeitraum von 6 Minuten erfasst. Das Gerät war dabei mit einer Wiederholungszeit (TR / repetition time) von 2410ms, einer Nachhallzeit (TE / echo time) von 25ms und einem Flip-Winkel von 80° eingestellt. Es wurden 42 axiale Schichten (Slices) mit einer Dicke von je 2mm und einem Abstand von 1mm zwischen den Schichten aufgenommen. Der Sichtbereich (FOV / field of view) betrug dabei 192mm x 192mm² und die räumliche Auflösung lag bei 3mm x 3mm². (Veer et al., 2019)

Für Registrierungszwecke wurden zusätzlich hochauflösende T1-gewichtete Aufnahmen jedes Probanden erzeugt. Hierfür wurde eine MPRAGE-Sequenz (Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo) genutzt. Während dieses Scanvorgangs war das Gerät mit einer Wiederholungszeit von 1900ms, einer Nachhallzeit von 2,52ms und einem Flip-Winkel von 9° eingestellt. Es wurden 192 sagittale, lückenlose Schichten mit einer Dicke von je 1mm aufgenommen. Der Sichtbereich betrug dabei 256mm x 256mm² und die räumliche Auflösung lag bei 1mm x 1mm². (Veer et al., 2019)

2.4. MRT-Datenvorverarbeitung und -Analyse

Zunächst wurden die Daten auf Zufallsbefunde, Fehler und Akquisitionsartefakte untersucht und bei Auffälligkeiten entsprechend ausgeschlossen. Die Vorverarbeitung erfolgte anschließend mit FSL (FMRIB Software Library v5.0). Zu den Vorverarbeitungsschritten gehörten eine Korrektur möglicher Bewegungen der Probanden und eine Slice-Timing-Korrektur, wobei die Zeitreihen jeder aufgenommenen Schicht so verschoben werden, dass am Ende alle Schichten bzw. Slices an einem Referenzzeitpunkt ausgerichtet sind. Außerdem wurden Nicht-Hirn-Anteile entfernt und eine Raumglättung (Spatial Smoothing) durchgeführt. (Veer et al., 2019) Hierbei werden Datenpunkte mit umliegenden Datenpunkten gemittelt, was im Endeffekt unter anderem die Signalqualität im Verhältnis zum Hintergrundrauschen verbessert.

Es gibt einige Störfaktoren, die neben der eigentlich zu untersuchenden Hirnaktivität ebenfalls Einfluss auf das BOLD-Signal haben, dazu gehören bspw. der Herzschlag und die Atmung. Aus diesem Grund wurde ein gut erprobter (Pruim et al., 2015a), datengesteuerter Ansatz gewählt, um dieses Signalrauschen herauszurechnen, eine auf unabhängiger Komponentenanalyse basierende Artefaktentfernung (ICA-AROMA; Pruim et al., 2015b).

Um am Ende die natürlicherweise individuell etwas unterschiedlichen Gehirne vergleichen zu können, wurden die Daten jeweils auf ein Standard-, bzw. Durchschnittsgehirn übertragen. Dafür wurden zum einen die Resting-State Bilder auf das T1-gewichtete Bild registriert und letztere mithilfe des Advanced Normalization Tools (ANTs; Avants et al., 2011) hin zur MNI-Standardhirn-Vorlage (Montreal Neurological Institute, Quebec, Kanada) normalisiert. Mithilfe der dabei entstandenen Registrierungsmatrizen konnten schließlich auch die Resting-State Daten in das MNI-Standardgehirn übertragen werden. (Veer et al., 2019)

Für die Auswertung der Daten wurde ein sogenannter Seed-based Ansatz gewählt. Dies bedeutet, dass die Konnektivität ausgehend von einer bestimmten Hirnregion, dem Seed, untersucht wird, anstatt im gesamten Gehirn nach Konnektivitätsmustern zu suchen. Als Zielregion wurde eingangs bereits der NAcc beschrieben. Zunächst wurden aus dem linken und rechten NAcc jeweils unter Verwendung einer Schablone die individuellen Resting-State Daten bzw. Zeitreihen ermittelt. Die Schablone wurde mithilfe des Harvard-Oxford-Subcortical-Probability-Atlas erstellt. Mithilfe des allgemeinen linearen Modells (ALM) wurden diese Daten mit denen aller anderen Voxel des Gehirns verglichen. (Veer et al., 2019)

Ein Voxel ist hierbei in etwa das Gleiche wie ein Pixel eines Bildes, nur im dreidimensionalen Raum, somit repräsentiert ein Voxel einen Datenpunkt bzw. eine Zeitreihe des Scans.

Das ALM wurde separat für den linken und rechten NAcc angewandt. So können eventuell auftretende Lateralitätseffekte erkannt werden. Zeitreihen des Liquors und der tiefen weißen Substanz wurden als Störvariablen mit einbezogen. (Veer et al., 2019)

Das Produkt sind Konnektivitätskarten für den rechten und linken NAcc. Diese wurden nun in ein übergeordnetes ALM eingespeist, um die Assoziation der NAcc Konnektivität mit dem bisherigen Trinkverhalten zu untersuchen. Der Lifetime-Drink-Score war dabei die wesentliche Einflussgröße. Letztendlich ergeben sich daraus statistische Abbildungen des gesamten Gehirns, in denen die assoziierten Voxel zur Darstellung kommen. (Veer et al., 2019)

Um zu klären, ob eine Vorhersage des künftigen Trinkverhaltens möglich ist, wurden zunächst die mittleren Konnektivitätswerte um die Spitzenvoxel aus jenen Clustern ermittelt, die eine signifikante Assoziation mit dem Lifetime-Drink-Score gezeigt haben. Anschließend wurden diese Konnektivitätswerte in IBM SPSS Statistics für Windows (Version 20; IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) als unabhängige Variable, und der FU-Drink-Score als abhängige Variable, in eine Varianzanalyse eingespeist. Der Lifetime-Drink-Score, wegen seiner starken Korrelation mit dem FU-Drink-Score, und der Scan-Ort waren als Kovariablen ebenfalls Teil dieser Analyse. (Veer et al., 2019)

3. Ergebnisse

In der dieser Zusammenfassung zugrundeliegenden Publikation (Veer et al., 2019) konnten 184 Probanden in die Analyse eingeschlossen werden (Berlin n=84, Dresden n=100). Die übrigen Studienteilnehmer wurden wegen Zufallsbefunden im MRT, positiver Urin-Drogentests, fehlerhafter MRT-Daten oder zu starker Kopfbewegung während des Scans ausgeschlossen. An der Follow-Up Untersuchung nahmen noch 143 Probanden teil.

Beide Drink-Scores waren normal über die gesamte Kohorte verteilt, es gab lediglich zwei Ausreißer, welche die Ergebnisse jedoch nicht maßgeblich beeinflussten.

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Nikotin- und Alkoholkonsum und Cannabis- und Alkoholkonsum. Hierbei zeigten Probanden, die Nikotin oder Cannabis konsumierten einen höheren Alkoholkonsum, sowohl im Lifetime- als auch im FU-Drink-Score. (Veer et al., 2019) Darüber hinaus wurden in der zugrundeliegenden Publikation (Veer et al., 2019) noch weitere demographische und psychometrische Variablen untersucht. Für die Kernaussage dieser wissenschaftlichen Arbeit sind sie jedoch nicht relevant. Eine zusammenfassende Übersicht bietet die Tabelle 1 (Veer et al., 2019).

Insgesamt zeigten beide NAcc eine Resting-State Konnektivität (RSFC) mit einer Reihe von Hirnregionen (Abb. 1, Veer et al., 2019).

In Bezug auf den Lifetime-Drink-Score war vor allem die Konnektivität des linken NAcc mit zwei Bereichen von Bedeutung: zum einen mit einem Cluster, das sich vom linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), über den linken Gyrus frontalis inferior (IFG), den linken Nucleus caudatus, das linke Putamen, bis hin zur linken Insula erstreckt und zum anderen mit einem Cluster, das sich über den DLPFC und den rechten IFG erstreckt (Abb. 2, Veer et al., 2019). Eine schwächere Konnektivität des linken NAcc mit diesen Bereichen stand mit einem erhöhten Alkoholkonsum in Verbindung. Für den rechten NAcc zeigte sich ein ähnliches Konnektivitätsmuster, das statistisch jedoch weniger signifikant war. (Veer et al., 2019)

Weder der Konsum von Cannabis noch das Volumen an grauer Hirnsubstanz hatten einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse. Der Nikotinkonsum zeigte hingegen eine hohe Kolinearität mit dem Lifetime-Drink-Score. Eine zusätzliche Analyse, die sowohl Ex-, als auch aktuelle Raucher berücksichtigte und mit Nichtrauchern verglich, resultierte in Ergebnissen, welche den zuvor berichteten sehr ähnlich sind. So war auch hier eine schwächere NAcc-Konnektivität mit den genannten Regionen bei Rauchern und Ex-Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern erkennbar. (Veer et al., 2019)

Tabelle 1 (Veer et al., 2019) Demographische Angaben und deskriptive Statistiken über die Maße des Drogenkonsums und psychometrische Maße der in der Analysestichprobe enthaltenen Teilnehmer (n = 184)

	<i>n</i>	Min	Max	Mittel	SD
Beschreibende Statistik der Stichprobe					
Alter	184	18,07	18,85	18,38	0,19
Schuljahre	183	10	14,50	11,62	0,90
Sozioökonomischer Status	171	-5,45	2,31	-0,08	1,29
Messgrößen des Alkoholkonsums (CIDI Items)					
<i>Lifetime-Drink-Score</i>	184	-9,28	19,95	0	4,70
Alter beim ersten alkoholischen Getränk	184	9	17,92	14,28	1,40
Alter beim ersten alkoholischen Rausch	177	10	18,33	15,75	1,19
Alter beim ersten Binge-Drinking Ereignis	134	14	18,22	16,51	0,83
Anzahl der Binge-Drinking Ereignisse	176	0	150	14,96	25,22
Alkoholkonsum pro Binge-Drinking Ereignis (g)	184	0	450	93,82	66,37
Geschätzter Alkoholkonsum im letzten Jahr (g/Tag)	184	0,64	112,50	11,71	12,90
Alkoholkonsum im letzten Jahr (g/Trinkanlass)	184	18	225	70,04	41,78
<i>FU-Drink-Score</i>	143	-9,47	15,51	0	4,99
Anzahl der Binge-Drinking Ereignisse im letzten Jahr	143	0	104	10,74	20,23
Alkoholkonsum pro Binge-Drinking im letzten Jahr (g)	143	0	805	110,40	97,16
Geschätzter Alkoholkonsum im letzten Jahr (g/Tag)	143	0	66	11,01	10,44
Alkoholkonsum im letzten Jahr (g/Trinkanlass)	143	0	253	60,94	41,41
Nikotinkonsum					
aktuelle Raucher	33	-	-	-	-
Zigaretten pro Tag (<10/10-20/20-30)	29/3/1	-	-	-	-
Ex-Raucher	18	-	-	-	-
FCTD Abhängigkeit (sehr niedrig/niedrig/stark/sehr stark)	27/4/1/1	-	-	-	-
FCTD Summe	33	0	8	0,19	0,88
Cannabiskonsum					
im letzten Jahr	106	-	-	-	-
Lebenszeit	118	-	-	-	-
Frequenz Lebenszeit (<10/10-60/>60)	70/33/15	-	-	-	-
Psychometrie					
MWT-B	184	87	124	98,08	5,18
BIS-15	181	17	45	30,13	5,25
SURPS anxiety sensitivity	184	5	17	10,58	2,29
SURPS hopelessness	184	7	23	11,87	2,80
SURPS sensation seeking	184	7	23	16,59	3,11
SURPS impulsivity	182	5	17	9,90	1,95
HADS anxiety	184	0	11	2,58	2,45
HADS depression	184	0	9	1,68	1,83

SD: Standardabweichung (standard deviation)

Sozioökonomischer Status (SES): berechnet als Summe von z-transformiertem Sozialstatus, Haushaltseinkommen und inversen persönlichen Verschuldungswerten (Schmidt L.G. et al., 2006); FTCD - Test für Zigarettenabhängigkeit (Fagerström, 2012; Heatherton et al., 1991); MWT-B - Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl et al., 1995); BIS-15 - Barrat-Impulsivitäts-Skala (Patton et al., 1995); SURPS - Skala des Risikos für Substanzkonsum pro Lebensphase (Woicik et al., 2009); HADS - Skala für Angstzustände und Depressionen im Krankenhaus (Zigmond und Snaith, 1983).

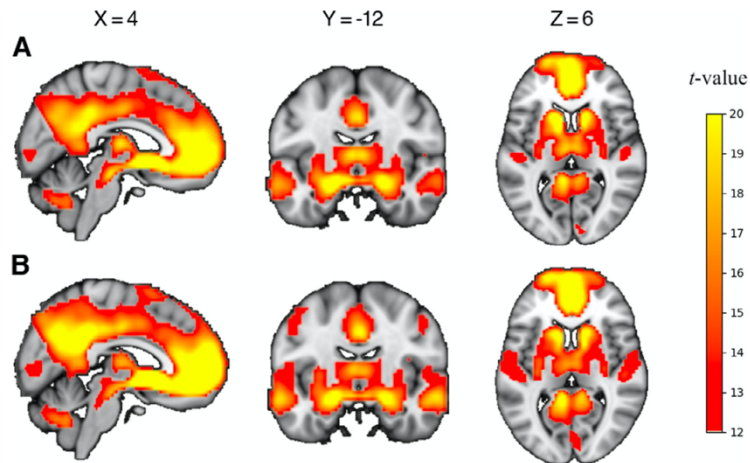


Abb. 1 (Veer et al., 2019) Durchschnittliche RSFC des linken (A) und rechten (B) NAcc über die gesamte Stichprobe. Ganzhirn-NAcc-Konnektivitätsmuster (unkorrigiert, aber Schwellenwert willkürlich bei $t > 12$ festgelegt) in Rot-Gelb dem MNI-Standardhirn aufgelagert. Die Gehirne werden nach üblichen, neurologischen Standards dargestellt (d.h. die linke Hemisphäre befindet sich auf der linken Seite des Bildes).

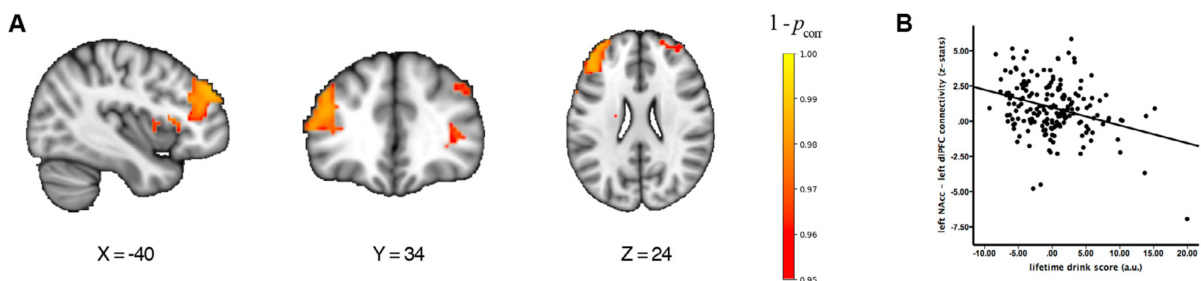


Abb. 2 (Veer et al., 2019) Zusammenhang zwischen RSFC des NAcc und dem Lifetime-Drink-Score A: korrigierte Assoziationen (in Rot-Gelb) des gesamten Gehirns ($p_{\text{corr}} < 0,05$), dem MNI-Standardhirn aufgelagert. Die Gehirne werden nach üblichen neurologischen Standards dargestellt (d.h. die linke Hemisphäre befindet sich auf der linken Seite des Bildes). Die Farbbalkenwerte sind 1 minus p_{corr} . B: Beispiel-Streudiagramm der Assoziation mit dem Lifetime-Drink-Score (in willkürlichen Einheiten), dargestellt für die mittleren Konnektivitätswerte (z-stats) aus einer Kugel mit 6 mm Radius, die um den Spitzenvoxel des Clusters zentriert ist, das die stärkste Assoziation zeigt: der DLPFC

Zudem wurden die Variablen, welche zur Berechnung des Lifetime-Drink-Scores herangezogen wurden, einzeln untersucht, um herauszufinden, ob einzelne Variablen die Ergebnisse möglicherweise maßgeblich beeinflusst haben könnten. Hierbei wurde deutlich, dass im Wesentlichen alle Variablen mit der Konnektivität des linken NAcc mit dem linken DLPFC assoziiert sind, wobei der Trinkmenge im vergangenen Jahr das größte Gewicht zukommt. Lediglich die Variablen „Zeitabstand seit dem ersten alkoholischen Getränk“ und „Zeitabstand seit dem ersten Binge-Drinking“ zeigten in diesem Zusammenhang keine Assoziation. (Veer et al., 2019)

Bezüglich des FU-Drink-Scores konnte eine geringere Konnektivität des linken NAcc mit dem linken DLPFC, dem linken IFG und der linken Insula auch den zukünftigen Alkoholkonsum vorhersagen (Veer et al., 2019).

Die genauen statistischen Zahlen zu den berichteten Ergebnissen können der dieser Zusammenfassung zugrundeliegenden Original-Publikation entnommen werden (Veer et al., 2019).

4. Diskussion

Mit der hier besprochenen Studie (Veer et al., 2019) sollte anhand gesunder, junger Erwachsener gezeigt werden, inwiefern das bisherige Trinkverhalten mit der Konnektivität des NAcc im Ruhezustand zusammenhängt und ob mithilfe letzterer sogar eine Vorhersage über das künftige Trinkverhalten während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase getroffen werden kann. Wie in der vorliegenden Untersuchung (Veer et al., 2019) eingangs hypothetisiert, fand sich bei höherem Alkoholkonsum eine weniger stark ausgeprägte Verbindung zwischen dem linken NAcc und dem bilateralen DLPFC. Darüber hinaus korrelierte ein höherer Alkoholkonsum auch mit einer reduzierten funktionellen Konnektivität des linken NAcc mit dem bilateralen IFG, die sich bis in die linke dorsale anteriore Insula erstreckte. Zusätzlich konnte das zukünftige Trinkverhalten vorhergesagt werden. So folgte einer schwächer ausgeprägten funktionellen Konnektivität des NAcc mit diesen Regionen ein höherer Alkoholkonsum während einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr. Die dieser Zusammenfassung zugrundeliegende wissenschaftliche Arbeit (Veer et al., 2019) ist somit die erste Studie in dieser Größe, die bei jungen, gesunden Erwachsenen einen Zusammenhang zwischen einem riskanteren Trinkverhalten und einer schwächeren Konnektivität des NAcc mit präfrontalen Regionen wie dem DLPFC zeigt.

Im Wesentlichen erfüllen sowohl der DLPFC als auch der IFG Funktionen höherer Ordnung. Mittels kognitiver Kontrolle ermöglichen sie somit eine der jeweiligen Situation angemessene Handlungssteuerung (Goldstein und Volkow, 2011). Der DLPFC ist hierbei von zentraler Wichtigkeit für die Findung von Entscheidungen, insbesondere durch Regulation von Belohnungsprozessen und Emotionen (Dixon und Christoff, 2012; Levy und Wagner, 2011). Der IFG ist vornehmlich an der Hemmung von Reaktionsimpulsen und der Vermeidung von Risiken beteiligt (Christopoulos et al., 2009). Störungen des IFG gehen demnach mit riskanterem Verhalten und verminderter Selbstkontrolle einher (Christopoulos et al., 2009;

Goldstein und Volkow, 2011; Levy und Wagner, 2011), während eine gestörte Funktion des DLPFC zu einer eher rigiden Entscheidungsfindung und emotions- bzw. belohnungsgesteuertem Verhalten führt (Fecteau et al., 2010; Goldstein und Volkow, 2011). Entsprechend sind Veränderungen in der Funktionsweise dieser Hirnreale auch in besonderem Maße für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Alkoholkonsumstörungen relevant. Ist die Kommunikation zwischen dem DLPFC und für Belohnung zuständigen Regionen im Striatum gestört, so ist dies bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit mit einem gesteigerten Verlangen nach Alkohol verbunden (Forbes et al., 2014; Park et al., 2010). Ist zudem der IFG in seiner Funktion beeinträchtigt, geht auch dies durch eine verminderte hemmende Kontrolle mit einem gesteigerten Alkoholkonsum einher (Gan et al., 2014).

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der zugrundeliegenden Publikation (Veer et al., 2019), legt dies am ehesten eine reduzierte Top-Down-Modulation des NAcc durch diese präfrontalen Areale nahe, auch wenn diese Richtungsabhängigkeit mit der aktuellen Studie (Veer et al., 2019) nicht eindeutig nachgewiesen werden kann. Hierfür wären in Zukunft weitere Untersuchungen nötig.

Wie eingangs bereits erwähnt, finden sich bei substanznaiven Jugendlichen mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Alkoholabhängigkeit ebenfalls Veränderungen der NAcc Konnektivität, sowohl funktionell (Camchong et al., 2014), als auch strukturell (Squeglia et al., 2015). So haben auch diese Jugendlichen eine geringer ausgeprägte funktionelle Verbindung zwischen dem NAcc und dem DLPFC im Vergleich zu Jugendlichen ohne eine entsprechende familiäre Vorbelastung (Weiland et al., 2013). Auch ist eine Minderaktivität präfrontaler Regionen, einschließlich des DLPFC, prädisponierend, überhaupt mit dem Konsum von Alkohol zu beginnen (O'Halloran et al., 2017). Leider war in der vorliegenden Studie (Veer et al., 2019) die Unterstichprobe jener Probanden, die eine familiäre Vorgeschichte einer Alkoholabhängigkeit angaben, zu klein, um die Auswirkungen dieser untersuchen zu können. Deshalb sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse vorhergehender Untersuchungen von entscheidender Bedeutung, um die hier berichteten NAcc-Konnektivitätsunterschiede bei „normal“ trinkenden jungen Erwachsenen besser einordnen zu können. Denn auch bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit im selben Alter konnte eine schwächere funktionelle Konnektivität zwischen dem NAcc und präfrontalen Regionen, insbesondere dem orbitofrontalen Kortex, dem medialen präfrontalen Kortex und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) beobachtet werden (Forbes et al., 2014; Park et al., 2010).

Auch wenn also mit der vorliegenden Studie (Veer et al., 2019) allein nicht eindeutig beurteilt werden kann, inwiefern die beschriebenen Veränderungen Ursache oder Folge eines erhöhten

Alkoholkonsums sind, konnte doch gezeigt werden, dass mithilfe der NAcc Konnektivitätsstärke der zukünftige Alkoholkonsum vorhergesagt werden kann (Veer et al., 2019). Die Einordnung in den aktuellen Forschungskontext weist somit eher auf eine veränderte NAcc Konnektivität als Risikofaktor für Alkoholkonsum und Alkoholerkrankungen hin, als dass sie durch letztere verursacht werden könnte.

Dennoch ist ebenso eine dynamische Interaktion von Konnektivitätsveränderungen und Alkoholkonsum über die Zeit denkbar. Darauf deuten zum einen Studien hin, die Hirnveränderungen sowohl prädisponierend für, als auch verursacht durch den Konsum von Alkohol beschreiben (Silveri et al., 2016) und zum anderen Versuche im Tiermodell, die funktionelle Veränderungen eindeutig als Folge einer frühen Alkoholfuhr ausmachen (Broadwater et al., 2017). Auch zur Klärung dieses Aspekts wären weitere, deutlich umfangreichere Untersuchungen nötig. Zum einen müssten diese vor dem Verzehr des ersten alkoholischen Getränks beginnen und zum anderen wäre es dann im Verlauf erforderlich den Übergang in ein möglicherweise gestörtes Konsumverhalten mitzuerfassen.

Ob die Ergebnisse der zugrundeliegenden wissenschaftlichen Arbeit (Veer et al., 2019) eventuell durch Nikotinkonsum beeinflusst wurden, lässt sich nicht mit gänzlicher Sicherheit sagen. Rauchen und Alkoholkonsum korrelieren in den vorliegenden Daten stark. Eine wesentliche Beeinflussung ist jedoch insofern unwahrscheinlich, als dass die von den Probanden berichtete Zigarettenabhängigkeit und die konsumierte Nikotinmenge eher niedrig sind.

Abschließend ist es wichtig zu erwähnen, dass die Resultate sich möglicherweise nicht auf weibliche junge Erwachsene oder Gruppen anderer Kulturkreise übertragen lassen, da nur männliche Probanden untersucht wurden und es weltweit einige Regionen mit durchaus weniger liberalen Alkoholgesetzen als Deutschland gibt.

In der Zusammenschau verdeutlichen die gewonnenen Erkenntnisse, wie wichtig die Konnektivität frontaler Kontroll- mit subkortikalen Belohnungsregionen für die Alkoholforschung ist. Womöglich bietet sich sogar eine Chance, diese Konnektivität als Marker für zukünftigen Alkoholkonsum und -Missbrauch zu nutzen (Veer et al., 2019).

5. Literaturverzeichnis

- Andreone, B.J., Lacoste, B., Gu, C., 2015. Neuronal and vascular interactions. *Annu Rev Neurosci* 38, 25–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033835>
- Avants, B.B., Tustison, N.J., Song, G., Cook, P.A., Klein, A., Gee, J.C., 2011. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 54, 2033–2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- Broadwater, M.A., Lee, S.-H., Yu, Y., Zhu, H., Crews, F.T., Robinson, D.L., Shih, Y.-Y.I., 2017. Adolescent alcohol exposure decreases frontostriatal resting-state functional connectivity in adulthood. *Addict Biol.* <https://doi.org/10.1111/adb.12530>
- Camchong, J., Endres, M., Fein, G., 2014. Decision making, risky behavior, and alcoholism. *Handb Clin Neurol* 125, 227–236. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00014-8>
- Christopoulos, G.I., Tobler, P.N., Bossaerts, P., Dolan, R.J., Schultz, W., 2009. Neural correlates of value, risk and risk aversion contributing to decision making under risk. *J Neurosci* 29, 12574–12583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2614-09.2009>
- Claus, E.D., Ewing, S.W.F., Filbey, F.M., Sabbineni, A., Hutchison, K.E., 2011. Identifying Neurobiological Phenotypes Associated with Alcohol Use Disorder Severity. *Neuropsychopharmacology* 36, 2086–2096. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.99>
- Cservenka, A., Brumback, T., 2017. The Burden of Binge and Heavy Drinking on the Brain: Effects on Adolescent and Young Adult Neural Structure and Function. *Front. Psychol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01111>
- Dixon, M.L., Christoff, K., 2012. The decision to engage cognitive control is driven by expected reward-value: neural and behavioral evidence. *PLoS ONE* 7, e51637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051637>
- Duyn, J.H., Yang, Y., Frank, J.A., Mattay, V.S., Hou, L., 1996. Functional magnetic resonance neuroimaging data acquisition techniques. *Neuroimage* 4, S76-83. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0057>
- Fagerström, K., 2012. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob. Res.* 14, 75–78. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr137>
- Fecteau, S., Fregni, F., Boggio, P.S., Camprodon, J.A., Pascual-Leone, A., 2010. Neuromodulation of Decision-Making in the Addictive Brain. *Subst Use Misuse* 45, 1766–1786. <https://doi.org/10.3109/10826084.2010.482434>

- Feldstein Ewing, S.W., Sakhardande, A., Blakemore, S.-J., 2014. The effect of alcohol consumption on the adolescent brain: A systematic review of MRI and fMRI studies of alcohol-using youth. *Neuroimage Clin* 5, 420–437.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.011>
- Forbes, E.E., Rodriguez, E.E., Musselman, S., Narendran, R., 2014. Prefrontal Response and Frontostriatal Functional Connectivity to Monetary Reward in Abstinent Alcohol-Dependent Young Adults. *PLoS One* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094640>
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700–711.
<https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 9673–9678.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Gan, G., Guevara, A., Marxen, M., Neumann, M., Jünger, E., Kobiella, A., Mennigen, E., Pilhatsch, M., Schwarz, D., Zimmermann, U.S., Smolka, M.N., 2014. Alcohol-induced impairment of inhibitory control is linked to attenuated brain responses in right fronto-temporal cortex. *Biol. Psychiatry* 76, 698–707.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.017>
- Garbusow, M., Schad, D.J., Sebold, M., Friedel, E., Bernhardt, N., Koch, S.P., Steinacher, B., Kathmann, N., Geurts, D.E.M., Sommer, C., Müller, D.K., Nebe, S., Paul, S., Wittchen, H.-U., Zimmermann, U.S., Walter, H., Smolka, M.N., Sterzer, P., Rapp, M.A., Huys, Q.J.M., Schlagenhauf, F., Heinz, A., 2016. Pavlovian-to-instrumental transfer effects in the nucleus accumbens relate to relapse in alcohol dependence. *Addict Biol* 21, 719–731. <https://doi.org/10.1111/adb.12243>
- Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., 2011. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 12, 652–669.
<https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Gowing, L.R., Ali, R.L., Allsop, S., Marsden, J., Turf, E.E., West, R., Witton, J., 2015. Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction* 110, 904–919.
<https://doi.org/10.1111/add.12899>
- Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O., 1991. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86, 1119–1127.

- Heikkinen, N., Niskanen, E., Könönen, M., Tolmunen, T., Kekkonen, V., Kivimäki, P., Tanila, H., Laukkanen, E., Vanninen, R., 2017. Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. *Addiction* 112, 604–613. <https://doi.org/10.1111/add.13697>
- Herting, M.M., Fair, D., Nagel, B.J., 2011. Altered fronto-cerebellar connectivity in alcohol-naïve youth with a family history of alcoholism. *Neuroimage* 54, 2582–2589. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.030>
- Hikida, T., Morita, M., Macpherson, T., 2016. Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neuroscience Research* 108, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.01.004>
- Horn, A., Ostwald, D., Reisert, M., Blankenburg, F., 2014. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage* 102 Pt 1, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.069>
- Jacobi, F., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Höfler, M., Siegert, J., Bürkner, A., Preiss, S., Spitzer, K., Busch, M., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., Wittchen, H.-U., 2013. The design and methods of the mental health module in the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 22, 83–99. <https://doi.org/10.1002/mpr.1387>
- Kril, J.J., Halliday, G.M., 1999. Brain shrinkage in alcoholics: a decade on and what have we learned? *Prog. Neurobiol.* 58, 381–387.
- Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 5675–5679.
- Lachner, G., Wittchen, H.U., Perkonig, A., Holly, A., Schuster, P., Wunderlich, U., Türk, D., Garczynski, E., Pfister, H., 1998. Structure, content and reliability of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) substance use sections. *Eur Addict Res* 4, 28–41.
- Lehrl, S., Triebig, G., Fischer, B., 1995. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol. Scand.* 91, 335–345.
- Levy, B.J., Wagner, A.D., 2011. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N Y Acad Sci* 1224, 40–62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>

- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Mills, K.L., Goddings, A.-L., Clasen, L.S., Giedd, J.N., Blakemore, S.-J., 2014. The developmental mismatch in structural brain maturation during adolescence. *Dev. Neurosci.* 36, 147–160. <https://doi.org/10.1159/000362328>
- Monnig, M.A., Tonigan, J.S., Yeo, R.A., Thoma, R.J., McCrady, B.S., 2013. White Matter Volume in Alcohol Use Disorders: A Meta-Analysis. *Addict Biol* 18, 581–592. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00441.x>
- Myrick, H., Anton, R.F., Li, X., Henderson, S., Drobles, D., Voronin, K., George, M.S., 2004. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 29, 393–402. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300295>
- Nebe, S., Kroemer, N.B., Schad, D.J., Bernhardt, N., Sebold, M., Müller, D.K., Scholl, L., Kuitunen-Paul, S., Heinz, A., Rapp, M.A., Huys, Q.J.M., Smolka, M.N., 2017. No association of goal-directed and habitual control with alcohol consumption in young adults. *Addict Biol.* <https://doi.org/10.1111/adb.12490>
- Nees, F., Tzschoppe, J., Patrick, C.J., Vollstädt-Klein, S., Steiner, S., Poustka, L., Banaschewski, T., Barker, G.J., Büchel, C., Conrod, P.J., Garavan, H., Heinz, A., Gallinat, J., Lathrop, M., Mann, K., Artiges, E., Paus, T., Poline, J.-B., Robbins, T.W., Rietschel, M., Smolka, M.N., Spanagel, R., Struve, M., Loth, E., Schumann, G., Flor, H., IMAGEN Consortium, 2012. Determinants of early alcohol use in healthy adolescents: the differential contribution of neuroimaging and psychological factors. *Neuropsychopharmacology* 37, 986–995. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.282>
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868–9872.
- O’Halloran, L., Nymberg, C., Jollans, L., Garavan, H., Whelan, R., 2017. The potential of neuroimaging for identifying predictors of adolescent alcohol use initiation and misuse. *Addiction* 112, 719–726. <https://doi.org/10.1111/add.13629>
- Park, S.Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M.X., Dolan, R.J., Wrase, J., Heinz, A., 2010. Prefrontal Cortex Fails to Learn from Reward Prediction Errors in Alcohol Dependence. *J Neurosci* 30, 7749–7753. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-09.2010>

- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51, 768–774.
- Peters, S., Peper, J.S., Van Duijvenvoorde, A.C.K., Braams, B.R., Crone, E.A., 2017. Amygdala-orbitofrontal connectivity predicts alcohol use two years later: a longitudinal neuroimaging study on alcohol use in adolescence. *Dev Sci* 20. <https://doi.org/10.1111/desc.12448>
- Pruim, R.H.R., Mennes, M., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., 2015a. Evaluation of ICA-AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting state fMRI. *Neuroimage* 112, 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.063>
- Pruim, R.H.R., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., 2015b. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage* 112, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.064>
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676–682.
- Schmidt L.G., Gastpar M., Falkai P., Gaebel W., 2006. Evidenzbasierte Suchtmedizin - Behandlungsleitlinie Substanzbezogene Störungen, 1st ed. Köln.
- Silveri, M.M., Dager, A.D., Cohen-Gilbert, J.E., Sneider, J.T., 2016. Neurobiological signatures associated with alcohol and drug use in the human adolescent brain. *Neurosci Biobehav Rev* 70, 244–259. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.042>
- Squeglia, L.M., Gray, K.M., 2016. Alcohol and Drug Use and the Developing Brain. *Curr Psychiatry Rep* 18, 46. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0689-y>
- Squeglia, L.M., Sorg, S.F., Jacobus, J., Brumback, T., Taylor, C.T., Tapert, S.F., 2015. Structural connectivity of neural reward networks in youth at risk for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 232, 2217–2226. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3857-y>
- Thulborn, K.R., Waterton, J.C., Matthews, P.M., Radda, G.K., 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 714, 265–270. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(82\)90333-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(82)90333-6)
- van Duijvenvoorde, A.C.K., Peters, S., Braams, B.R., Crone, E.A., 2016. What motivates adolescents? Neural responses to rewards and their influence on adolescents' risk taking, learning, and cognitive control. *Neurosci Biobehav Rev* 70, 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.037>

- Veer, I.M., Jetzschmann, P., Garbusow, M., Nebe, S., Frank, R., Kuitunen-Paul, S., Sebold, M., Ripke, S., Heinz, A., Friedel, E., Smolka, M.N., Walter, H., 2019. Nucleus accumbens connectivity at rest is associated with alcohol consumption in young male adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 29, 1476–1485.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.008>
- Weiland, B.J., Welsh, R.C., Yau, W.-Y.W., Zucker, R.A., Zubieta, J.-K., Heitzeg, M.M., 2013. Accumbens functional connectivity during reward mediates sensation-seeking and alcohol use in high-risk youth. *Drug Alcohol Depend* 128, 130–139.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.08.019>
- Welch, K.A., Carson, A., Lawrie, S.M., 2013. Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. *Alcohol Alcohol.* 48, 433–444. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt037>
- Wetherill, R.R., Bava, S., Thompson, W.K., Boucquey, V., Pulido, C., Yang, T.T., Tapert, S.F., 2012. Frontoparietal Connectivity in Substance-naïve Youth with and without a Family History of Alcoholism. *Brain Res* 1432C, 66–73.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.11.013>
- Wittchen, H.U., Lachner, G., Wunderlich, U., Pfister, H., 1998. Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33, 568–578.
- Woicik, P.A., Stewart, S.H., Pihl, R.O., Conrod, P.J., 2009. The Substance Use Risk Profile Scale: a scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. *Addict Behav* 34, 1042–1055. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.07.001>
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paul Jetzschmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Konnektivität des Nucleus accumbens in Ruhe und der Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum junger männlicher Erwachsener“ / „Nucleus accumbens connectivity at rest is associated with alcohol consumption in young male adults“ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Berlin, den 04. April 2021

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Paul Jetzschmann, hatte folgenden Anteil an der vorliegenden Dissertation „**Die Konnektivität des Nucleus accumbens in Ruhe und der Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum junger männlicher Erwachsener**“, bzw. an der dieser Arbeit zugrundeliegenden Publikation:

Ilya M. Veera, Paul Jetzschmann, Maria Garbusow, Stephan Nebe, Robin Frank, Sören Kuitunen-Paul, Miriam Sebold, Stephan Ripke, Andreas Heinz, Eva Friedel, Michael N. Smolka, Henrik Walter; “**Nucleus accumbens connectivity at rest is associated with alcohol consumption in young male adults**”; European Neuropsychopharmacology; 2019

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung an der Erarbeitung der Idee und Konzeption der Studie, gemeinsam mit Dr. Ilya Veer und Prof. Dr. Dr. Henrik Walter
- Umfassende Literaturrecherche
- Beteiligung an der Erhebung der Nachbeobachtungsdaten
 - o Organisation und Durchführung der Nacherhebungstermine
- Vorverarbeitung der Resting-State MRT-Daten mithilfe der Software FSL, ICA-AROMA und ANTs
 - o Anleitung durch Dr. Ilya Veer und selbstständige Durchführung der Vorverarbeitungsschritte
 - o gemeinsame Überprüfung und Anpassung einzelner Schritte mit Dr. Ilya Veer
- Statistische Auswertung der Daten mithilfe der Software FSL und SPSS
 - o Anleitung durch Dr. Ilya Veer, selbstständige Durchführung
- Interpretation der Daten, gemeinsam mit Dr. Ilya Veer
- Erstellen sämtlicher Tabellen und statistischer Grafiken
- Verfassen des Manuskripts

Auszug aus der Journal Summery List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,
Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category
Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 142 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	4,055	30.000	0.010540
2	JAMA Psychiatry	8,414	16.642	0.044550
3	Lancet Psychiatry	3,223	15.233	0.015210
4	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	42,369	13.391	0.037870
5	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,597	13.122	0.005520
6	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
8	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
9	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,697	6.944	0.027700
10	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
11	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	18,604	6.486	0.023410
12	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,482	6.250	0.019260
13	ADDICTION	18,607	5.953	0.028990
14	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,481	5.867	0.022960
15	Epidemiology and Psychiatric Sciences	950	5.684	0.003550
16	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	23,080	5.475	0.039400
17	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
18	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	6,624	5.084	0.008440
19	DEPRESSION AND ANXIETY	7,923	5.043	0.015870
20	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,498	4.984	0.010890
21	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
22	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
23	Translational Psychiatry	5,384	4.691	0.021220
24	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
25	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,675	4.266	0.006830
26	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,677	4.247	0.020820
27	CNS DRUGS	4,364	4.206	0.007540
28	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
29	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
29	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,876	4.129	0.007890
31	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	14,397	4.000	0.022480

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Veer, I.M., Jetzschmann, P., Garbusow, M., Nebe, S., Frank, R., Kuitunen-Paul, S., Sebold, M., Ripke, S., Heinz, A., Friedel, E., Smolka, M.N., Walter, H., 2019. **Nucleus accumbens connectivity at rest is associated with alcohol consumption in young male adults**. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 29, 1476–1485.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.008>

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Publikation wird aus Gründen des Urheberrechts in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

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

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

Publikationsliste

Veer, I.M., Jetzschmann, P., Garbusow, M., Nebe, S., Frank, R., Kuitunen-Paul, S., Sebold, M., Ripke, S., Heinz, A., Friedel, E., Smolka, M.N., Walter, H., 2019. **Nucleus accumbens connectivity at rest is associated with alcohol consumption in young male adults.** Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 29, 1476–1485. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.008>

Sebold, M., Garbusow, M., Jetzschmann, P., Schad, D.J., Nebe, S., Schlagenhaut, F., Heinz, A., Rapp, M., Romanczuk-Seiferth, N., 2019. **Reward and avoidance learning in the context of aversive environments and possible implications for depressive symptoms.** Psychopharmacology (Berl.) 236, 2437–2449. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05299-9>

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Henrik Walter für seine Unterstützung und dafür, dass er mir die vorliegende Dissertation ermöglicht hat.

In besonderem Maße danke ich Dr. Ilya Veer für die tolle Zusammenarbeit und die hervorragende Betreuung.

Darüber hinaus danke ich den Studententeams Lernen und Alkoholabhängigkeit in Berlin und Dresden für die Erfassung von Verhaltens- und Neuroimaging-Daten und Claudia Haegele, Katharina Scholz und Anna-Maria Walter für die Erfassung der Folgedaten in Berlin.

Ich danke außerdem meiner Familie und meinen engsten Freunden für die stetige Unterstützung.