

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

DISSERTATION

Eine magnetresonanzspektroskopische Untersuchung der
Glutamatkonzentration im anterioren cingulären Cortex und
deren Zusammenhang mit Impulsivität bei alkoholabhängigen
Männern und Frauen in der frühen Abstinenz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Wernicke

aus Emmendingen

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Zusammenfassung/Abstract	1
2 Einleitung.....	4
2.1 Begriffsbestimmungen	4
2.1.1 Definition der Alkoholabhängigkeit	4
2.1.2 Alkoholkonsumklassen	6
2.2 Epidemiologie der Alkoholabhängigkeit	7
2.3 Ätiopathogenese der Alkoholabhängigkeit	8
2.4 Glutamat und Alkoholabhängigkeit.....	11
2.4.1 Physiologie der glutamatergen Neurotransmission	11
2.4.2 Auswirkungen von akutem Alkoholkonsum	13
2.4.3 Folgen von chronischem Alkoholkonsum	15
2.4.4 Veränderungen im Alkoholentzug.....	15
2.4.5 Das glutamaterge System als Target der Pharmakotherapie	16
2.5 Magnetresonanztomographie	18
2.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	18
2.5.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	21
2.5.3 Detektion von Glutamat mittels ¹ H-MRS und ein Überblick über bisherige Studien	25
2.5.4 Der anteriore cinguläre Cortex als Zielregion	26
2.6 Geschlechtsunterschiede bezüglich der Alkoholabhängigkeit.....	28
2.7 Impulsivität	30
2.7.1 Impulsivität und Abhängigkeitserkrankungen	31
2.7.2 Impulsivität und Glutamat	33
2.8 Fragestellung und Hypothesen	33
3 Methodik.....	36
3.1 Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien	36

3.2	MRS-Datenakquisition	38
3.3	Soziodemographische und klinische Parameter	40
3.4	Impulsivität (Barratt Impulsiveness Scale)	42
3.5	Statistische Datenanalyse	43
4	Ergebnisse	44
4.1	Beschreibung der Stichprobe	44
4.2	Glutamatkonzentration im Gruppenvergleich	48
4.2.1	Patienten vs. Kontrollen	48
4.2.2	Männer vs. Frauen	49
4.2.3	Vergleich der Subgruppen	50
4.3	Impulsivität im Gruppenvergleich	51
4.3.1	Patienten vs. Kontrollen	51
4.3.2	Männer vs. Frauen	52
4.3.3	Vergleich der Subgruppen	53
4.4	Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentration und Impulsivität	54
4.4.1	Korrelation in der Gesamtgruppe	55
4.4.2	Korrelation in der Patientengruppe	56
4.4.3	Korrelation in der Kontrollgruppe	57
5	Diskussion	58
5.1	Glutamatkonzentration im Gruppenvergleich	58
5.1.1	Patienten vs. Kontrollen	58
5.1.2	Männer vs. Frauen	63
5.2	Impulsivität im Gruppenvergleich	66
5.2.1	Patienten vs. Kontrollen	66
5.2.2	Männer vs. Frauen	69
5.3	Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentration und Impulsivität	73
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	78
	Literaturverzeichnis	80
	Abbildungsverzeichnis	90

Tabellenverzeichnis	91
Lebenslauf	92
Eidesstattliche Versicherung	93
Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADP	alkoholabhängige Patienten
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
ALDH2	Aldehyddehydrogenase 2
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid
ANCOVA	univariate Kovarianzanalyse
AT	Abstinenztag(e)
B0	äußeres Magnetfeld (Feldstärke)
β -HCG	humanes Choriongonadotropin, β -Untereinheit
BIS(-11)	Barratt Impulsiveness Scale (Version 11)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium-Ion
(t)Cho	(Gesamt-)cholinhaltige Verbindungen (Phosphocholin und Glycerophosphocholin)
cm ³	Kubikzentimeter
(t)Cr	(Gesamt-)creatinhaltige Verbindungen (Creatin und Phosphocreatin)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
CSI	chemical shift imaging
DALYs	disability adjusted life years
df	degrees of freedom
d.h.	das heißt
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, vierte Ausgabe
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, fünfte Ausgabe
EAATs	Exzitatorische Aminosäuretransporter
EAO	early-age of onset
F	F-Wert
¹⁹ F	Fluor
FID	free induction decay
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ggf.	gegebenenfalls
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat

(m/i)GluR(s)	(metabotroper/ionotroper) Glutamatrezeptor(en)
Glx	Summe von Glutamin und Glutamat
GM	Graue Substanz
¹ H	Wasserstoff
H ⁺	Wasserstoffkern (Proton)
HC	gesunde Kontrollpersonen
HF-	Hochfrequenz-
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
¹ H-MRS	Proton-Magnetresonanzspektroskopie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
K ⁺	Kalium-Ion
L	Links
LAO	late-age of onset
LD	light/non-drinking controls
LDH	Lifetime Drinking History
IPFC	Lateraler Präfrontalcortex
LQ	Lateralitätsquotient
LTP	Langzeitpotenzierung
m	männlich
MFC	Medialer Frontalcortex
Mg ²⁺	Magnesium-Ion
MHz	Megahertz
ml	Myo-Inositol
mind.	mindestens
Mio.	Millionen
mmol/l	Millimol pro Liter
mPFC	medialer Präfrontalcortex
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient-echo
MR-	magnetic resonance-/Magnetresonanz-
Mrd.	Milliarden
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRSI	MR spectroscopic imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
N	Fallzahl
NAA	N-Acetylaspartat
Na ⁺	Natrium-Ion
NGFN	Nationales Genomforschungsnetz
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
OFC	Orbitofrontaler Cortex
ppm	parts per million
PRESS	point resolved spectroscopy
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
p	p-Wert
³¹ P	Phosphor
PFC	Präfrontalcortex
PSU	polysubstance abusers
R	Rechts
R ²	Determinationskoeffizient
r	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)
RF	radiofrequency
s	Sekunden
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SNP	single nucleotide polymorphism
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STEAM	stimulated echo acquisition mode
s.u.	siehe unten
SVS	single-voxel spectroscopy
t	T-Wert
T	Tesla
T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
U	U-Wert (Mann-Whitney-U Test)
u.a.	unter anderem
VOI	volume of interest
vs.	versus
w	weiblich
ω	Larmorfrequenz
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WM	Weiße Substanz

χ^2	Chi-Quadrat
y	years
γ	gyromagnetisches Verhältnis
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung/Abstract

Alkohol hemmt exzitatorische glutamaterge Ionenkanäle und bedingt bei fortgesetztem Konsum im Rahmen der Abhängigkeitsentwicklung eine gegenregulatorische Erhöhung der NMDA-Rezeptordichte im Zentralen Nervensystem. Infolgedessen scheint es im Alkoholentzug zu einer überschießenden glutamatergen Neurotransmission (Hyperexzitation) zu kommen, welche wesentlich an der Entstehung von Entzugssymptomatik beteiligt zu sein scheint. Tier- und Humanstudien deuten in diesem Zusammenhang auf erhöhte Glutamatkonzentrationen in der frühen Abstinenz hin.

Alkoholabhängige Patienten scheinen darüber hinaus eine erhöhte Impulsivität aufzuweisen, wobei bildgebende Studien hier eine Dysfunktion verhaltensregulierender, präfrontaler Hirnregionen, wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC), nahelegen. Obwohl Geschlechtsunterschiede sowohl bezüglich der Alkoholabhängigkeit als auch der Impulsivität beobachtet wurden, liegt der Fokus der Suchtforschung nach wie vor auf rein männlichen Populationen.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren, die Hypothesen einer erhöhten Impulsivität und einer erhöhten Glutamatkonzentration, hier im ACC, bei entgifteten Alkoholabhängigen zu prüfen und dabei auch den Einfluss des Geschlechts, unter Einschluss eines verhältnismäßig großen Frauenanteils, zu untersuchen. Außerdem wurde erstmals ein möglicher Zusammenhang von Impulsivität und Glutamatkonzentration im ACC bei alkoholabhängigen Patienten überprüft.

Mit Hilfe der ¹H-Magnetresonanzspektroskopie wurden die absoluten Glutamatkonzentrationen im ACC bei 56 alkoholabhängigen Patienten in der frühen Abstinenz und 56 nach Geschlecht und Alter parallelisierten Kontrollpersonen gemessen und verglichen. Als Maß für die Impulsivität wurde die Barratt Impulsiveness Scale, eine Selbstbeurteilungsskala, herangezogen.

Die Alkoholpatienten wiesen am durchschnittlich 13. Abstinenztag eine signifikant höhere Glutamatkonzentration und Impulsivität im Vergleich zu den Kontrollen auf. Ein Einfluss des Geschlechts auf die Glutamatkonzentration und die Impulsivität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht angenommen werden. Bei den Alkoholpatienten war die Korrelation zwischen der erhöhten Glutamatkonzentration und

Impulsivität nicht signifikant, eine schwache Korrelation wurde jedoch für die Gesamtgruppe beobachtet. Zusammenfassend bekräftigt die vorliegende Studie sowohl die Annahme einer erhöhten Glutamatkonzentration, als auch einer gesteigerten Impulsivität bei Alkoholabhängigen.

Aufbauend auf die vorliegende Arbeit sollte das Ziel zukünftiger Studien die längsschnittliche Untersuchung der Dynamik glutamaterger Konzentrationsveränderungen in der frühen Abstinenz sowie die Untersuchung weiterer Hirnregionen sein. Die Ergebnisse bezüglich der Geschlechtsunterschiede und der Korrelation von Impulsivität und Glutamat bei Alkoholabhängigen sind aufgrund mangelnder Vergleichsstudien als vorläufig zu betrachten und sollten mit größeren Stichproben und in Kombination mit Verhaltensmaßen für die Impulsivität repliziert werden. Dabei sollte bei der Betrachtung von Geschlechtsunterschieden eine homogene Geschlechterverteilung in Studiengruppen angestrebt werden. Darüber hinaus könnte eine weiterführende Erforschung der Zusammenhänge von Impulsivität und dem Rückfallgeschehen die Charakterisierung von Patientensubgruppen in Hinblick auf eine gezielte, individualisierte Rückfallprophylaxe ermöglichen.

Alcohol inhibits glutamatergic excitatory ion channels and triggers a counterregulatory increase of NMDA receptors in the central nervous system during chronic consumption in the course of addiction development.

Consequently, in alcohol withdrawal excessive glutamatergic neurotransmission (hyperexcitation) arises which seems to be significantly involved in the emergence of withdrawal symptoms. In this context, animal and human studies indicate increased glutamate levels during early abstinence.

Furthermore, alcohol-dependent patients seem to exhibit enhanced impulsivity: here, imaging studies suggest an associated contributing dysfunction of (behaviour) regulatory prefrontal brain regions like the anterior cingulate cortex (ACC).

Although sex differences regarding both alcohol dependence and impulsivity were observed, focus of addiction research still lies on all-male populations.

Aims of the present study were to test the hypotheses of increased impulsivity and increased glutamate levels in the ACC of detoxified alcohol-dependent individuals and

thereby to investigate the influence of gender by inclusion of a relatively high proportion of females. Moreover, a possible association of impulsivity and glutamate level in the ACC was examined in alcohol-dependent patients for the first time.

Using proton magnetic resonance spectroscopy, absolute glutamate concentrations in the ACC were quantified and compared in 56 alcohol-dependent patients during early abstinence and 56 sex- and age-matched controls. The Barratt Impulsiveness Scale, a self-assessment scale, was applied as a measure of impulsivity.

The alcohol-dependent patients showed significantly higher glutamate concentration and impulsivity after a mean duration of abstinence of 13 days compared to controls. An influence of gender on glutamate concentration and impulsivity cannot be assumed according to the present results. Correlation between enhanced glutamate and impulsivity was not significant for alcohol-dependent patients; however, a weak correlation was observed for the overall group. In summary, the present study strengthens both assumptions of increased glutamate levels and impulsivity for alcohol-dependent subjects.

Based on the present study, future studies should aim at the longitudinal analysis of the dynamics of glutamate levels during early abstinence as well as at the examination of further brain areas. Regarding sex differences and the correlation between impulsivity and glutamate in alcohol-dependent patients, the results should be considered preliminary due to lacking comparative studies and require replication with greater sample size and in combination with behavioral measures of impulsivity. Regarding sex differences, an equal gender distribution in study groups would be desirable.

Further research on the relationship of impulsivity and relapse could enable characterisation of patient subgroups for a targeted, individualised relapse prevention.

2 Einleitung

2.1 Begriffsbestimmungen

2.1.1 Definition der Alkoholabhängigkeit

Die Alkoholabhängigkeit wird in der aktuellen 10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als eine „Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln.“ Für die Diagnosestellung müssen in den letzten 12 Monaten mindestens drei der folgenden Kriterien zutreffen (World Health Organization, 2013):

- 1) starkes Verlangen oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
- 2) Schwierigkeiten, den Konsum bezüglich Beginn, Beendigung und/oder Menge zu kontrollieren
- 3) anhaltender Alkoholkonsum trotz schädlicher Folgen
- 4) Vernachlässigung anderer Aktivitäten, Vergnügen und Verpflichtungen aufgrund des Alkoholkonsums
- 5) Toleranzentwicklung, d.h. eine Steigerung der Dosis ist notwendig, um den gewünschten Effekt zu erzielen oder es treten bei fortgesetztem Konsum derselben Menge deutlich geringere Effekte auf
- 6) Entwicklung eines körperlichen Entzugssyndroms, wenn der Alkoholkonsum reduziert oder abgesetzt wird

Davon abzugrenzen ist laut ICD-10 der „schädliche Gebrauch von Alkohol“ bzw. Alkoholmissbrauch, welcher definiert wird als Alkoholkonsum, der zu einer Gesundheitsschädigung in körperlicher oder psychischer Form führt (World Health Organization, 2013).

Im Gegensatz dazu wurde die in der vierten Ausgabe des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (DSM-IV) der American Psychiatric Association (American Psychiatric Association, 1994) bestehende Unterscheidung zwischen Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit in der 2013 erschienenen fünften

Ausgabe (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) aufgehoben. Die Diagnosen wurden zu einer Einheitsdiagnose, der Alkoholkonsumstörung (alcohol use disorder), zusammengefasst, welche im Vergleich zur kategorialen Differenzierung nach ICD-10 und DSM-IV ein eher dimensionales Krankheitsmodell beschreibt. Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Diagnosekriterien für Alkoholabhängigkeit bzw. Alkoholmissbrauch nach DSM-IV und für die Alkoholkonsumstörung nach DSM-5. Die Unterschiede sind jeweils fett gedruckt.

Tab.1 DSM-IV und DSM-5 im Vergleich

DSM-IV Alkoholmissbrauch	DSM-5 Alkoholkonsumstörung
Wiederholter Alkoholkonsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt	Wiederholter Alkoholkonsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt
Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann	Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann
Wiederholte Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum	Craving, oder ein starker Wunsch oder Drang, Alkohol zu konsumieren
Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme → mind.1 Kriterium (von 4) in 12 Monaten	Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme
DSM-IV Alkoholabhängigkeit	
Toleranzentwicklung	Toleranzentwicklung
Entzugssymptome	Entzugssymptome
Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen	Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren	Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren
Viel Zeit für Aktivitäten, um den Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen	Viel Zeit für Aktivitäten, um den Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen
Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholkonsums aufgegeben oder eingeschränkt	Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholkonsums aufgegeben oder eingeschränkt
Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz der Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde □ → mind. 3 Kriterien (von 7) in 12 Monaten	Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz der Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde → mind. 2 Kriterien (von 11) in 12 Monaten

(National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism, 2013)

DSM-IV=Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, vierte Ausgabe

DSM-5=Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, fünfte Ausgabe

Das noch im DSM-IV enthaltene Diagnosekriterium „wiederholte Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum“ entfällt im DSM-5. Dafür wurde das Alkoholverlangen (Craving) als eigenständiges Kriterium hinzugefügt, welches bisher nur Bestandteil der ICD-10-Diagnosekriterien war (National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism, 2013).

Eine ebenso neu eingeführte Schweregradeinstufung unterteilt die Erkrankung je nach vorhandener Anzahl von möglichen 11 Diagnosekriterien in drei Schweregrade (American Psychiatric Association, 2013):

- „mild“: 2-3 Diagnosekriterien
- „moderat“: 4-5 Diagnosekriterien
- „schwer“: ≥ 6 Diagnosekriterien.

2.1.2 Alkoholkonsumklassen

Die Menge des regelmäßig konsumierten Reinalkohols (Ethanol) korreliert mit dem individuellen Risiko, alkoholbedingt zu erkranken oder psychischen Schaden zu erleiden. Zur besseren Risikoeinschätzung werden verschiedene Konsumklassen je nach konsumierter Menge (in Gramm Reinalkohol) pro Tag definiert (Seitz et al., 2008):

- „risikoarmer Konsum“: Frauen <12 g, Männer <24 g
- „riskanter Konsum“: Frauen 12-40 g, Männer 24-60 g
- „gefährlicher Konsum“: Frauen 40-80 g, Männer 60-120 g
- „Hochkonsum“: Frauen >80 g, Männer >120 g

Der Begriff „risikoarm“ wird bewusst verwendet, da es keinen risikofreien Alkoholkonsum gibt. Beispielsweise ist für das gegenüber Alkohol wohl empfindlichste Organ, die weibliche Brust, bekannt, dass bereits bei täglichen Mengen unter zehn Gramm ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs besteht. Für die Abhängigkeitsentwicklung sind neben der Menge und der Regelmäßigkeit des Alkoholkonsums insbesondere die interindividuell unterschiedlich ausgeprägte Verträglichkeit von Alkohol und andere dispositionale Faktoren bedeutsam (s. Kapitel 2.3) (Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS), 2013)

2.2 Epidemiologie der Alkoholabhängigkeit

In Deutschland sind aktuellen Hochrechnungen zufolge etwa 3,38 Mio. Erwachsene von einer alkoholbezogenen Störung betroffen (Alkoholmissbrauch 1,61 Mio., Alkoholabhängigkeit 1,77 Mio.). Die Prävalenz beträgt für Alkoholmissbrauch in der Altersgruppe der 18-64-Jährigen 4,7 % (Männer) bzw. 1,5 % (Frauen), für Alkoholabhängigkeit 4,8 % (Männer) bzw. 2,0 % (Frauen). Etwa 10 Mio. Deutsche konsumieren Alkohol auf gesundheitlich riskante Weise, gemessen an einem täglichen Konsum von mehr als 12 g (Frauen) bzw. 24 g (Männer) (Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS), 2015).

Die Alkoholabhängigkeit ist mit einer hohen Rückfallrate verbunden. Sofern der Entgiftung keine therapeutische Intervention folgt, liegt die Rückfallrate nach Abklingen der Entzugssymptome bei ca. 85 % (Boothby & Doering, 2005). Auch bei qualifizierter Behandlung beträgt das Rückfallrisiko mehr als 50 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach erfolgter Entzugsbehandlung (Mann, 2002).

Psychische und verhaltensbezogene Störungen durch Alkohol stellen laut Krankenhausdiagnosestatistik für das Jahr 2012 mit 354.034 Behandlungsfällen die zweithäufigste Einzeldiagnose in Krankenhäusern dar. Dies entspricht einer Steigerung der Anzahl der Behandlungsfälle um 68 % innerhalb von 12 Jahren.

Gesundheitsökonomischen Schätzungen für das Jahr 2007 zufolge belaufen sich die jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten in Deutschland infolge alkoholbezogener Krankheiten auf 26,7 Mrd. Euro (Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS), 2015).

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland durchschnittlich 9,7 Liter Reinalkohol pro Kopf getrunken. Bereits seit 2007 sind die Werte mit knapp unter 10 Liter reinem Alkohol pro Person pro Jahr unverändert auf sehr hohem Niveau. Dabei entfällt die Hälfte (52,8 %) des Gesamtkonsums auf den Konsum von Bier und ein Viertel (23,9 %) auf den Konsum von Wein (Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS), 2015).

Im globalen Vergleich von insgesamt 194 Staaten ermittelte die WHO für das Jahr 2010 den höchsten Alkoholkonsum für die europäische Region, mit geschätzten 10,9 Litern Reinalkohol pro Kopf und Jahr in der Bevölkerung ab 15 Jahren. Deutschland lag in dieser Schätzung mit etwa 12 Litern pro Kopf auf Rang 28. Im Vergleich dazu liegt der weltweite Durchschnitt des Pro-Kopf-Konsums bei 6,2 Litern Reinalkohol pro Jahr.

Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Pro-Kopf-Konsum und der Einkommenshöhe, so weisen Länder mit höherem Einkommen den höheren Pro-Kopf-Konsum auf, außerdem die niedrigeren lebenslangen Abstinenzraten und die höhere Prävalenz schwerer Trinkepisoden (heavy episodic drinking, definiert als Konsum von mind. 60 g Reinalkohol bei mind. einer Gelegenheit in den letzten 30 Tagen) (World Health Organization, 2014).

Der missbräuchliche Konsum von Alkohol stellt eine Teilursache von mehr als 200 verschiedenen Krankheiten und Verletzungen dar. Erst kürzlich wurde ein weiterer kausaler Zusammenhang von missbräuchlichem Alkoholkonsum und der Inzidenz von Infektionskrankheiten wie beispielsweise HIV/AIDS und Tuberkulose gefunden (World Health Organization, 2014). In Deutschland werden jährlich 74.000 Todesfälle durch Alkoholkonsum oder den kombinierten Konsum von Tabak und Alkohol verursacht (Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS), 2015). Weltweit sind jedes Jahr 5,9 % aller Todesfälle auf den missbräuchlichen Konsum von Alkohol zurückzuführen. Zudem verursacht Alkoholkonsum Tod und Behinderung relativ früh im Leben, so stehen etwa 25 % aller Todesfälle in der Altersgruppe der 20-39-Jährigen in direktem Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum. Insgesamt ist Alkohol für 5,1 % der globalen Krankheits- und Verletzungslast verantwortlich, gemessen an DALYs (=disability adjusted life years) (World Health Organization, 2014).

2.3 Ätiopathogenese der Alkoholabhängigkeit

Noch heute bestehen in der Gesellschaft diskriminierende Vorbehalte, dass Alkoholabhängige „charakterschwach“ und an ihrem Zustand „selbst schuld“ seien, was sich auch in einer unzureichenden Übernahme von Behandlungskosten zur Suchtentwöhnung durch die Solidargemeinschaft der Versicherten widerspiegelt. Jedoch fanden Suchtforscher in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Hinweise auf biologische Dispositionsfaktoren und neurobiologische Veränderungen im Rahmen der Abhängigkeitsentstehung. Außerdem ist die Alkoholabhängigkeit per se durch das Verursachen von Leid, Funktionseinschränkung und Tod, auch ohne nachweisbares organisches Korrelat, mit anderen behandlungswürdigen Krankheiten gleichzusetzen (Heinz et al., 2012b).

Die Entstehung der Alkoholabhängigkeit lässt sich am ehesten als komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren im Sinne eines bio-psycho-sozialen Modells beschreiben, bei dem u.a. alkoholbedingte neurobiologische, substanzbezogene und individuelle Dispositionsfaktoren, sowie Umwelt- bzw. soziokulturelle Faktoren eine synergistische Rolle spielen.

Zentrale Bedeutung in der Abhängigkeitsentstehung haben Lernmechanismen wie der Prozess der klassischen Konditionierung. Zunächst neutrale, mit dem Alkoholkonsum stets assoziierte Reize werden zu konditionierten Reizen, welche nun (auch ohne tatsächliches Vorhandensein von Alkohol) eine konditionierte Reaktion wie Alkoholverlangen (Craving) oder Entzugserscheinungen („konditionierter Entzug“) auslösen können, wodurch der erneute Substanzkonsum begünstigt wird (Drummond, 2000). Der „konditionierte Entzug“ ist eine der Drogenwirkung entgegengerichtete physiologische Reaktion und stellt somit eine höhere Toleranz gegenüber dem Suchtmittel dar, wenn es im Kontext der konditionierten Reize eingenommen wird (McCusker & Brown, 1990; Siegel et al., 1982). Indem durch den Konsum unangenehme Entzugserscheinungen reduziert werden, wird dieser als negative Verstärkung bezeichnete Lernprozess ebenso als bedeutsamer Faktor in der Aufrechterhaltung einer Sucht angesehen (Edwards, 1990).

Wise postulierte, dass das Suchtmittel eine angenehme Wirkung im Sinne einer Belohnung hervorrufe, wodurch die weitere Einnahme durch den operanten Lernmechanismus der positiven Verstärkung gefördert werde und machte eine durch das Suchtmittel induzierte Dopaminausschüttung für den Belohnungs- und verhaltensmotivierenden Effekt verantwortlich (Wise, 2008).

Tatsächlich führen Alkoholkonsum und andere Drogen, sowie auch primäre Verstärker (z.B. Nahrung) zu einer Dopaminausschüttung im ventralen Striatum, der Kernregion des sogenannten dopaminergen Belohnungs- oder Verstärkungssystems (Berridge & Robinson, 1998). Schultz et al. fanden mittels tierexperimenteller Studien allerdings heraus, dass nach erfolgter Konditionierung nur noch belohnungsassoziierte, konditionierte Reize zu einer Dopaminausschüttung führen und nicht die Belohnung selbst (Schultz et al., 1997). Robinson und Berridge (1993&1998) postulierten in ihrer incentive salience theory, dass die durch drogenassoziierte Reize hervorgerufene Dopaminausschüttung eine belohnungsanzeigende, aufmerksamkeitsspendende Funktion („incentive salience“) besitzt, Suchtmittelverlangen („wanting, not liking“)

erzeugt und dies zusammen verhaltensverstärkend, d.h. konsumfördernd wirkt. „Liking“ sei dagegen opioiderg vermittelt (Berridge & Robinson, 1998; Robinson & Berridge, 1993). Durch chronischen Alkoholkonsum erfolgt zudem eine progrediente Sensitivierung des dopaminergen Systems, einhergehend mit zunehmendem Alkoholverlangen bei jeder Reizexposition und unabhängig von einer oft parallel stattfindenden Abnahme des Genusseffektes. Bereits kleine Mengen des Suchtmittels (sogenanntes Priming) oder die Konfrontation mit konditionierten Reizen können nun zu einer hohen Dopaminausschüttung und starkem Craving führen, wodurch konsekutiv ein Rückfall, auch nach langer Abstinenzzeit, ausgelöst werden kann (Robinson & Berridge, 1993, 2008).

Eine geringe Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber der akuten Alkoholwirkung, d.h. eine sogenannte „Trinkfestigkeit“, erhöht das Risiko für exzessiven Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit (Schuckit & Smith, 1996). Durch das verzögerte bzw. verringerte Auftreten unangenehmer Alkoholwirkungen fehlt ein entscheidendes Warnsignal, das vor übermäßigem Konsum schützt. Die hohe Alkoholtoleranz könnte mit einer erniedrigten serotonergen Neurotransmission in Verbindung stehen, welche die alkoholbedingte GABAerge Sedation vermindert (Heinz et al., 2012c). Es wurden von verschiedenen Autoren Allele von Serotonintransportern identifiziert, welche die serotonerge Dysfunktion zumindest teilweise bedingen können (Hinckers et al., 2006; Schuckit et al., 1999). Andererseits implizieren Primatenstudien, dass Umweltfaktoren, wie beispielsweise soziale Isolation, entscheidend zu einem verminderten Serotoninumsatz führen und dies zu aggressivem Verhalten und späterem exzessiven Alkoholkonsum, sowie zur Alkoholabhängigkeit disponieren könnte (Heinz et al., 1998; Higley et al., 1996). Wahrscheinlich ist hier von einem komplexen Zusammenspiel von Genetik und Umwelteinflüssen auszugehen: So zeigten beispielsweise Kendler und Kollegen, dass der Einfluss von Umweltfaktoren, wie z.B. des familiären Umfelds, auf die Suchtentstehung in der Jugend am größten ist, während der genetische Einfluss über die Lebensspanne mehr zum Tragen kommt (Kendler et al., 2008).

Allgemein ergeben Zwillings- und Adoptionsstudien einen erblichen Anteil von 50-60 % an der Abhängigkeitsentstehung (Kohnke, 2008), wobei bislang die meisten der beschriebenen genetischen Dispositionsfaktoren in Zusammenhang mit dem Alkoholmetabolismus stehen.

Mehrere SNPs (single nucleotide polymorphisms) wurden identifiziert, welche die Alkoholtoleranz modulieren und so zur Entstehung einer Alkoholabhängigkeit beitragen könnten. Jedoch ist der Einfluss einzelner SNPs gering und sie sind vorrangig im polygenen Zusammenspiel und in Gen-Umwelt-Interaktionen für die Suchtdisposition bedeutsam. Ausnahme ist eine Genvariante mit stark protektivem Einfluss: Vorwiegend aus Asien stammende Individuen mit eingeschränkter Aktivität der am Alkoholabbau beteiligten mitochondrialen Aldehyddehydrogenase, die durch einen Polymorphismus des für dieses Enzym kodierenden Gens ALDH2 bedingt ist, besitzen ein deutlich geringeres Risiko an Alkoholabhängigkeit zu erkranken. Da schon beim Konsum geringer Mengen unangenehme Symptome wie Hautrötung, Tachykardie und Übelkeit auftreten, neigen diese Personen zu geringerem Konsum (Quillen et al., 2014; Samochowiec et al., 2014).

Auf soziokultureller Ebene sind die hohe Verfügbarkeit von Alkohol, die soziale Akzeptanz des Konsums und die nach wie vor weit verbreitete gesellschaftliche Haltung, Trinkfestigkeit einer gewissen (männlichen) Stärke zuzuschreiben, erwähnenswerte Einflussfaktoren auf die Suchtentwicklung (Schuckit & Smith, 1996).

2.4 Glutamat und Alkoholabhängigkeit

2.4.1 Physiologie der glutamatergen Neurotransmission

Die Aminosäure Glutamat (Glu) ist mit einem Anteil von 70 % an der synaptischen Transmission der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS) (Gass & Olive, 2008). Glutamat, zuvor in präsynaptischen Vesikeln verpackt, wird exozytotisch in den synaptischen Spalt freigesetzt und kann nun an metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) auf peri- bzw. präsynaptischen Membranen oder an ionotrope Glutamatrezeptoren (iGluRs) auf postsynaptischen Membranen binden. Metabotrope GluRs sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen, welche modulierend auf die synaptische Aktivität und Plastizität wirken. Bis heute hat man acht verschiedene Typen (mGluR 1-8) identifiziert, welche in drei funktionelle Gruppen gegliedert werden (mGluR I-III) (Niciu et al., 2012). Ionotrope GluRs sind ligandengesteuerte Kation-Kanäle mit schneller Erregungsleitung,

für welche hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Alkoholwirkung die beste Evidenz vorliegt- daher wird im folgenden Abschnitt nur auf diese eingegangen.

Man unterteilt iGluRs je nach spezifischem Ligand in NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)- und Kainat-Rezeptoren (Tsai et al., 1995). Allen ist ein ähnlicher Aufbau aus vier verschiedenen Untereinheiten (heterotetramer) gemeinsam und es ist die Vielfalt der möglichen Zusammensetzungen aus unterschiedlichen Untereinheiten, welche für eine große Bandbreite von spezifischen Funktionen und Verteilungsmustern der iGluRs im ZNS sorgt (Niciu et al., 2012). Nachfolgend werden Rezeptoraufbau und -funktionsweise beispielhaft am NMDA-Rezeptor erklärt, da dieser die sensitivste Reaktion auf Alkohol zeigt (s. Kapitel 2.4.2): Der heterotetramer aufgebaute Rezeptor besteht aus mindestens einer NR1-Untereinheit in Kombination mit NR2- (vier verschiedene: NR2A-D) oder NR3- (zwei verschiedene: NR3A,B) Untereinheiten (Holmes et al., 2013). Besonderheiten des Rezeptors sind zum einen, dass für die Kanalöffnung eine vorherige partielle Depolarisation nötig ist, um die im Ruhepotential vorhandene Blockade des Kanals durch Magnesium (Mg^{2+}) aufzuheben und zum anderen, dass die Aminosäure Glyzin obligatorischer Kofaktor ist (Tsai et al., 1995). Unter dieser Voraussetzung ist der Kation-Kanal nach Bindung von Glutamat vor allem für Calcium (Ca^{2+}), aber auch für Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) durchlässig (Gass & Olive, 2008). Der Kationeneinstrom löst intrazelluläre Signalkaskaden aus, welche als Endpunkte neuronale Differenzierung und synaptische Plastizität im Sinne der an Lernvorgängen beteiligten Langzeitpotenzierung (LTP=long-term potentiation) haben. LTP bezeichnet eine, vor allem in der CA1-Region des Hippokampus stattfindende, dauerhafte Erhöhung der synaptischen exzitatorischen Transmission als Konsequenz einer kurzen Periode hoher präsynaptischer Glutamatausschüttung (Tsai & Coyle, 1998). Daher wird dem NMDA-Rezeptor eine zentrale Beteiligung an Lernvorgängen und Gedächtnisbildung zugeschrieben (Gass & Olive, 2008).

Exzitatorische Neurotransmitter wie Glutamat können auch neurodegenerative Prozesse, sogenannte Exzitotoxizität, induzieren, wenn es zu einer erhöhten extrazellulären Glutamatkonzentration und dadurch unkontrollierten, exzessiven Dauerstimulation der GluRs mit überschießendem Kalziumeinstrom in die Zellen kommt, wodurch zellschädigende Prozesse ausgelöst werden (s. Kapitel 2.4.4) (Tsai et al., 1995). Deshalb ist die präzise Regulation der extrazellulären Glutamatkonzentration

entscheidend, welche durch exzitatorische Aminosäuretransporter (EAATs) realisiert wird, die Glutamat aktiv gegen das Konzentrationsgefälle in das Zytosol umgebender Astroglia-Zellen befördern. In den Astrozyten findet nachfolgend der sogenannte Glutamat-Glutamin-Zyklus statt: Glutamat wird durch die Glutaminsynthetase in Glutamin (Gln) umgewandelt und nach Transport des Glutamins in den Extrazellularraum erneut von den an der Synapse beteiligten Neuronen aufgenommen (Niciu et al., 2012). Abbildung 1 fasst die bisher beschriebenen Vorgänge der glutamatergen Neurotransmission veranschaulichend zusammen.

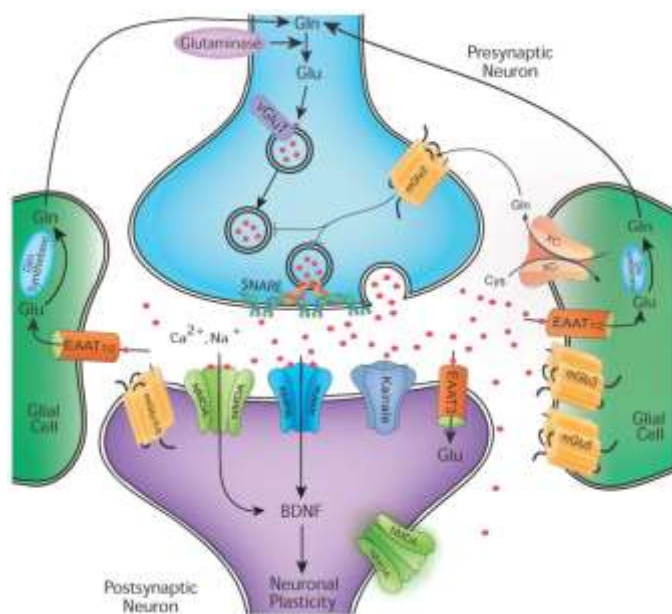


Abb.1 Die glutamaterge Neurotransmission (Niciu et al., 2012)

Glu=Glutamat, Gln=Glutamin, NMDA=N-Methyl-D-Aspartat, AMPA= α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid, mGlu=metabotroper Glutamatrezeptor, EAAT=exzitatorischer Aminosäuretransporter, BDNF=brain derived nutritic factor, SNARE= SNAP (Soluble NSF Attachment Protein) REceptor, vGluT=vesikulärer Glutamattransporter

2.4.2 Auswirkungen von akutem Alkoholkonsum

Ethanol wirkt stimulierend an GABA-A-Rezeptoren und inhibierend an glutamatergen NMDA-Rezeptoren, wodurch die dosisabhängigen, sedierenden Effekte im Rahmen einer Alkoholintoxikation erklärt werden können (Tsai & Coyle, 1998).

Akuter Alkoholkonsum reduziert die exzitatorische synaptische Transmission, indem Alkohol über eine nicht-kompetitive, spannungsunabhängige Hemmung an iGluRs (Wirkner et al., 2000) eine Verminderung des Ionenstroms (v.a. Ca^{2+}) bewirkt. Die

inhibitorische Wirkung ist außerdem dosisabhängig und insbesondere bei Alkoholkonzentrationen im Blut von 5-50 Millimol pro Liter (mmol/l) ausgeprägt, welche in vivo mit dem Auftreten einer Alkoholintoxikation assoziiert sind (Hoffman et al., 1989; Lovinger et al., 1989; Tsai et al., 1995).

Innerhalb der GluRs gilt der NMDA-Rezeptor als zentrale und empfindlichste Zielstruktur für Alkoholeffekte, obwohl antagonistische Alkoholwirkungen ebenfalls an AMPA- und Kainatrezeptoren gezeigt wurden (Lovinger et al., 1989; Moykkynen & Korpi, 2012). Beispielsweise könnte der Antagonismus an Kainatrezeptoren zumindest teilweise für die Vermittlung der anxiolytischen Alkoholwirkung verantwortlich sein (Moykkynen & Korpi, 2012). Auch an mGluRs der Gruppe I wurden Alkoholeffekte nachgewiesen, sodass sie zunehmend an Bedeutung in der Suchtforschung gewinnen (Gass & Olive, 2008).

Es besteht kein Konsens über die genaue Bindungsstelle von Alkohol am NMDA-Rezeptor (Moykkynen & Korpi, 2012). In einigen Studien wird die NR1-Untereinheit, an der auch Glyzin bindet, als Vermittlungsstelle der Alkoholwirkung diskutiert (Hoffman et al., 1989; Tsai et al., 1995).

Darüber hinaus bestehen im ZNS regionale Unterschiede in der Sensitivität von NMDA-Rezeptoren für Alkohol, welche wohl durch die in Kapitel 2.4.1 beschriebenen unterschiedlichen Zusammensetzungen der NMDA-Untereinheiten bestimmt werden (Tsai et al., 1995). So wurde gezeigt, dass insbesondere das Vorhandensein der NMDA-Untereinheiten NR2B und NR2A die hohe Sensitivität des Rezeptors für Alkohol bedingt (Woodward, 2000).

Durch die Inhibition der glutamatergen Signaltransduktion wird indirekt auch die Freisetzung anderer Neurotransmitter wie z.B. Norepinephrin vermindert, da der noradrenerge Locus coeruleus durch präsynaptische NMDA-Rezeptoren reguliert wird (Tsai et al., 1995).

Demgegenüber wird bei Alkoholkonsum die Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System durch aus Frontalregionen ankommende Glutamatafferenzen gefördert: Der alkoholbedingte Wegfall hemmender GABAerger Interneurone führt zur Disinhibition der genannten Glutamatneurone. Dadurch besitzt das glutamaterge System im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum auch eine bedeutsame verhaltensverstärkende Funktion in der Suchtentstehung (Tsai & Coyle, 1998).

Die alkoholbedingte NMDA-Inhibition hemmt außerdem die Ausbildung von LTPs, wodurch Gedächtnisfunktion und Lernvorgänge gestört (White et al., 2000) und darüber

hinaus womöglich auch „Blackouts“ im Rahmen der akuten, schweren Alkoholintoxikation erklärt werden können (Tsai & Coyle, 1998).

2.4.3 Folgen von chronischem Alkoholkonsum

Die andauernde NMDA-Inhibition durch Alkohol hat bei chronischem Alkoholkonsum eine Erhöhung der NMDA-Rezeptordichte und -aktivität zur Folge (Tsai et al., 1995). Chronischer Alkoholkonsum führt außerdem zu einer verminderten Ansprechbarkeit von GABA-A-Rezeptoren (Grobin et al., 1998). Zusammengenommen sind dies physiologische Anpassungsprozesse des autoregulativen Gehirns, um den sedativen Effekten von übermäßigem Alkoholkonsum entgegenzuwirken und die zentralnervöse Homöostase von Inhibition und Exzitation wiederherzustellen- ein neues Gleichgewicht entsteht (Heinz et al., 2012a). Dadurch verträgt der Alkoholabhängige immer mehr Alkohol bzw. erhöht die Alkoholmenge, um die (angenehm beruhigenden) Effekte von Alkohol weiterhin zu spüren- diese Toleranzentwicklung ist ein bedeutsamer Faktor in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit (Edwards, 1990).

2.4.4 Veränderungen im Alkoholentzug

Entfällt im Entzug die Alkoholzufuhr, wird das während des chronischen Konsums neu entstandene Gleichgewicht zwischen glutamaterger Exzitation und GABAerger Inhibition hin zur übermäßigen Exzitation verschoben, charakterisiert durch einen hyperglutamatergen Zustand bei verminderter GABAerger Neurotransmission (Heinz et al., 2012a). Die im Alkoholentzug erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration trifft auf eine nach wie vor erhöhte Anzahl von NMDA-Rezeptoren, die nicht länger durch Alkohol inhibiert werden (Tsai et al., 1995). Dies ging in Tierstudien mit dem zeitgleichen Auftreten körperlicher Entzugserscheinungen wie z.B. Krampfanfällen einher (Gulya et al., 1991), die wiederum durch den, wie Ethanol, non-kompetitiven NMDA-Antagonisten MK-801 gestoppt werden konnten (Rossetti & Carboni, 1995). Außerdem wurde im frühen Entzug mittels ¹H-MRS (Proton-Magnetresonanzspektroskopie) eine erhöhte Glutamatkonzentration in verschiedenen Gehirnregionen bei Ratten und Menschen festgestellt (Hermann et al., 2012; Weber-Fahr et al., 2010) (s. auch Kapitel 2.5.3), welche zusätzlich mit verstärktem Craving

assoziiert war (Bauer et al., 2013).

Mit jedem weiteren Entzug nimmt die extrazelluläre Glutamatkonzentration zu (De Witte, 2004), ebenso wie die Häufigkeit des Auftretens und der Schweregrad von Krampfanfällen, ein Effekt, der als „Kindling Phänomen“ bekannt ist (Becker et al., 1997). Da durch den vorangegangenen chronischen Alkoholkonsum auch im Locus coeruleus eine erhöhte NMDA-Rezeptordichte und -sensitivität vorliegt, bewirkt die nun enthemmte glutamaterge Innervation im Entzug eine starke Katecholaminausschüttung, wodurch eine vegetative Dysregulation, innere Unruhe und Angst verursacht werden können (Tsai et al., 1995). Ist die Abhängigkeit bereits fortgeschritten, genügt die Alkoholkarenz während des Nachtschlafs, um eine morgendliche Entzugssymptomatik hervorzurufen (Heinz et al., 2012a).

Die chronische Alkoholexposition bzw. vor allem wiederkehrende Entzugsphasen führen auch zu einem gesteigerten Verlust von Neuronen und Glia, insbesondere im Bereich des Frontallappens, des Hypothalamus und des Zerebellums (Meyerhoff et al., 2013). Möglicherweise lässt sich das Phänomen der Hirnatrophie bei Alkoholabhängigen zum Teil mit einer gesteigerten glutamatergen Exzitotoxizität in der hyperglutamatergen Phase des Entzugs erklären (Tsai & Coyle, 1998). Nach längerer Alkoholabstinenz reduziert sich die erhöhte NMDA-Rezeptordichte und -aktivität wieder (Gass & Olive, 2008), einhergehend mit der Normalisierung der mittels ^1H -MRS gemessenen Glutamatkonzentration innerhalb weniger Wochen (Meyerhoff et al., 2013).

2.4.5 Das glutamaterge System als Target der Pharmakotherapie

Zusammenfassend ist bisher deutlich geworden, welche weitreichenden Auswirkungen Alkoholkonsum auf die glutamaterge Neurotransmission hat: Nicht nur eine Beeinträchtigung der exzitatorischen Neurotransmission und das Verursachen von Entzugserscheinungen, sondern auch Hirnatrophie durch Exzitotoxizität mit gleichzeitiger Verhinderung einer ausreichenden Neuroregeneration, darüber hinaus Gedächtnisstörungen und eine Verschlechterung von Lernvorgängen (Tsai et al., 1995). Wie bereits erläutert, ist insbesondere der hyperglutamaterge Zustand im Entzug von pathophysiologischer Bedeutung und daher erscheint es vielversprechend, diese

glutamaterge Dysregulation im frühen Entzug mit einer gezielten Pharmakotherapie zu normalisieren, um Entzugssymptome bzw. Craving zu lindern, folglich das Rückfallrisiko zu senken und gleichzeitig eine gewisse neuroprotektive Wirkung zu gewährleisten. Acamprosat (Campral®), ein weit verbreitetes Medikament zur Rückfallprophylaxe bei abstinenten, entgifteten Patienten, hat in den meisten kontrollierten Studien signifikant die Abstinenzdauer gegenüber Placebo verlängert (Kennedy et al., 2010; Maisel et al., 2013). Viele Studien deuten darauf hin, dass die Substanz das glutamaterge System moduliert, möglicherweise an NMDA- oder mGluR5-Rezeptoren, und insbesondere den hyperglutamatergen Zustand im Entzug normalisiert, d.h. das Gleichgewicht zwischen GABA und Glutamat wiederherstellt (Spanagel & Kiefer, 2008). Beispielsweise wurde im Tiermodell der extrazelluläre Glutamatanstieg im Hippocampus im Entzug durch Acamprosat gestoppt (De Witte, 2004) und auch bei Menschen wurde eine signifikante Reduktion der mittels ¹H-MRS (s. Kapitel 2.5.3) gemessenen, erhöhten Glutamatkonzentration im anterioren cingulären Cortex (ACC) durch Acamprosat gezeigt (Umhau et al., 2010). Jedoch ist der genaue Wirkmechanismus nach wie vor umstritten und unklar, neuere präklinische Ergebnisse von Spanagel et al. widerrufen die Wirkung auf das glutamaterge System sogar und machen das in Acamprosat enthaltene Calcium, d.h. eine durch Acamprosat hervorgerufene Erhöhung des Calcium-Spiegels im Plasma, für die Wirkung verantwortlich (Spanagel et al., 2014).

Auch das Antikonvulsivum Topiramaten, das Alkoholabhängigen bereits „off-label“ verabreicht wird, konnte in klinischen Studien Craving, Entzugssymptome und insgesamt den Alkoholkonsum reduzieren. Unter Topiramaten ist eine Inhibition der Glutamatfreisetzung zu beobachten. Im Rahmen eines komplexen pharmakologischen Wirkprofils erklärt man sich seine Wirkung unter anderem mit einem Antagonismus an AMPA- und Kainatrezeptoren (Holmes et al., 2013).

Folgende Substanzen wurden in Tierstudien getestet und zeigten weitere vielversprechende pharmakologische Angriffspunkte innerhalb des glutamatergen Systems auf: Antagonisten an NMDA-Untereinheiten und der Glyzin-B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors, AMPA-/Kainatrezeptorantagonisten, mGluR-5-Antagonisten und Glutamattransporter-Agonisten. Es müssen klinische Studien folgen, um die Relevanz dieser präklinischen Erkenntnisse zu ermitteln (Holmes et al., 2013).

2.5 Magnetresonanzspektroskopie

2.5.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern ohne Verwendung von Röntgenstrahlung. Sie beruht auf den physikalischen Eigenschaften von Atomkernen ungerader Nukleonenzahl und den Effekten, die sich einstellen, wenn diese einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt sind. Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl (Protonen und Neutronen) besitzen einen sogenannten Spin, welcher sich gut durch einen Eigendrehimpuls um die eigene Achse mit atomkernspezifischer Geschwindigkeit modellieren und beschreiben lässt. Dabei wird von jedem Spin ein magnetisches Dipolmoment induziert (Ulmer et al., 2016; Weishaupt et al., 2014). Wasser stellt das häufigste Molekül des menschlichen Körpers dar und der Kern des Wasserstoffatoms (^1H), welcher nur aus einem Proton besteht, wird zur klinischen MRT verwendet (Reiser et al., 2011; Weishaupt et al., 2014). Daher beziehen sich die nachfolgenden Erläuterungen auf das Proton des Wasserstoffkerns (H^+). Im menschlichen Körper liegen die Spins ungeordnet vor, sodass sich deren Dipolmomente gegenseitig kompensieren (Reiser et al., 2011).

Das MRT-Gerät erzeugt mit Hilfe von supraleitenden Magnetspulen ein starkes äußeres Magnetfeld der Feldstärke B_0 (in Tesla (T)), mit in der Humanforschung üblichen Feldstärken von 1,5-3 T. Dieses besteht dauerhaft, auch nach Abschalten des Gerätes, wofür eine die Spulen umgebende Temperatur nahe am absoluten Nullpunkt erforderlich ist. Dies wird durch ein Kühlsystem mit flüssigem Helium realisiert (Reiser et al., 2011).

Wenn sich der Proband zur MRT-Messung in das B_0 -Magnetfeld begibt, zwingt dieses die Spins der Wasserstoffkerne im menschlichen Körper in eine parallele oder antiparallele Ausrichtung entlang der Feldlinien. Da die parallele Ausrichtung energetisch minimal günstiger als die antiparallele Ausrichtung ist und daher vorwiegend eingenommen wird, ist ein Magnetisierungsunterschied (Nettomagnetisierung), bezeichnet als Längsmagnetisierung, messbar (Weishaupt et al., 2014).

In einer um die Längsachse des äußeren Magnetfeldes B_0 kreisenden Bewegung (Präzession) bewegen sich die Atomkerne in einer durch das Magnetfeld bestimmten Frequenz, der Präzessions- oder Larmorfrequenz ω (in Megahertz= MHz), welche

direkt proportional zur Magnetfeldstärke B_0 ist und mit der Larmorgleichung berechnet werden kann (Weishaupt et al., 2014): $\omega = \gamma \cdot B_0$ (γ =gyromagnetisches Verhältnis). Auf diesen physikalischen Begebenheiten basiert die Durchführung einer Messesequenz. Zunächst erfolgt die Ortskodierung für die lokalisierte Anfertigung von Schnittbildern: Dem äußeren Magnetfeld werden durch sogenannte Gradientenspulen Magnetfelder geringer Feldstärke (Gradientenfelder) in drei Raumebenen überlagert (Reiser et al., 2011).

An der Körperoberfläche des Probanden befindet sich eine mobile Hochfrequenzspule, z.B. in Form einer Kopfspule, welche als „Sende- und Empfangsantenne“ dient: Sie „sendet“ bzw. strahlt einen Hochfrequenz (HF)- oder auch radiofrequency (RF)-Impuls aus, worunter eine elektromagnetische Welle zu verstehen ist. Dadurch findet eine Energieübertragung (Resonanz) auf die Protonen statt, allerdings nur in dem durch die Ortskodierung definierten Messvolumen. Diese bewirkt, dass die zuvor bestehende Längsmagnetisierung um einen bestimmten, für alle Protonen identischen Winkel senkrecht zur Richtung von B_0 ausgelenkt wird (Quermagnetisierung). Dadurch präzedieren die Protonen nun in Phase und ihre einzelnen Magnetisierungsvektoren addieren sich zu einem Gesamtvektor. Dieser Vorgang wird Anregung genannt. Wichtige Voraussetzung für das Ermöglichen der Energieübertragung, die sogenannte Resonanzbedingung, ist, dass die Frequenz des HF-Impulses der Larmorfrequenz der Spins in der Messregion entspricht. Die sich mit den Spins bewegend Quermagnetisierung induziert eine Spannung und kann in der Empfangsspule als sogenanntes MR-Signal aufgezeichnet werden. Dieses wird an ein Rechnersystem weitergeleitet und für die Bilderzeugung genutzt (Reiser et al., 2011; Weishaupt et al., 2014).

Nach Beendigung des Impulses kehren die Spins in den Grundzustand zurück (Relaxation) und geben dabei die absorbierte Energie an die Umgebung, das sogenannte Gitter, ab. Die Rückkehr in die Längsmagnetisierung unter genannter Energieabgabe an das Gitter heißt Längsrelaxation und wird durch die Zeitkonstante T_1 beschrieben (=Spin-Gitter-Relaxationszeit). Die ebenfalls stattfindende Dephasierung der Präzession und der Verlust der Quermagnetisierung heißt Querrelaxation, mit der gleichzeitig auch das MR-Signal verschwindet. Sie geschieht ohne Energieabgabe an das Gitter und ist definiert durch die Zeitkonstante T_2 (=Spin-Spin-Relaxationszeit). T_2

ist deutlich kürzer als T1 und es sind voneinander unabhängige Prozesse (Reiser et al., 2011; Weishaupt et al., 2014).

Da der abgegebene magnetische Impuls bei einer Anregung zu klein ist, werden mehrere HF-Signale hintereinander erzeugt (HF-Pulssequenz), welche elektronisch gemittelt werden (Averaging), um das Signal-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio (SNR)) zu erhöhen. Die Zeit zwischen zwei Anregungen heißt Repetitionszeit (repetition time; TR), die Zeit zwischen Anregung und MR-Signalaufnahme ist die Echozeit (echo time; TE) (Reiser et al., 2011).

Die Signalintensität bzw. Helligkeit eines Gewebes im MRT-Bild hängt davon ab, wie viele Spins für die Anregung vorhanden sind (Protonendichte), wie schnell die Spins relaxieren und erneut anzuregen sind (T1-Zeit), sowie von der T2-Zeit, welche bestimmt, wie rasch das MR-Signal nach einer Anregung abklingt. Protonendichte, T1- und T2-Zeit sind also spezifische Gewebeparameter, welche Gewebe voneinander unterscheidbar machen. Eine sogenannte T1- oder T2-Gewichtung bedeutet, dass die T1- bzw. T2-Zeit den dominierenden Einfluss auf den Gewebekontrast im MRT-Bild haben (Weishaupt et al., 2014).

TR und TE sind die beiden modulierenden Faktoren, mit denen man die Gewichtung einstellen kann. Werden die TE und die TR kurz gewählt (<30 ms bzw. <600 ms), erhält man ein „T1-gewichtetes“ Bild. Die TR bestimmt, wie viel Zeit die Spins haben, um sich von der vorherigen Anregung zu erholen. Gewebe mit kurzer T1-Zeit (z.B. Fett) erholt sich schnell, sodass für die nächste Anregung mehr Spins verfügbar sind, wodurch diese Gewebe ein stärkeres Signal erzeugen und im Bild heller (hyperintens) erscheinen als Gewebe mit langer T1 (z.B. Wasser). Eine T2-Gewichtung erhält man mit einer länger gewählten TE und TR (>60 ms bzw. >1500 ms). Gewebe mit langer T2 (z.B. Liquor und Wasser), welches noch nicht vollständig T2-relaxiert ist und daher noch eine stärkere Signalintensität hervorruft, stellt sich hell (hyperintens) dar. Gewebe mit kurzer T2 (z.B. Bindegewebe) erzeugt zu diesem Zeitpunkt hingegen nur noch ein schwaches MR-Signal und erscheinen im Bild demnach dunkel (hypointens) (Reiser et al., 2011; Weishaupt et al., 2014).

Aufgrund der Stärke des statischen äußeren Magnetfeldes besteht in der Umgebung des MRT-Gerätes ein hohes Magnetisierungspotential, sodass alle metallischen, magnetisierbaren Gegenstände vor dem Betreten des MRT-Raumes abgelegt werden müssen. Außerdem bestehen allgemeine MRT-Kontraindikationen für Menschen mit

beispielsweise Metallimplantaten oder Herzschrittmachern, da es zur Dislokation bzw. Funktionsstörung kommen kann (s. Ausschlusskriterien in Kapitel 3.1) (Reiser et al., 2011).

2.5.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRS) ermöglicht eine nichtinvasive Untersuchung der biochemischen Zusammensetzung eines Gewebes *in vivo*, wobei Untersuchungen des Gehirnstoffwechsels im Mittelpunkt der klinischen Anwendung stehen (Backens, 2010). Seit den frühen 1990er-Jahren werden MRS-Studien bei Tieren und Menschen durchgeführt, um den Einfluss von chronischem Alkoholkonsum auf den Gehirnstoffwechsel zu erforschen (Meyerhoff et al., 2013). Die MRS beruht auf demselben physikalischen Prinzip wie die MRT, d.h. auf den Signalen, die Kernspins in einem Magnetfeld abgeben, wenn sie durch HF-Impulse angeregt werden. Daraus resultiert der große Vorteil, dass man MRS-Messungen mit einem gewöhnlichen MR-Tomographen in einer Sitzung mit morphologischen MRT-Aufnahmen vollziehen kann, sofern eine MRS-Software installiert ist (Backens, 2010).

Das Ergebnis der MRS ist jedoch kein Bild wie bei der MRT, sondern ein Intensitätsspektrum von Frequenzsignalen, welches Metabolitkonzentrationen in einem ausgewählten Gewebevolumen widerspiegelt (s. Abbildung 2). Unterschiedliche Metaboliten (s.u.) können gleichzeitig quantifiziert werden, obwohl deren Konzentration im Gewebe ca. 10 000 mal geringer ist als die Wasserkonzentration (Backens, 2010). Das deutlich stärkere Wassersignal, auf dessen Messung wie oben beschrieben MRT-Bilder beruhen, wird bei der MRS unterdrückt, damit die Messung der vergleichsweise schwachen Metabolitensignale möglich wird. Mit der MRS lassen sich neurophysiologische Folgen eines krankhaften Zustandes ermitteln, welche den eventuellen morphologischen Veränderungen vorausgehen (Meyerhoff, 2014).

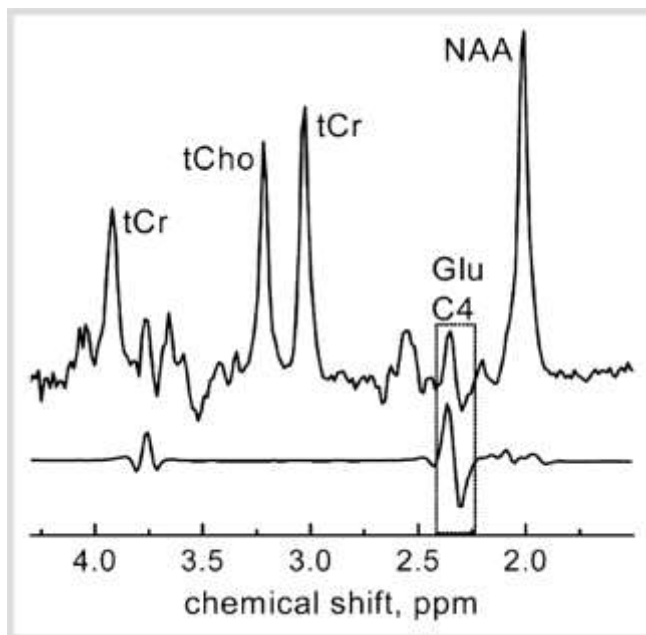
Die spezifische Resonanzfrequenz eines Atomkerns wird von seiner unmittelbaren chemischen Umgebung beeinflusst, indem diese den Atomkern mit ihrer Elektronenwolke „abschirmt“ und dadurch das äußere Magnetfeld lokal abschwächt. Somit wird je nach umgebender chemischer Molekülstruktur und dadurch

unterschiedlich starker Abschwächung jeder Atomkern von individuell leicht unterschiedlichen Magnetfeldern in seiner Resonanzfrequenz beeinflusst, da die Larmorfrequenz linear von der Magnetfeldstärke abhängt. Dadurch weisen an sich identische Kernspins in verschiedenen Molekülbindungen geringgradige Frequenzunterschiede auf. Dieser als chemische Verschiebung (chemical shift) bezeichnete Prozess wird bei der MRS genutzt, um die verschiedenen chemischen Komponenten in einem Spektrum zu identifizieren. Dabei nimmt die Frequenzverschiebung linear mit B_0 zu, sodass bei höheren Feldstärken eine bessere Spektrenaufklärung gelingt. Meist werden chemical shifts als relative Werte zu einer Standardreferenz in der Einheit parts per million (ppm) angegeben, welche unabhängig von B_0 ist (Backens, 2010; Ulmer et al., 2016).

Grundsätzlich sind verschiedene Isotope (z.B. Wasserstoff (^1H), Phosphor (^{31}P), Fluor (^{19}F)) für die MRS nutzbar. Jedoch ist die Proton-MRS (^1H -MRS) die in der klinischen Anwendung verbreitete Methode, da ^1H im Vergleich zu den anderen Isotopen in allen biologisch relevanten Metaboliten enthalten ist, die größte Sensitivität besitzt und daher ein größeres Signal und eine bessere räumliche Auflösung des Spektrums ermöglicht (Backens, 2010; Ulmer et al., 2016).

Die Einzelvoxelspektroskopie (single-voxel spectroscopy (SVS)) beschreibt die Untersuchung von einem bis zu vier volumes of interest (VOI) mit einem quaderförmigen Voxel von durchschnittlich $4\text{-}16\text{ cm}^3$ (Meyerhoff et al., 2013). Sie eignet sich bei Fragestellungen hinsichtlich lokalisierter Pathologien. Bestehen hingegen multiple Läsionen oder soll die räumliche Verteilung von Metaboliten untersucht werden, so ist eine Multivoxelspektroskopie (MR spectroscopic imaging (MRSI) oder auch chemical shift imaging (CSI)) durchzuführen. Der Vorteil der SVS gegenüber der MRSI ist ein relativ hohes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) (Backens, 2010; Meyerhoff, 2014). Wie auch bei der MRT, muss eine HF-Pulssequenz durchgeführt werden, denn nur die vielen Messwiederholungen sichern ein ausreichendes SNR (Backens, 2010). Für die SVS existieren dafür zwei etablierte Sequenztechniken, die sogenannte PRESS (point resolved spectroscopy)- und die STEAM (stimulated echo acquisition mode)-Sequenz, wobei sich erstere durch ein besseres SNR auszeichnet (Backens, 2010) und auch für diese Arbeit verwendet wurde.

MR-Signale sind exponentiell abnehmende Hochfrequenzschwingungen, auch free induction decay (FID) genannt, welche als Funktion der Zeit (MR-Zeit-Signal) gemessen werden. Am erhaltenen MR-Signal sind einige Nachbearbeitungen notwendig, welche mit Hilfe der MRS-Software nahezu automatisiert ablaufen. Mittels sogenannter Fourier-Transformation, die ebenfalls durch die Software realisiert wird, gelingt die Umwandlung des Zeitsignals in ein Frequenzspektrum. Dieses stellt die im Diagramm gegen die Metabolit-Frequenzverschiebungen (in ppm) aufgetragene Intensität der MR-Signale dar. Die Metaboliten sind darin anhand charakteristischer Linien (Resonanzen oder peaks) bei spezifischen Frequenzverschiebungen identifizierbar. Durch Integration werden die Flächen unter den Signalkurven von den jeweiligen peaks als Maß für die Konzentration bestimmt (Backens, 2010; Ulmer et al., 2016). Abbildung 2 zeigt exemplarisch ein ^1H -MRS-Spektrum mit Kennzeichnung der Metaboliten, gemessen bei einer Feldstärke von 3 T.



Gekennzeichnet sind die peaks der Metaboliten:
tCr=(t-Gesamt-) creatinhaltige Verbindungen,
tCho=(Gesamt-) cholinhaltige Verbindungen,
Glu=Glutamat, NAA=N-Acetylaspartat;
ppm=parts per million; C4=C4-Resonanz

Abb.2 ^1H -MRS-Spektrum des menschlichen ACC, gemessen bei 3 T (Gallinat et al., 2007)

Man kann die Konzentrationen im Verhältnis zur Konzentration eines anderen Metaboliten angeben, was technisch unkompliziert und in der klinischen Anwendung oft ausreichend ist (Ulmer et al., 2016). Allerdings sollten Referenzkonzentrationen stabil und von der Krankheit unverändert sein. Die beispielsweise oft verwendete NAA/Cr-Ratio, mit Creatin (Cr) als Referenzwert, erfüllt diese Voraussetzung manchmal nicht

und kann folglich zu Fehlinterpretationen führen, da Cr-Konzentrationen unter pathologischen Bedingungen ebenso variieren können (Jansen et al., 2006; Meyerhoff, 2014).

Das technisch und zeitlich aufwendigere Verfahren ist die Messung absoluter Metabolitenkonzentrationen (in mmol/l), da man sorgfältige Kalibrierungen der Konzentrationen vornehmen muss. Beispielsweise muss man eine Gewebesegmentierung des VOI durchführen und nachfolgend die Metabolitkonzentration um den Voxelanteil der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) korrigieren, da die Metabolitkonzentration im CSF sehr gering ist (Jansen et al., 2006). Dieses Verfahren, welches auch in dieser Arbeit angewandt wurde, ist allerdings bei sorgfältiger und korrekter Durchführung auch das genauere und weniger störanfällige. Es ermöglicht insbesondere die Berücksichtigung individueller Unterschiede der Relaxationszeiten von Metaboliten (Meyerhoff, 2014).

Folgende Wasserstoff (^1H)-haltige Metaboliten sind in der Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit von Bedeutung und werden daher typischerweise gemessen: N-Acetylaspartat (NAA), cholinhaltige Verbindungen (Cho), creatinhaltige Verbindungen (Cr), Myo-Inositol (ml), Glutamin (Gln), Glutamat (Glu) und GABA (Meyerhoff, 2014). Für die Messung der Konzentrationen von Glutamin (Gln), Glutamat (Glu) und GABA sind höhere Feldstärken ab 2 T erforderlich, alle anderen Metaboliten sind bereits ab 1,5 T messbar (Meyerhoff et al., 2013).

NAA ist homogen verteilt und in hohen Konzentrationen (ca. 10 mmol/L) als Strukturbestandteil von Neuronen zu finden, erbringt im gesunden Gehirn das stärkste Signal (bei 2,02 ppm) und soll als Biomarker für intakte Neuronen dienen. Verringerte Konzentrationen sprechen u.a. für neurodegenerative Prozesse. Choline sind Membranbestandteile und die messbare Cho-Konzentration bei 3,22 ppm, zusammengesetzt aus Phosphocholin und Glycerophosphocholin, variiert regional zwischen 1,5-2,5 mmol/L und spiegelt u.a. das Ausmaß zellproliferativer Vorgänge wider. Das Cr-Signal bei 3,03 und 3,94 ppm (ca. 9 mmol/L) subsumiert Creatin und Phosphocreatin und ist ein Marker für den Energiestoffwechsel im Gehirn (Backens, 2010; Meyerhoff, 2014; Ulmer et al., 2016). Sowohl NAA-, Cho-, als auch Cr-Konzentrationen waren in ^1H -MRS-Studien bei Alkoholabhängigen relativ zur Kontrollgruppe vermindert, was für eine Beeinträchtigung des Gehirnetabolismus, einschließlich möglicher Neurodegeneration und kompromittierter Neuroregeneration

bei Alkoholabhängigkeit spricht. Außerdem wurde ein Zusammenhang mit schlechterer neurokognitiver und motorischer Funktion berichtet (Meyerhoff, 2014).

Der Metabolit ml, Marker für Gliazellen, soll bei abnormal erhöhten Konzentrationen Hinweis für Astrozytenproliferation, neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse sein (Backens, 2010; Meyerhoff et al., 2013). Die Messung von GABA, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter, dessen Neurotransmission in vielen psychiatrischen und neurologischen Pathologien verändert ist, ist aufgrund der geringen metabolisch aktiven Konzentration von 1,2 mmol/L und schwachem MRS-Signal nach wie vor eine technische Herausforderung und erfordert spezielle MRS-Techniken (Meyerhoff, 2014).

2.5.3 Detektion von Glutamat mittels ^1H -MRS und ein Überblick über bisherige Studien

Das mit ^1H -MRS detektierbare Glu-Signal stammt hauptsächlich aus intrazellulären Reservoirs und soll die Glu-Neurotransmitteraktivität reflektieren. Obwohl Glutamat im Gehirn mit ca. 11 mmol/L in viel höheren Konzentrationen vorhanden ist als beispielsweise NAA, ist die Detektionssensitivität für das Glu-Signal deutlich geringer. Grund dafür sind signalauslöschende Resonanzüberlappungen bei einer komplizierten Multiplettstruktur, u.a. mit Glutamin, außerdem eine große Frequenzspanweite, welche zusammen die Integralrechnung erschweren (Jansen et al., 2006; Meyerhoff, 2014). Daher wurde lange nur das sogenannte Glx-Signal (Summe von Gln und Glu) gemessen, welches allerdings zu ungenau ist, um aussagekräftige Schlüsse daraus zu ziehen. Jedoch ist die von Gln separate Glu-Detektion durch die wachsende Verfügbarkeit von Geräten mit Feldstärken von 3 T und unter Anwendung kurzer Echozeiten (<30 ms) (Schubert et al., 2004), der PRESS-Sequenztechnik und sogenannten spectral fitting-Methoden möglich und zuverlässig geworden (Meyerhoff et al., 2013).

Es gibt bisher wenige ^1H -MRS-Studien an Menschen, welche Glutamat untersucht haben. Bei der überwiegenden Anzahl wurde die Glutamatkonzentration bei entgifteten Alkoholabhängigen mit variabler Abstinenzdauer von wenigen Tagen bis Wochen gemessen (Meyerhoff, 2014). In der Diskussion (Kapitel 5.1.1) wird detailliert auf alle bisherigen Studienergebnisse eingegangen, hier soll nur anhand von Beispielen ein Einstieg geschaffen werden.

Zwei Studien ergaben bei Alkoholabhängigen gegenüber Gesunden eine erhöhte Glu-Konzentration im anterioren cingulären Cortex (ACC) am 1. Abstinenztag, die sich innerhalb von 14 Tagen normalisierte (Frischknecht et al., 2010; Hermann et al., 2012). Mon und Kollegen berichteten hingegen von einer signifikant niedrigeren Glu-Konzentration im ACC an Tag 9, welche sich in den folgenden Wochen wieder an das Niveau der Kontrollen angleich. Sie postulierten, dass sich die Erniedrigung im Sinne eines dynamischen Prozesses nach einer initialen Erhöhung von Glutamat vollziehen könnte, um sich im zeitlichen Verlauf wieder an das Normalniveau anzugleichen (Mon et al., 2012). Gemeinsam ist diesen und weiteren bisherigen Studien, dass bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden dynamische Veränderungen der Glu-Konzentration in der frühen Abstinenz zu beobachten waren, welche sich, passend zur teilweisen Erholung der neurokognitiven Funktionen und Hirnatrophie, innerhalb weniger Wochen normalisierte (Meyerhoff, 2014).

Die genannten Studien waren reine Observationsstudien. Umhau et al. veröffentlichten die erste ¹H-MRS-Studie, bei der es sich um eine Interventionsstudie handelte, um den pharmakologischen Effekt von Acamprosat auf die Glu-Konzentration zu untersuchen. Glu reduzierte sich unter Acamprosat signifikant innerhalb der gemessenen Abstinenztage (Umhau et al., 2010).

2.5.4 Der anteriore cinguläre Cortex als Zielregion

In ¹H-MRS-Studien über Alkoholabhängigkeit werden Transmitterkonzentrationen meist in frontalen Hirnregionen gemessen, u.a. da diese besonders vulnerabel für alkoholbedingte Schäden sind (Meyerhoff et al., 2013). In dieser Arbeit war das volume of interest (VOI) der anteriore cinguläre Cortex (ACC).

Der Präfrontalcortex (PFC) wird grob in drei Hauptregionen gegliedert, welche jeweils afferent und efferent eng miteinander verknüpft sind: den medialen Frontalcortex (MFC), lateralen Präfrontalcortex (IPFC) und orbitofrontalen Cortex (OFC). Der MFC besteht aus dem ACC und dem medialen Präfrontalcortex (mPFC). Der ACC erhält (wie auch andere PFC-Regionen) wichtige Afferenzen von der Amygdala und ist außerdem eine Zielregion dopaminerger Projektionen des mesokortikolimbischen

Belohnungsnetzwerks. Daher gilt der ACC als Übergangsregion zwischen frontalem und limbischem Cortex (Perry et al., 2011; Ridderinkhof et al., 2004).

Der PFC ist für die Initiation und Regulation von (zielgerichtetem) Verhalten im Sinne eines „Top-down-Regulators“ bedeutsam und vermittelt diese Aufgabe u.a. durch seine glutamatergen Efferenzen zu dem Schaltkreis zwischen Nucleus accumbens und thalamokortikalen Bahnen (Perry et al., 2011; Volkow & Baler, 2014).

Der ACC nimmt eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Aktivität des limbischen Systems ein, indem wichtige inhibitorische Efferenzen zur Amygdala und weiteren Teilen des limbischen Systems führen (Heinz et al., 2011). Er ist insbesondere für die emotionale und motivationale Regulation bedeutsam: Emotional bzw. motivational relevante oder mit Belohnung verbundene Ereignisse, Stimuli, die diese vorhersagen, daraus resultierendes Verhalten und dessen Intensität werden vom ACC, sowie vom OFC bewertet und kontrolliert (Kalivas & Volkow, 2005). Dem ACC werden somit wichtige Funktionen in der Aufmerksamkeitssteuerung, Emotions- und Verhaltenskontrolle (response inhibition bzw. inhibitory control) und beteiligten schnellen Entscheidungsprozessen zugeschrieben. Allerdings sind diese nicht spezifisch für den ACC, denn auch die anderen Subregionen des PFC (mPFC, IPFC und OFC) sind an genannten Funktionen beteiligt (Goldstein & Volkow, 2002; Perry et al., 2011).

Im Suchtgeschehen ist der PFC durch die glutamatergen Projektionen zum Nucleus accumbens als gemeinsame Endstrecke entscheidend an der Vermittlung von Craving und zielgerichtetem Verhalten hin zum Drogenkonsum beteiligt (Kalivas & Volkow, 2005). Man vermutet, dass eine Dysregulation des ACC und OFC vorliegt, welche dazu führt, dass drogenassoziierte Reize gegenüber gewöhnlichen belohnungsanzeigenden Reizen (z.B. Sex, Nahrung) besonders hervorgehoben werden und das nachfolgende Verhalten darauf fokussiert wird. Die relative Hyperaktivität im ACC und OFC in Antwort auf drogenassoziierte Reize scheint die kognitive Kontrolle und Verhaltensinhibition herabzusetzen und dadurch zwanghaften Drogenkonsum hervorzurufen. Die dysfunktionale Aktivierung u.a. des ACC scheint also mit einem Verlust der willentlichen Verhaltenssteuerung (d.h. der präfrontalen Top-down-Regulation) und einem zwanghaften, automatisch gesteuerten Verhalten als Antwort auf drogenassoziierte Reize einherzugehen (Goldstein & Volkow, 2002; Kalivas & Volkow, 2005). In der

Abstinenz wurde bei Drogen- bzw. Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Aktivierung präfrontaler Hirnregionen, insbesondere des ACC, beobachtet (Goldstein & Volkow, 2011). Darüber hinaus wurde die reduzierte Aktivität des ACC (und anderen PFC-Regionen) in Verbindung mit einer verminderten Selbstkontrolle beobachtet (Goldstein & Volkow, 2011; Perry et al., 2011; Tang et al., 2015). Dem benachbarten mPFC und OFC wird eine Rolle in der Vermittlung von Impulsivität, d.h. impulsiver Verhaltensweisen wie impulsive choice und impulsive action, zugeschrieben. Allerdings ist die genaue Art und Weise der Beteiligung des ACC an der Generierung impulsiven Verhaltens bisher unklar (Perry et al., 2011).

Zusammengenommen erscheint es daher sinnvoll, das VOI im ACC zu positionieren, um die Glu-Konzentration und die Impulsivität, sowie andere Fragestellungen dieser Arbeit (s. Kapitel 2.8) zu untersuchen.

2.6 Geschlechtsunterschiede bezüglich der Alkoholabhängigkeit

Lange galt Alkoholismus als typische Krankheit des Mannes, einhergehend mit einer Vernachlässigung von Frauen in der Alkoholismusforschung. Erschwerend kommt hinzu, dass exzessiver Alkoholkonsum bei Frauen in Konflikt mit dem traditionellen Frauenbild steht und mit größeren sozialen Sanktionen verbunden ist als bei Männern. Es sind zwar nach wie vor mehr Männer von alkoholbezogenen Störungen betroffen, jedoch wird der Anteil alkoholabhängiger Frauen größer, was durch die Entwicklung des Geschlechterverhältnisses der Alkoholabhängigen in Deutschland von anfangs 4:1 zu einem aktuellen Geschlechterverhältnis von 2,4:1 verdeutlicht wird (s. Prävalenz in Kapitel 2.2) (Franke, 2005).

Wie wichtig außerdem der vermehrte Einbezug von Frauen in Studien ist, wird offensichtlich, wenn man sich bisherige Studien vor Augen führt, die sich der Untersuchung von Geschlechtsunterschieden der Alkoholabhängigkeit widmeten: Frauen trinken pro Kopf im Vergleich zu Männern weniger (World Health Organization, 2014) und werden erst in höherem Alter zu Problemtrinkern, jedoch entwickelt sich die Abhängigkeit bei Frauen mit all ihren physischen, kognitiven und sozialen Problemen wahrscheinlich schneller- ein Phänomen bekannt als „Teleskopeffekt“ (Mann et al.,

2005). Allerdings konnte eine neuere Studie von Lewis und Nixon dieses Phänomen nicht bestätigen, es wurde lediglich ein Teleskopeffekt hinsichtlich einer früheren Inanspruchnahme der Therapie durch Frauen berichtet (Lewis & Nixon, 2014). Bei geringerem Alkoholkonsum haben Frauen ein höheres Risiko für die Entwicklung von alkoholassoziierten Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose, Kardiomyopathie und Polyneuropathie (Erol & Karpyak, 2015). Außerdem weisen sie bei vergleichbarem Konsum eine höhere Vulnerabilität für die neurotoxischen Alkoholeffekte auf. So wurden ähnliche Ausmaße der alkoholassoziierten Hirnatrophie bei kürzerer Abhängigkeitsdauer festgestellt (Mann et al., 2005). Passend dazu wiesen nur alkoholabhängige Frauen, bei vergleichbarer Konsummenge und -dauer wie die alkoholabhängigen Männer, eine signifikant geringere NAA-Konzentration in der grauen Substanz des ACC im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, was, wie in Kapitel 2.5.2 beschrieben, für neuronale Degeneration bzw. Dysfunktion in dieser Region spricht (Schweinsburg et al., 2003).

Die erhöhte Vulnerabilität könnte dadurch bedingt sein, dass Frauen bei vergleichbarer Konsummenge höhere Blutalkoholkonzentrationen erreichen (Frezza et al., 1990). Ein Erklärungsansatz dafür ist ein geringerer Gesamt-Körperwasseranteil bei Frauen, wodurch ein geringeres Verteilungsvolumen für Ethanol vorhanden ist (Ely et al., 1999). Frezza (1990) und andere Autoren postulierten, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern der First-Pass-Effekt während der Resorption im Magen-Darm-Trakt kleiner ist und machten dafür eine bei Frauen geringere Aktivität des alkoholabbauenden Enzyms Alkoholdehydrogenase in Magen- und Darmschleimhaut mit konsekutiv höherer Alkoholabsorption verantwortlich (Frezza et al., 1990). Andere Studien lieferten hierzu jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Somit ist die Frage, ob es geschlechtsspezifische Funktionsunterschiede der alkoholabbauenden Enzyme gibt, noch offen (Erol & Karpyak, 2015).

Bei weiblichen Ratten wurde im Vergleich zu männlichen Ratten eine schnellere Erholung von den Entzugserscheinungen, gemessen an der Anfälligkeit für Krampfanfälle, beobachtet und die Autoren fanden Anhaltspunkte für einen ursächlichen Zusammenhang mit einer geschlechtsspezifischen, differentiellen Neuroadaptation des GABA- und Glutamatsystems im Alkoholentzug (Alele & Devaud, 2005). Passend dazu zeigen alkoholabhängige Frauen im Entzug eine schwächere Symptomausprägung als Männer (Deshmukh et al., 2003).

Darüber hinaus besteht ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Komorbiditäten. So leiden alkoholabhängige Frauen häufiger unter begleitenden Angst- und affektiven Störungen, alkoholabhängige Männer weisen hingegen häufiger eine antisoziale Persönlichkeitsstörung auf (Franke, 2005).

2.7 Impulsivität

Es gibt keine einheitliche Definition des komplexen Persönlichkeitsmerkmals Impulsivität. Am ehesten kann man es als ein heterogenes, aus verschiedenen Komponenten zusammengesetztes Verhaltensmuster beschreiben. Es beinhaltet die Tendenz zu schnellen Handlungen ohne Voraussicht oder Erwägung der möglichen Konsequenzen, einhergehend mit spontanen bzw. unüberlegten Entscheidungen (Pattij & Vanderschuren, 2008). Daraus resultiert die von Autoren oft vorgenommene Unterteilung der Impulsivität in zwei Hauptkomponenten: impulsive choice und impulsive action (Weafer & de Wit, 2014).

Moeller und Kollegen schlagen in ihrem Review eine Definition der Impulsivität vor (Moeller et al., 2001):

„Impulsivity is defined here as predisposition toward rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli without regard to the negative consequences of these reactions to the impulsive individual or to others.“

Barratt begründete ein aus drei Hauptkomponenten bestehendes Modell der Impulsivität, das die Basis für die von seiner Arbeitsgruppe veröffentlichte Selbstbeurteilungsskala Barratt Impulsiveness Scale darstellt. Diese sind aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität, motorische Impulsivität und nicht-planende Impulsivität (für Details s. Kapitel 3.5) (Patton et al., 1995). Neben diesem in der Forschung weit verbreiteten Selbstbeurteilungsinstrument (für eine Übersicht s. Stanford et al., 2009), sind das von Zuckerman beschriebene Konstrukt Sensation seeking mit gleichnamiger Beurteilungsskala (Zuckerman et al., 1978) und Cloninger's Konzept Novelty seeking (Cloninger, 1987) zu erwähnen, welche beide die Domäne Impulsivität beinhalten, sowie die Impulsiveness scale von Hans Eysenck (Eysenck & Eysenck, 1991) (für eine Übersicht s. Dawe & Loxton, 2004).

Im Verhaltenslabor kann Impulsivität bzw. impulsive choice beispielsweise mit dem sogenannten delay discounting task untersucht werden, wobei impulsive Entscheidungen hier dadurch charakterisiert sind, dass die sofortige, kleinere Belohnung gegenüber einer erst später zu erwartenden, jedoch wertvolleren Belohnung vorgezogen wird (Pattij & Vanderschuren, 2008). Zur experimentellen Untersuchung impulsiver Handlungen (impulsive action) werden üblicherweise der stop signal und der Go/No-go task verwendet (Weafer & de Wit, 2014).

Während „Sensation seeking“ bei Männern signifikant ausgeprägter zu sein scheint als bei Frauen (Cross et al., 2011; Shulman et al., 2015), ist die Studienlage zu Geschlechtsunterschieden bei der Impulsivität nicht eindeutig (Kuhn, 2015). Bei Frauen wurden beispielsweise höhere Raten in delay discounting tasks im Vergleich zu Männern beobachtet, d.h. sie trafen im hypothetischen Setting Entscheidungen impulsiver als Männer (Kuhn, 2015; Perry et al., 2011; Weafer & de Wit, 2014). Handelte es sich allerdings um reelle Belohnungen, z.B. Geld, zeigten Männer ausgeprägtere Impulsivität bezüglich impulsive choice (Weafer & de Wit, 2014). Hinsichtlich impulsiver Handlungen (impulsive action) variieren die Studienergebnisse stark und sind abhängig von der angewandten Untersuchungsmethode (Perry et al., 2011; Weafer & de Wit, 2014).

2.7.1 Impulsivität und Abhängigkeitserkrankungen

Von der Norm abweichende, erhöhte Impulsivität findet man, im Sinne einer Disinhibition bzw. Störung der Verhaltenskontrolle, in den Kriterien einer Vielzahl psychiatrischer Krankheitsbilder, wie beispielsweise der emotionalen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ, der antisozialen Persönlichkeitsstörung oder von Abhängigkeitserkrankungen (American Psychiatric Association, 1994; Dawe & Loxton, 2004). Human- und Tierstudien belegen den Zusammenhang von erhöhter Impulsivität und substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankungen (Allen et al., 1998; Patton et al., 1995) bzw. speziell Alkoholabhängigkeit, u.a. gemessen an höheren Raten in „delay discounting tasks“ bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden (Lejuez et al., 2010; Mitchell et al., 2005).

Ausgehend von Analysen an einer großen Stichprobe schwedischer Adoptivöhne, klassifizierte Cloninger zwei Typen von Alkoholabhängigen hinsichtlich der Ätiologie.

Typ 1 sei durch einen späteren Konsumbeginn, einen eher milden Verlauf, hohe reward dependence, hohe harm avoidance und niedriges sensation seeking gekennzeichnet. Für Typ 2-Alkoholabhängige seien hingegen ein früher Beginn (vor dem 25. Lebensjahr), eine hohe Erblichkeit, ein eher schwerer Verlauf, außerdem niedrige reward dependence, niedrige harm avoidance und hohes sensation seeking charakteristisch. Letztere beiden Eigenschaften seien mit antisozialen Verhaltensweisen, d.h. einer höheren Impulsivität der Typ 2-Alkoholabhängigen assoziiert, außerdem sei dieser Typ vorrangig bei Männern zu beobachten (Cloninger et al., 1981). Allerdings wird diese Typisierung in ihrer ätiologischen Aussagekraft kritisch gesehen, da die antisoziale Persönlichkeitsstörung speziell bei Typ 2-Alkoholabhängigen eine häufige Begleitdiagnose darstellt und zudem mehr das männliche Geschlecht betrifft (Franke, 2005). Die bei der Typ 2-Alkoholabhängigkeit beobachtete Impulsivität könnte demnach auch eine Folge der (chronologisch oft früher eintretenden) Persönlichkeitsstörung sein (Bahlmann et al., 2002; Schuckit & Irwin, 1989).

Die Frage, ob verstärkte Impulsivität Ursache oder Folge der Substanzabhängigkeit ist, oder ob es sich um ein bidirektionales Bedingungsgefüge handelt, konnte bislang nicht beantwortet werden. Es liegen Hinweise für beide Argumentationsstränge vor. In Ratten- und Primatenstudien wurde zum einen ein impulsiveres Verhalten bei extensivem Suchtmittelkonsum beobachtet, zum anderen beeinflusste Impulsivität wiederum das spätere Risiko der Entwicklung von Substanzmissbrauch (Kuhn, 2015). Auch klinische Studien implizieren eine prädisponierende Rolle der Impulsivität, welche, im Sinne einer (bereits bestehenden) verminderten Selbstkontrolle, mit einem früheren Beginn des Alkoholkonsums und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit assoziiert zu sein scheint. Besonders im Kontext akuter Stresssituationen könne Impulsivität den Beginn, Verlauf und Rückfall der Alkoholabhängigkeit beeinflussen (Dick et al., 2010; Lejuez et al., 2010; Rich & Martin, 2014).

Andererseits sprechen Ergebnisse von Bildgebungsstudien dafür, dass die substanz- bzw. alkoholassoziierte Schädigung präfrontaler Hirnregionen handlungsplanende, exekutive Kontrollfunktionen reduzieren und damit einhergehend zu einer Schwächung der Selbstkontrolle führen könnte. Es wird postuliert, dass chronischer Alkoholkonsum

dadurch zur Manifestation impulsiver Verhaltensweisen beitragen könnte (Dick et al., 2010; Goldstein & Volkow, 2002).

Im Zusammenhang mit Substanzabhängigkeiten scheinen Frauen unabhängig vom angewandten Task impulsiver bezüglich impulsive action zu sein als Männer (Weafer & de Wit, 2014).

2.7.2 Impulsivität und Glutamat

Neben eines bereits länger diskutierten Einflusses des dopaminergen und serotonergen Systems auf die Entwicklung von Impulsivität, ergaben Tierstudien neue Hinweise darauf, dass eine gestörte glutamaterge Transmission in präfrontalen Regionen zu impulsiven Verhaltensweisen führen könnte, wobei die Rolle des mPFC betont wird (Pattij & Vanderschuren, 2008). Beispielsweise führte eine pharmakologische Hemmung der glutamatergen Neurotransmission bei Ratten zu einer Steigerung impulsiver Verhaltensweisen. Wenige Hinweise liegen bislang zu anderen PFC-Regionen, wie dem OFC und ACC, hinsichtlich der Vermittlung impulsiver Verhaltensweisen vor (Perry et al., 2011). Jedoch gibt es zwei ¹H-MRS-Studien, die erstmals eine positive Korrelation von erhöhter Glu-Konzentration im ACC mit dem selbstbeurteilten Ausmaß der Impulsivität zeigten, sowohl bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung, zu deren Diagnosekriterien Impulsivität zählt, als auch bei Gesunden (Ende et al., 2016; Hoerst et al., 2010).

2.8 Fragestellung und Hypothesen

In der frühen Abstinenz wird eine Hyperaktivität der glutamatergen Neurotransmission, ihrerseits bedingt durch neuroadaptive Prozesse bei chronischem Alkoholkonsum, u.a. für Neurotoxizität und das Entstehen von Entzugssymptomatik verantwortlich gemacht (Tsai et al., 1995). Ergebnisse aus Studien an Ratten unterstreichen eine Erhöhung der Glutamatkonzentration im Alkoholentzug (Rossetti & Carboni, 1995; Weber-Fahr et al., 2010). Ebenso ergaben ¹H-MRS-Studien bei früh abstinenten Alkoholabhängigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Glutamatkonzentration im ACC (Frischknecht et al., 2010; Hermann et al., 2012) und Nucleus accumbens, welche zudem mit der Cravingintensität korrelierte (Bauer et al., 2013). Auch das

Glutamatsystem beeinflussende Medikamente (z.B. Topiramat) liefern, indem sie eine Verbesserung der Entzugssymptomatik bewirken, indirekt starke Hinweise für die Relevanz des hyperglutamatergen Zustandes in der Entzugsphase beim Menschen (s. Kapitel 2.4.5). Jedoch wurden in anderen Arbeiten auch keine signifikanten Unterschiede oder sogar verminderte Glutamatkonzentrationen im ACC im Vergleich zu Kontrollen berichtet (Bauer et al., 2013; Mon et al., 2012). Es soll daher, basierend auf den begründeter erscheinenden Anhaltspunkten für eine Erhöhung der Glutamatkonzentration aus Tier- und Humanstudien, folgende Hypothese geprüft werden:

Hypothese 1

Abstinente Alkoholabhängige weisen eine erhöhte Glutamatkonzentration im ACC im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf.

Alkoholabhängige Frauen sind in Studien stets deutlich unterrepräsentiert im Vergleich zu alkoholabhängigen Männern, obwohl deutliche Geschlechtsunterschiede in der Manifestation der Alkoholabhängigkeit bestehen (s. Kapitel 2.6) und es, um diese besser zu verstehen, dringend der weiteren Erforschung pathophysiologischer Hintergründe bedarf. Frauen weisen beispielsweise eine erhöhte Vulnerabilität für neurotoxische Alkoholeffekte auf (Mann et al., 2005), andererseits auch eine milder ausgeprägte Entzugssymptomatik im Vergleich zu Männern (Deshmukh et al., 2003). Weibliche Ratten zeigten eine schnellere Erholung von Entzugssymptomen (Alele & Devaud, 2005). Bei all diesen Phänomenen wird eine beitragende Rolle des glutamatergen Systems vermutet (s. Kapitel 2.4.4). In dieser Arbeit soll daher explorativ untersucht werden, inwiefern Geschlechtsunterschiede in der Glutamatkonzentration im ACC bestehen, um möglicherweise einen pathophysiologischen Erklärungsansatz beitragen zu können. Folgende Hypothese soll geprüft werden:

Hypothese 2

Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Glutamatkonzentration im ACC.

Die aktuelle Studienlage impliziert eine höhere Inzidenz impulsiver Verhaltensweisen im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen (Patton et al., 1995) bzw. der Alkoholabhängigkeit im Speziellen. Hierzu trugen Befunde aus Studien anhand von

Selbstbeurteilungsskalen (Stanford et al., 2009) sowie aus Untersuchungen im Verhaltenslabor, wie u.a. dem delay discounting task, bei (Mitchell et al., 2005). Daher soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern sich Alkoholabhängige von Gesunden hinsichtlich der Impulsivität unterscheiden, hier operationalisiert als Gesamtwert einer Selbstbeurteilungsskala, der Barratt Impulsiveness Scale Version 11 (BIS-11). Es gilt folgende Hypothese zu prüfen:

Hypothese 3

Abstinente Alkoholabhängige weisen auf der Barratt Impulsiveness Scale (BIS) höhere Werte auf als gesunde Kontrollpersonen.

Darüber hinaus soll explorativ untersucht werden, inwiefern das Geschlecht einen Einfluss auf die Werte der BIS-11 hat, nachdem die Studienlage zu Geschlechtsunterschieden hinsichtlich der Impulsivität inkonsistent erscheint (Weafer & de Wit, 2014). Zusätzlich soll hier auch für beide Gruppen (alkoholabhängig vs. gesund) getrennt der Einfluss des Geschlechts geprüft werden.

Studienergebnisse zeigten diesbezüglich beispielsweise, dass alkoholabhängige Frauen hinsichtlich impulsive action impulsiver seien als alkoholabhängige Männer, wohingegen die entsprechenden Ergebnisse bei Gesunden stark variierten (Weafer & de Wit, 2014). Folgende Hypothese soll geprüft werden:

Hypothese 4

Männer und Frauen zeigen unterschiedliche Werte auf der Barratt Impulsiveness Scale. Zusätzlich unterscheiden sich Männer und Frauen in den beiden untersuchten Gruppen getrennt betrachtet hinsichtlich ihrer Impulsivitätswerte.

Die bedeutende Rolle des PFC in der Vermittlung impulsiver Verhaltensweisen wird durch viele Studien belegt. Dabei ist bislang wenig erforscht, welchen Beitrag der ACC leistet (Perry et al., 2011). Neuere Hinweise gibt es außerdem für einen Zusammenhang von Impulsivität mit einer gestörten glutamatergen Neurotransmission (Pattij & Vanderschuren, 2008; Perry et al., 2011). In dieser Arbeit war das volume of interest der ACC, sodass eine gemeinsame Untersuchung von Glutamat und Impulsivität geeignet erscheint (s. Kapitel 2.4.4 und 2.4.5). Zusätzlich soll der

Zusammenhang jeweils separat in der gesunden Kontrollgruppe und in der Patientengruppe untersucht werden.

Nachdem bis dato zwei Studien eine positive Korrelation von Impulsivität und Glutamatkonzentration im ACC ergaben (Ende et al., 2016; Hoerst et al., 2010), soll hier folgende Hypothese geprüft werden:

Hypothese 5

Die Werte auf der Barratt Impulsiveness Scale korrelieren positiv mit der Glutamatkonzentration im ACC.

Zudem besteht diese Korrelation innerhalb jeder der beiden Gruppen (alkoholabhängig vs. gesund).

3 Methodik

3.1 Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

Die alkoholabhängigen Studienteilnehmer wurden im Rahmen der NGFN (Nationales Genomforschungsnetz)-Plus Studie „Genetik der Alkoholsucht“ (Spanagel et al., 2010) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, sowie auf den psychiatrischen Stationen des Sankt Hedwig-Krankenhauses, des Jüdischen Krankenhauses und des Bundeswehrkrankenhauses Berlin rekrutiert. Dabei wurde die Diagnose der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 bzw. DSM-IV von unabhängigen psychiatrischen Fachärzten gestellt. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte über Inserate im Internet (Ebay Kleinanzeigen) und in öffentlichen Sport- und Kultureinrichtungen in Berlin. Vor Studieneinschluss erfolgte ein telefonisches oder persönliches Interview zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie zur Aufklärung über den Studienablauf und mögliche Risiken. Sowohl Patienten als auch Kontrollen erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Es wurden alkoholabhängige und gesunde Männer und Frauen eingeschlossen, sofern sie folgende Kriterien erfüllten:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren

- rechtswirksame, schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vorliegend
- ausreichende Verständigungsmöglichkeit gegeben

Für die Patienten wurde für eine Teilnahme außerdem vorausgesetzt:

- Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10- bzw. DSM-IV-Kriterien
- kontrollierte Abstinenz seit höchstens 21 Tagen

Es galten folgende Ausschlusskriterien für die gesamte Stichprobe:

- anamnestisch festgestellte oder bestehende psychiatrische Achse-I-Störung nach DSM-IV, außer Nikotinmissbrauch oder –abhängigkeit (sowie Alkoholabhängigkeit für die Patientenstichprobe); ggf. erlaubt: einzelne Episoden von Depression, Angsterkrankung und Anpassungsstörung (Überprüfung mittels SKID-I bei Studieneinschluss (First et al., 2001))
- Medikamenten- oder Drogenabusus bzw. –abhängigkeit außer Alkohol und Nikotin betreffend (positives Drogenscreening auf Opiate, Cannabinoide, Benzodiazepine, Barbiturate, Kokain, Amphetamine)
- Schädelhirntrauma oder längere Bewusstlosigkeit in der Anamnese
- körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren oder Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten (z.B. umschriebene hirnorganische Erkrankungen)
- MR-Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher, metallische oder elektronische Implantate, metallische Splitter, Operationsklammern)
- Vorliegen einer Klaustrophobie
- unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- Schwangerschaft (β -HCG im Urin) und Stillzeit
- Schizophrenie bei Verwandten ersten Grades
- Abstammung (bis zur Verwandtschaft zweiten Grades) aus Asien, Afrika, Bulgarien oder der Türkei

Für die Patienten galten zusätzlich folgende Ausschlusskriterien:

- aktuelle Behandlung mit psychotropen oder antikonvulsiven Medikamenten (außer Entgiftungsmedikation)

- Vorbehandlung mit Benzodiazepinen oder Clomethiazol (Distraneurin®) weniger als sieben Tage zurückliegend zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

Für die gesunden Kontrollen waren weitere Ausschlusskriterien:

- riskanter Alkoholkonsum (Männer 40-60 g, Frauen 20-40 g Reinalkohol pro Tag)
- Einnahme psychotroper Substanzen in den letzten drei Monaten
- Alkoholabhängigkeit bei Verwandten ersten Grades bekannt

3.2 MRS-Datenakquisition

Die MRS-Datenakquisition erfolgte in Zusammenarbeit mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) Berlin an einem 3-T-MR-Tomographen der Firma Siemens, Modell Verio. Das Gerät verfügte über eine Ganzkörperspule für die Anregung und über eine 12-Kanal-Kopfspule für das Empfangen des MR-Signals. Zunächst erfolgte die Positionierung des $2,5 \times 4 \times 2 \text{ cm}^3$ großen Voxels im ACC (s. Abbildung 3). Dafür wurde nach einem Pilot-Scan ein T1-gewichteter 3D-Bilddatensatz mit der MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient-echo)-Sequenz aufgenommen und verwendet.

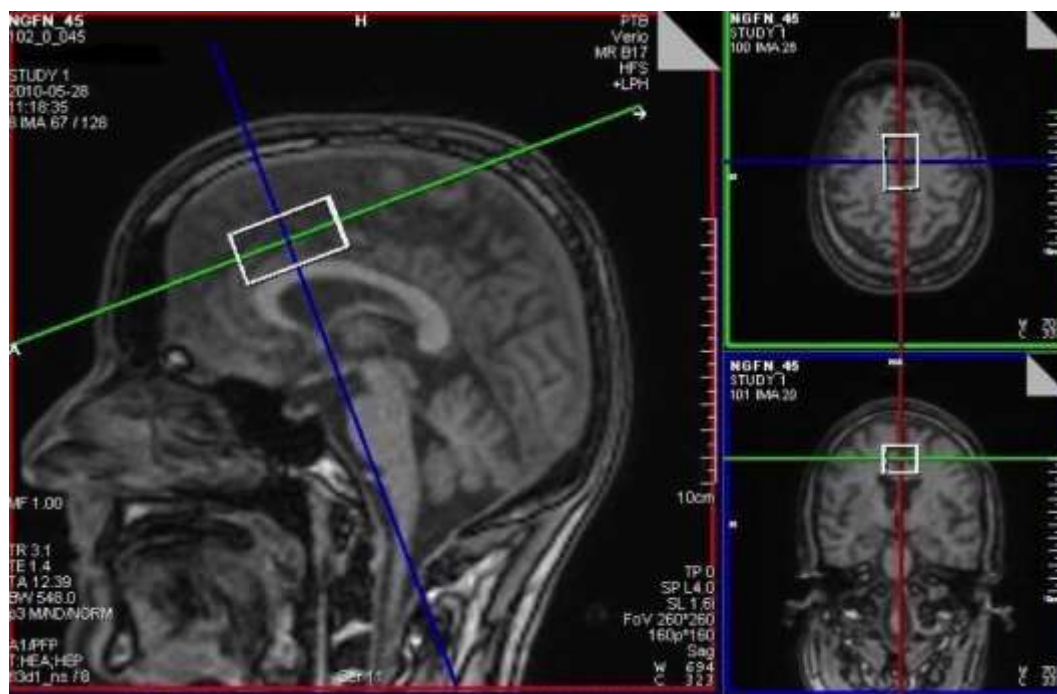


Abb.3 Position des Voxels im ACC (Charlet et al., 2011)

Der manuellen Homogenisierung des Magnetfeldes (Shimmen) im Bereich des Voxels folgte die Justierung der Wasserunterdrückung, um das Wassersignal zu minimieren. Für die Aufnahme des ersten MR-Spektrums wurde die PRESS-Sequenz verwendet, mit einer TE von 80 ms, einer TR von 3 s und anschließenden 100 Mittelungen. Eine TE von 80 ms ermöglicht eine hohe Auflösung der C4-Resonanz von Glutamat und eine bessere Trennung von störenden Makromolekülen wie Glutamin und NAA (Schubert et al., 2004).

Die Übersetzung des MR-Signals der Metaboliten in eine absolute Metabolitenkonzentration wurde mit Hilfe der internen Wasserreferenzierung (Tunç-Skarka, 2009) durchgeführt. Dazu wurde zunächst eine Messung des Metabolitenspektrums mit Wasserunterdrückung durchgeführt. Anschließend wurden acht Mittelungen von Wasserspektren ohne Wasserunterdrückung zur Wirbelstromkorrektur (eddy currents) angefertigt. Es folgte die Messung von sechs Wasserspektren ohne Wasserunterdrückung mit TEs von 30, 80, 276, 552, 1000 und 1500 ms. Um dabei den T1-Relaxationseffekt auf die Wasserspektren zu vermeiden, wurde eine TR von 10 s gewählt. Anhand der gemessenen Wasserspektren konnten die mit der Software LCModel (Provencher, 1993) erhaltenen Signalintensitäten (y-Achse) gegen die Echozeit (x-Achse) aufgetragen werden und aus der daraus entstandenen bi-exponentiell abfallenden Kurve die Signalintensität der Protonen des Wassers zum Zeitpunkt TE=0 extrapoliert werden.

Für die interne Wasserreferenzierung wurde außerdem die als stabil geltende Wasserkonzentration im ACC-Voxel für jeden Probanden abgeschätzt. Dazu wurde das Voxel im T1-gewichteten Bilddatensatz unter Zuhilfenahme der Software SPM (Statistical Parametric Mapping) in die einzelnen Bestandteile der ACC-Gewebezusammensetzung (graue Substanz=GM; weiße Substanz=WM; Cerebrospinalflüssigkeit=CSF) segmentiert. Dies ist nötig, da sich die T2-Relaxationszeiten von freiem (CSF) und in Molekülen gebundenem Wasser (GM, WM) unterscheiden. Die Summe der Wasserkonzentrationen der Wasseranteile aus GM, WM und CSF diene als Referenzwert für die interne Wasserreferenzierung.

Es wurden die mit LCModel ermittelten Metabolitenamplituden und die von Tunç-Skarka entwickelte mathematische Gleichung (Tunç-Skarka, 2009) verwendet, um die absoluten Metabolitenkonzentrationen zu berechnen. Da im CSF-Voxelanteil vernachlässigbar kleine Konzentrationen der Metaboliten vorhanden sind (Petroff et al., 1986), wurden die Metabolitenwerte um den individuellen CSF-Anteil korrigiert.

Darüber hinaus erfolgte die Korrektur des Glutamatsignals um die T1- und T2-Relaxationszeiten von Glutamat. Für die T1-Relaxationszeit von Glutamat wurde der von Mlynarik und Kollegen veröffentlichte Wert von 1,27 s verwendet (Mlynarik et al., 2001). Für die T2-Relaxationszeit wurde der von Walaszek und Kollegen veröffentlichte Wert von $148,0 \pm 12,1$ ms gewählt (Walaszek, 2011). Walaszek und Kollegen haben dazu an der PTB Berlin an zehn gesunden Probanden (sieben Männer, drei Frauen; Alter: $37 \pm 11,42$ Jahre) Spektrenaufnahmen bei sechs verschiedenen TEs (30, 50, 80, 135, 250, 330 ms), einer TR von 3 s und anschließender mono-exponentieller Extrapolation angefertigt.

3.3 Soziodemographische und klinische Parameter

Bei allen Studienteilnehmern wurde telefonisch oder im persönlichen Gespräch ein speziell für die Studie entworfener fMRT-Screening-Fragebogen erhoben. Dieser beinhaltete neben demographischen Eckdaten wie Alter, Geschlecht und Herkunft (auch der Verwandten ersten und zweiten Grades) ebenfalls Fragen zum Vorhandensein guter Seh- und Hörfunktion und guter Deutschkenntnisse als Voraussetzung für eine uneingeschränkte Teilnahme an den funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)-Paradigmen. Des Weiteren wurden die Probanden nach Metallteilen im Körper (Herzschrittmacher und andere Metall-Implantate), Größe, Gewicht und nach dem Vorliegen einer Klaustrophobie oder einer Schwangerschaft gefragt, um eventuelle MRT- Kontraindikationen aufzudecken. Zur weiteren Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 3.1) wurde zudem nach psychotherapeutischen bzw. psychiatrischen (Vor-)Behandlungen, psychischen Vorerkrankungen (auch bei Verwandten ersten Grades), körperlichen, insbesondere hirnanorganischen, Vorerkrankungen und aktueller sowie früherer Medikamenteneinnahme gefragt. Außerdem erfolgte eine Substanzkonsumanamnese für die frühzeitige Erfassung eines eventuell vorliegenden Konsums von Alkohol, Nikotin, Cannabis und anderen Substanzen.

Für die weitere demographische Beschreibung der Stichprobe wurde am ersten Untersuchungstag ein ausführliches klinisches Interview durchgeführt. Dieses erfasste

zum einen sozialanamnestische Daten wie Name, Anschrift, Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit, ethnische Herkunft, Familienstand, Wohnsituation, erreichter Schulabschluss, Anzahl der Ausbildungsjahre und die berufliche Situation. Fragen zu Geburtskomplikationen und zur Familienanamnese wurden ebenfalls gestellt. Zum anderen erfolgte eine detaillierte Raucheranamnese zur Erfassung der Tabakexposition im bisherigen Leben, die durch die sogenannten Packungsjahre (pack years) beschrieben wird. Ein Packungsjahr ist definiert als täglicher Konsum einer Zigarettschachtel (=18 Zigaretten) über ein Jahr. Es wurde Beginn, Menge und Dauer des aktuellen und früheren Zigarettenkonsums erfragt und anhand dessen wurden einzelne Rauchphasen notiert. Die Packungsjahre jeder Rauchphase wurden mit folgender Formel berechnet:

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

Die Packungsjahre der einzelnen Rauchphasen wurden anschließend zu einer Gesamtzahl addiert. Es erfolgte eine Einteilung der Probanden in Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher.

Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV (SKID-I) (Wittchen, 1997) wurde sowohl bei alkoholabhängigen als auch bei gesunden Probanden am Untersuchungstag durchgeführt, um anamnestisch psychiatrische Achse-I-Erkrankungen zu diagnostizieren, was zum Studienausschluss geführt hätte.

Im Rahmen der ebenfalls stattgefundenen Alkoholanamnese wurde der individuelle Lebenszeit-Alkoholkonsum mit Hilfe der Lifetime Drinking History (LDH) (Skinner & Sheu, 1982) erfasst. Dabei werden Frequenz und Menge des Konsums, die Art der konsumierten Alkoholika und der Trinkstil (gelegentlich, am Wochenende, episodisch), Trinktageszeiten und die Trinkumgebung (allein, in Gesellschaft) dokumentiert. Anhand dieser Daten wurde anschließend mit Hilfe der Software SPSS Version 23 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, Illinois) die im bisherigen Leben konsumierte Menge an Reinalkohol (LDH gesamt) in Gramm ermittelt.

Die alkoholabhängigen Probanden wurden zusätzlich nach den ICD-10-Symptomen der Alkoholabhängigkeit in den vergangenen 12 Monaten, dem Abhängigkeitsbeginn, der Anzahl bisheriger Abstinenzversuche, der Abhängigkeitsdauer und der bisher längsten Abstinenz gefragt. Anhand der Anzahl der Tage nach dem letzten Alkoholkonsum bis

zum Untersuchungstag wurde die Abstinenzlänge (in Tagen) vor Studieneinschluss bestimmt.

Mit einer modifizierten Version des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) wurde die Händigkeit der Probanden erhoben. Dabei werden zehn Fragen zur Händigkeit beim Ausüben alltäglicher Tätigkeiten gestellt. Als Ergebnis wird der Lateralitätsquotient (LQ) errechnet ($LQ = (R - L) / (R + L) \times 100$), der Werte auf einer Skala von -100 (komplette Linkshändigkeit) bis +100 (komplette Rechtshändigkeit) angibt. Bei LQ-Werten $\geq +60$ wurde Rechtshändigkeit angenommen, bei LQ-Werten ≤ -60 Linkshändigkeit. Alle dazwischen liegenden Werte wurden als Beidhändigkeit gewertet.

Am Untersuchungstag erfolgte zusätzlich bei allen Probanden ein Urintest zum Ausschluss einer Einnahme von psychoaktiven Substanzen (u.a. Amphetamine, Benzodiazepine, Cannabinoide, Kokain) sowie ein Schwangerschaftstest (β -HCG im Urin) bei allen weiblichen Probanden.

3.4 Impulsivität (Barratt Impulsiveness Scale)

Zur Erfassung der Impulsivität wurde die international weit verbreitete Barratt Impulsiveness Scale Version 11 verwendet (Patton et al., 1995), welche von Hartmann und Kollegen (2011) ins Deutsche übersetzt wurde (Hartmann et al., 2011). Die BIS-11 ist ein aus 30 Items bestehender Selbstbeurteilungsfragebogen, in welchem impulsive sowie nicht-impulsive Verhaltensweisen (invers kodierte Items) abgefragt werden. Sie gliedert sich in drei Subkategorien: die motorische (motor), die aufmerksamkeitsbezogene (attentional) und die nicht-planende (non-planning) Impulsivität. Die motorische Impulsivität beschreibt die Neigung, spontan zu handeln und ohne mögliche Konsequenzen abzuwägen; die aufmerksamkeitsbezogene Impulsivität ist charakterisiert durch vorschnelle Entscheidungen und die Unfähigkeit, sich zu konzentrieren sowie die Aufmerksamkeit auf Probleme zu fokussieren; die nichtplanende Impulsivität bezieht sich auf den Mangel an perspektivischer Problemlösung und Voraussicht. Die Probanden beantworten die Fragen auf einer vierstufigen Punkteskala mit 1=„trifft nicht zu“, 2=„trifft kaum zu“, 3=„trifft eher zu“ und 4=„trifft voll zu“. Die Auswertung ergibt Einzelsummenwerte für die drei Unterskalen und eine Gesamtsumme, deren Höhe mit dem Ausmaß der Impulsivität korreliert und

Punktwerte zwischen 30 (niedrige Impulsivität) und 120 (stark ausgeprägte Impulsivität) annehmen kann.

Die interne Konsistenz der BIS-11 in der deutschen Version beträgt mit Cronbach's Alpha 0,74 und die Test-Retest-Reliabilität $r=0.66$ (Hartmann et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich die BIS-11 Gesamtsumme berücksichtigt.

3.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 23 durchgeführt. Als Voraussetzung für die in der Arbeit verwendeten statistischen Verfahren muss die Varianzhomogenität der zu untersuchenden Variablen gewährleistet sein, dies wurde stets mit dem Levene-Test überprüft. Ebenso muss die Normalverteilung der relevanten Variablen vorausgesetzt sein, deren Überprüfung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests für Patienten und Kontrollen separat durchgeführt wurde.

Mittelwertvergleiche normalverteilter Variablen von unabhängigen Stichproben wurden mit dem zweiseitigen Student-t-Test ausgeführt, nicht-normalverteilter Variablen mit dem Mann-Whitney-U Test und Häufigkeitsvergleiche mit dem Chi-Quadrat- (χ^2)-Test. Für Gruppenvergleiche wurde die univariate Varianzanalyse unter Einbezug von Kovariablen (ANCOVA) verwendet, für die Zusammenhangsprüfung die bivariate Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r). Bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit für den alpha-Fehler von 5 % und weniger ($p \leq 0,05$) wurde statistische Signifikanz angenommen, Ergebnisse mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,1 % und weniger ($p \leq 0,001$) galten als hochsignifikant.

Gruppenunterschiede der untersuchten Variablen wurden grafisch mittels Boxplots veranschaulicht, welche den Median, das 25. (unteres Quartil), 50. und 75. Perzentil (oberes Quartil) der Werte aufzeigen.

Im Ergebnisteil wird detaillierter auf die angewandten statistischen Vorgehensweisen eingegangen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Es wurde zu Beginn eine Stichprobe von 57 alkoholabhängigen Patienten und 57 gesunden Probanden gewählt, darunter je 38 Männer und 19 Frauen, welche zusätzlich nach dem Alter parallelisiert wurden (für Patienten vs. Kontrollen und innerhalb des Geschlechts).

Bei der Ausreißeranalyse der Glutamatkonzentrationen wurden jedoch zwei Extremwerte gefunden (mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt), welche zum Ausschluss einer alkoholabhängigen Patientin und eines gesunden Kontrollprobanden führte.

In der endgültigen Stichprobe befanden sich somit 56 alkoholabhängige Patienten (38 Männer, 18 Frauen) im Alter von 24 bis 68 Jahren (mittleres Alter (in Jahren)=43,3; SD=10,6) und 56 gesunde Kontrollprobanden (37 Männer, 19 Frauen) im Alter von 20 bis 63 Jahren (mittleres Alter (in Jahren)=41,1; SD=11,4).

Zur besseren Übersicht sind die soziodemographischen und klinischen Angaben von Kontrollen und Patienten in Tabelle 2 aufgelistet, mit zusätzlicher Darstellung der Charakteristika der vier Subgruppen (männliche Patienten, männliche Kontrollen, weibliche Patienten, weibliche Kontrollen). Die statistischen Angaben der (Sub-) Gruppenvergleiche dieser Variablen sind in Tabelle 3 ausführlich dargestellt, im Folgenden wird auf die für die Analyse relevanten Ergebnisse eingegangen.

Das Alter wies in beiden Gruppen eine Normalverteilung auf. Jedoch ergab die Analyse nicht-normalverteilte Werte bei den Bildungsjahren (Summe der gesamten Ausbildungsjahre), der Gesamtmenge alkoholischer Getränke im bisherigen Leben (LDH=Lifetime Drinking History) und den Packungsjahren in beiden Gruppen. Vier fehlende Werte bei der Variablen LDH in der Patientengruppe wurden für die durchgeführten Analysen durch den Mittelwert der Restgruppe ersetzt. Bei den männlichen und weiblichen Patienten wies jeweils das Alter zu Beginn der Alkoholabhängigkeit eine Normalverteilung auf, die Abhängigkeitsdauer und Abstinenzlänge in mindestens einer Subgruppe nicht.

Außer einer linkshändigen Patientin waren alle Probanden Rechtshänder, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen hinsichtlich der Händigkeit bestand ($\chi^2=1,01$; $df=1$; $p=0,315$). Aufgrund der anfänglichen Parallelisierung nach Geschlecht und Alter war die Geschlechterverteilung auch nach Ausschluss der Ausreißer zwischen Patienten und Kontrollen nicht signifikant voneinander verschieden ($\chi^2=0,04$; $df=1$; $p=0,841$). Des Weiteren bestand kein signifikanter Altersunterschied in den Studiengruppen, weder zwischen Patienten und Kontrollen ($t=1,01$; $df=110$; $p=0,313$), noch im Vergleich der anderen Subgruppen (s. Tabelle 3).

Der Häufigkeitsvergleich des Raucherstatus mittels des Chi-Quadrat-Tests ergab einen höchst signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen ($\chi^2=20,81$; $df=1$; $p<,001$). In der Patientengruppe waren 48 Raucher (32 Männer, 16 Frauen), in der Kontrollgruppe 25 Raucher (14 Männer, 11 Frauen). Es gab jedoch keinen Geschlechtsunterschied hinsichtlich des Raucherstatus ($\chi^2=1,48$; $df=1$; $p=0,224$). Auch die Anzahl der Packungsjahre unterschied sich höchst signifikant zwischen Patienten und Kontrollen ($U=862,50$; $p<,001$), jedoch fand sich auch hier kein allgemeiner Unterschied zwischen Männern und Frauen ($U=1362,00$; $p=0,875$). Die durchschnittliche Anzahl der Packungsjahre betrug 24,4 Jahre bei den Patienten, im Vergleich zu 10,2 Jahren bei den Kontrollen.

Hinsichtlich der Bildungsjahre unterschieden sich Kontrollen und Patienten höchst signifikant ($U=980,00$; $p=0,001$). Die Kontrollen hatten im Mittel 16,5 Bildungsjahre, im Vergleich zu 14,3 Jahren bei den Patienten. Außerdem wiesen die männlichen Kontrollen signifikant mehr Bildungsjahre auf als die männlichen Patienten ($U=338,50$; $p<,001$). Darüber hinaus gab es einen höchst signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen bezüglich der LDH ($U=48,00$; $p<,001$). Die Patienten konsumierten im Durchschnitt eine Gesamtmenge von 719.843,6 Gramm (SD 691.707,6) Reinalkohol im bisherigen Leben, die Kontrollen hingegen 59.569,9 Gramm (SD 79.926,2).

Die Patientengruppe ($N=48$, acht Werte der Männer fehlend) wies ein durchschnittliches Alter zu Beginn der Alkoholabhängigkeit von 35,3 Jahren (SD 9,8) und eine durchschnittliche Abhängigkeitsdauer von 8,8 Jahren (SD 8,7) auf. Der Mittelwert der Abstinenzlänge betrug für die gesamte Patientengruppe ($N=56$) 12,6 Tage (SD 5,7), für die männlichen Patienten ($N=38$) 12 Tage (SD 5,8) und für die weiblichen Patienten

(N=18) 13,8 Tage (SD 5,3). Die männlichen und weiblichen Patienten wiesen in allen klinischen Parametern keine signifikanten Unterschiede auf (s. Tabelle 3).

Tab.2 Soziodemographische und klinische Angaben von Patienten, Kontrollen und Subgruppen

Variable	Patienten (N=56)		Kontrollen (N=56)	
	m	w	m	w
Geschlecht				
Fallzahl	38	18	37	19
Alter in y (SD)	43,3 (10,6)		41,1 (11,4)	
	42,9 (10,6)	44,1 (10,9)	41,0 (11,1)	41,5 (12,2)
Händigkeit rechts/links	38/0	17/1	37/0	19/0
Raucherstatus Raucher/Nichtraucher	32/6	16/2	14/23	8/11
Packungsjahre (SD)	24,4 (25,4)		10,2 (13,4)	
	25,0 (27,5)	23,3 (21,0)	10,6 (15,5)	9,3 (8,3)
Bildungsjahre (SD)	14,3 (3,4)		16,5 (3,8)	
	14,2 (3,8)	14,4 (2,7)	17,4 (3,7)	14,8 (3,6)
LDH in Gramm (SD)	719 843,6 (691 707,6)		59 569,9 (79 926,2)	
	783 710,9 (777 232,7)	585 012,5 (452 553,6)	71 819,6 (91 547,9)	35 715,3 (42 992,7)
Abstinenzlänge (in Tagen) vor Studieneinschluss (SD)	12,6 (5,7)		-	-
	12,0 (5,8)	13,8 (5,3)	-	-
Alter in y zu Beginn der Alkohol- abhängigkeit (SD)	(N=48) 35,3 (9,8)		-	-
	(N=30) 34,3 (10,4)	(N=18) 37,1 (8,8)	-	-
Abhängigkeitsdauer in y (SD)	(N=48) 8,8 (8,7)		-	-
	(N=30) 10,0 (9,6)	(N=18) 7,0 (6,8)	-	-

N=Fallzahl, y=years, SD=Standardabweichung, m=männlich, w=weiblich, LDH=Lifetime Drinking History

Tab.3 Zusammenfassung der statistischen Gruppenvergleiche

Variable	Patienten (N=56) vs. Kontrollen (N=56)			Patienten, m (N=38) vs. Kontrollen, m (N=37)			Patienten, w (N=18) vs. Kontrollen, w (N=19)			m (N=75) vs. w (N=37)			Patienten, m (N=38) vs. Patienten, w (N=18)		
	t	df	p	t	df	p	t	df	p	t	df	p	t	df	p
Alter	1,01	110	0,313	0,76	73	0,452	0,68	35	0,502	0,36	110	0,720	0,39	54	0,699
Alter zu Beginn der Alkohol- abhängigkeit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,965	46	0,340
	X ²	df	p	X ²	df	p	X ²	df	p	X ²	df	p	X ²	df	p
Raucherstatus	20,81	1	<,001**	17,00	1	<,001**	4,50	1	0,034*	1,48	1	0,224	0,22	1	0,640
	U	-	p	U	-	p	U	-	p	U	-	p	U	-	p
Bildungsjahre	980,00	-	,001**	338,50	-	<,001**	168,50	-	0,940	1177,50	-	0,192	291,00	-	0,368
Packungsjahre	862,50	-	<,001**	371,50	-	<,001**	108,00	-	0,057	1362,00	-	0,875	342,00	-	1,000
LDH	48,00	-	<,001**	22,00	-	<,001**	3,00	-	<,001**	1174,00	-	0,187	296,00	-	0,420
Abhängigkeits- dauer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	222,50	-	0,310
Abstinenz- länge	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	253,00	-	0,117

*p<0,05 (signifikant); ** p<,001 (hoch signifikant); N=Fallzahl, m=männlich, w=weiblich, vs.=versus, t=T-Wert, df=degrees of freedom, p=p-Wert, LDH=Lifetime Drinking History, X²=Chi-Quadrat, U=U-Wert (Mann-Whitney-U Test)

4.2 Glutamatkonzentration im Gruppenvergleich

Da sich die (Sub-)Gruppen hinsichtlich der Packungsjahre, der Bildungsjahre und der LDH signifikant unterschieden, wurden diese drei Variablen als Kovariablen in die Varianzanalyse integriert (ANCOVA). Die Normalverteilung der Glutamatkonzentration im ACC war in allen untersuchten Gruppen jeweils gegeben ($p > ,05$).

Der Vergleich der Glutamatwerte zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe sowie zwischen den Männern und Frauen wurde mit den oben genannten Kovariablen in einer gemeinsamen ANCOVA durchgeführt. Dabei galt die Glutamatkonzentration als abhängige Variable, die Diagnose und das Geschlecht als unabhängige Variablen. Zum nachfolgenden Vergleich der vier Subgruppen wurde zunächst eine gleichnamige Variable neu gebildet, bestehend aus der Zusammenführung der Variablen Diagnose und Geschlecht (1=männlicher alkoholabhängiger Patient; 2=weibliche alkoholabhängiger Patientin; 3=männlicher Kontrollproband; 4=weibliche Kontrollprobandin). In einer separaten ANCOVA galt diese Variable als unabhängige Variable.

Die Varianzhomogenität der Glutamatwerte im ACC wurde für beide ANCOVAs mittels des Levene-Tests bestätigt ($F=2,04$; $df_1=3$; $df_2=108$; $p=0,113$).

4.2.1 Patienten vs. Kontrollen

Die Analyse ergab, dass die Diagnose einen signifikanten Einfluss auf die Glutamatkonzentration hat ($F=4,95$; $df=1$; $p=0,028$). Die Gruppe der Patienten wies hier eine signifikant höhere Glutamatkonzentration im ACC als die gesunde Kontrollgruppe auf. Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen.

Tab.4 Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l) im ACC von Patienten und Kontrollen

Patienten (SD) N=56	Kontrollen (SD) N=56	F	df	p
8,648 (1,178)	8,238 (0,950)	4,95	1	0,028

mmol/l=millimol pro Liter, ACC=anteriorer cingulärer Cortex, SD=Standardabweichung, N=Fallzahl, df=degrees of freedom, F=F-Wert, p=p-Wert

Abbildung 4 veranschaulicht die Glutamatkonzentrationen von Patienten und Kontrollen in einem Boxplot.

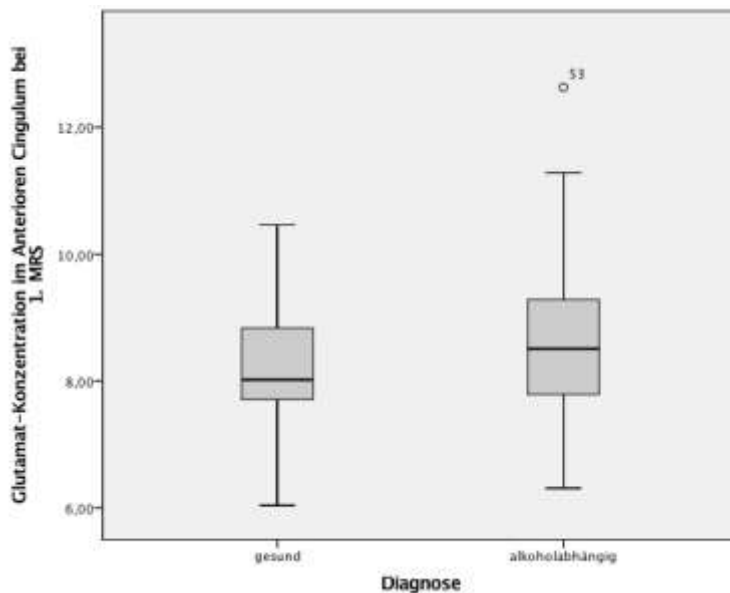


Abb.4 Glutamatkonzentrationen von Patienten und Kontrollen

4.2.2 Männer vs. Frauen

Bei der vergleichenden Betrachtung der Glutamatkonzentrationen von Männern und Frauen konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Glutamatkonzentration im ACC festgestellt werden ($F=0,00$; $df=1$; $p=0,988$). Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte im Vergleich.

Tab.5 Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l) im ACC von Männern und Frauen

Frauen (SD) N=37	Männer (SD) N=75	F	df	p
8,479 (1,342)	8,426 (0,942)	0,00	1	0,988

mmol/l=millimol pro Liter, ACC=anteriorer cingulärer Cortex, SD=Standardabweichung, N=Fallzahl, df=degrees of freedom, F=F-Wert, p=p-Wert

Die Kovariablen Bildungsjahre ($F=0,74$; $df=1$; $p=0,393$), Packungsjahre ($F=0,29$; $df=1$; $p=0,592$) und LDH ($F=2,44$; $df=1$; $p=0,121$) hatten in dieser ANCOVA (mit Diagnose

und Geschlecht als unabhängige Variablen) keinen signifikanten Einfluss auf die Glutamatkonzentration.

4.2.3 Vergleich der Subgruppen

Des Weiteren ergab die nachfolgend separat durchgeführte ANCOVA (unabhängige Variable=Subgruppe) keinen signifikanten Einfluss der Subgruppen auf die Glutamatkonzentration ($F=2,44$; $df=3$; $p=0,182$). Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte.

Tab.6 Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l) im ACC von den Subgruppen

Patient, m (SD) N=38	Patient, w (SD) N=18	Kontrolle, m (SD) N=37	Kontrolle, w (SD) N=19	F	df	p
8,589 (1,011)	8,773 (1,497)	8,257 (0,847)	8,201 (1,149)	1,65	3	0,182

mmol/l=millimol pro Liter, ACC=anterioren cingulärer Cortex, m=männlich, w=weiblich, SD=Standardabweichung, N=Fallzahl, df=degrees of freedom, F=F-Wert, p=p-Wert

Die Kovariablen hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis im Vergleich der Subgruppen (die Werte entsprechen denen aus Kapitel 4.2.2).

Abbildung 5 stellt die Mittelwerte der Subgruppen grafisch dar.

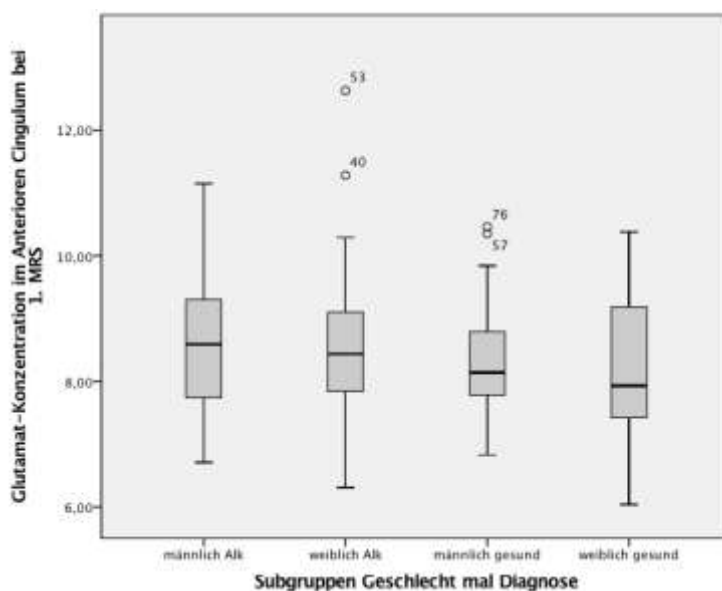


Abb.5 Glutamatkonzentrationen (Mittelwerte) der Subgruppen

Anzumerken ist, dass alkoholabhängige Frauen mit einem durchschnittlichen Glutamatwert von 8,773 (SD 1,497) die höchste Glutamatkonzentration aufwiesen. Im Vergleich dazu hatten die gesunden Frauen den niedrigsten Mittelwert von 8,201 (SD 1,149). Dies zeigt demnach eine größere Differenz der Werte im Vergleich zu den männlichen Probanden. Jedoch erreichte dieses Merkmal keine statistische Signifikanz.

4.3 Impulsivität im Gruppenvergleich

Die Werte der BIS-11 Gesamtsumme waren in allen untersuchten Gruppen normal verteilt, wie die Überprüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ergab ($p > 0,05$).

Der Vergleich der Impulsivitätswerte zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe sowie zwischen den Geschlechtern wurde ebenfalls mit den beschriebenen Kovariablen in einer gemeinsamen ANCOVA durchgeführt. Dabei stellte der BIS-Gesamtwert die abhängige Variable, Diagnose und Geschlecht die unabhängigen Variablen dar. In einer separaten ANCOVA wurde die bereits beschriebene Subgruppe (Zusammenführung der Variablen Diagnose und Geschlecht) als unabhängige Variable verwendet. Die Varianzhomogenität der Glutamatwerte im ACC wurde für beide ANCOVAs mittels des Levene-Tests bestätigt ($F=1,408$; $df_1=3$; $df_2=100$; $p=0,245$).

4.3.1 Patienten vs. Kontrollen

Es lagen den Analysen BIS-11 Gesamtwerte für 49 Patienten und 55 Kontrollen zugrunde, von den restlichen Probanden waren keine Werte vorhanden. Tabelle 7 stellt die Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von Patienten und Kontrollen dar.

Tab.7 Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von Patienten und Kontrollen

Patienten (SD) N=49	Kontrollen (SD) N=55	F	df	p
65,82 (8,056)	60,67 (7,876)	6,73	1	0,011

BIS-11=Barratt Impulsiveness Scale Version 11, SD=Standardabweichung, N=Fallzahl, df=degrees of freedom, F=F-Wert, p=p-Wert

Die Patienten wiesen signifikant höhere Impulsivitätswerte (BIS-11 Gesamtsumme) auf als die Kontrollen ($F=6,73$; $df=1$; $p=0,011$). Zur Veranschaulichung dient der Boxplot in Abbildung 6.

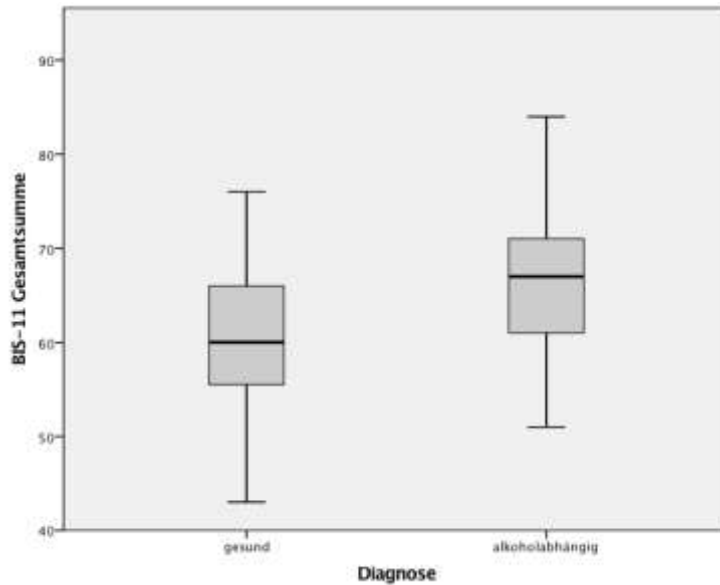


Abb.6 BIS-11 Gesamtsummen von Patienten und Kontrollen

4.3.2 Männer vs. Frauen

Bei der vergleichenden Betrachtung aller männlichen und weiblichen Probanden, von denen ein Wert über die Impulsivität (BIS-11 Gesamtsumme) vorlag (69 Männer, 35 Frauen), ergab der Geschlechtervergleich einen Trend ($F=2,95$; $df=1$; $p=0,089$). Erstaunlicherweise wiesen die Frauen höhere Impulsivitätswerte auf als die Männer. Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme.

Tab.8 Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von Männern und Frauen

Männer (SD) N=69	Frauen (SD) N=35	F	df	p
61,99 (8,036)	65,29 (8,587)	2,95	1	0,089

BIS-11=Barratt Impulsiveness Scale Version 11, SD=Standardabweichung, N=Fallzahl, df=degrees of freedom, F=F-Wert, p=p-Wert

Die Kovariablen Bildungsjahre ($F=1,01$; $df=1$; $p=0,317$), Packungsjahre ($F=2,55$; $df=1$; $p=0,114$) und LDH ($F=0,00$; $df=1$; $p=0,981$) hatten in dieser ANCOVA (mit Diagnose und Geschlecht als unabhängige Variablen) erneut keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

4.3.3 Vergleich der Subgruppen

Daraufhin wurde eine ANCOVA mit der bereits früher verwendeten Variablen „Subgruppe“ als fester Faktor durchgeführt, was zu einem signifikanten Ergebnis führte ($F=4,01$; $df=3$; $p=0,010$). Die Kovariablen hatten ebenfalls im Vergleich der Subgruppen keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis (die Werte entsprechen denen aus Kapitel 4.3.2).

Wie sich bei der näheren Untersuchung mittels T-Tests herausstellte, zeigten die alkoholabhängigen Männer mit hoher Signifikanz höhere Gesamtsummenwerte auf der BIS als die gesunden Männer ($T=-3,553$; $df=67$; $p=0,001$), wohingegen die Differenz zwischen den Frauen nicht signifikant war ($T=-1,005$; $df=33$; $p=0,322$). Allerdings wiesen die gesunden Frauen signifikant höhere Werte auf als die gesunden Männer ($T=2,330$; $df=53$; $p=0,024$), der Geschlechtsunterschied in der Patientengruppe war hingegen nicht signifikant ($T=0,637$; $df=47$; $p=0,528$).

Deskriptiv bleibt hervorzuheben, dass sowohl bei den alkoholabhängigen, als auch bei den gesunden Probanden die Frauen jeweils einen höheren Mittelwert aufwiesen als die Männer. Zur Veranschaulichung der BIS-11 Gesamtwerte im Subgruppenvergleich dienen Tabelle 9 und der Boxplot in Abbildung 7.

Tab.9 Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von den Subgruppen

Patient, m (SD) N=33	Patient, w (SD) N=16	Kontrolle, m (SD) N=36	Kontrolle, w (SD) N=19	F	df	p
65,30 (7,291)	66,88 (9,619)	58,94 (7,548)	63,95 (7,619)	4,01	3	0,010

BIS-11=Barratt Impulsiveness Scale Version 11, m=männlich, w=weiblich, SD=Standardabweichung, N=Fallzahl, df=degrees of freedom, F=F-Wert, p=p-Wert

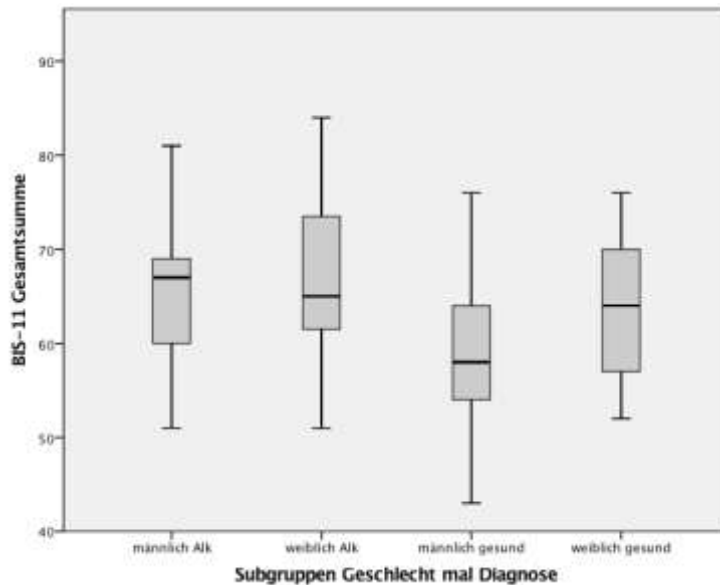


Abb.7 BIS-11 Gesamtsummen der Subgruppen

4.4 Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentration und Impulsivität

Bisher wurde gezeigt, dass sich alkoholabhängige Patienten sowohl in der Glutamatkonzentration, als auch in der Impulsivität von gesunden Kontrollprobanden unterschieden. In den Subgruppenvergleichen zeigte sich bezüglich der Impulsivität nur zwischen alkoholabhängigen und gesunden Männern ein signifikanter Unterschied. Interessanterweise wiesen jedoch die alkoholabhängigen Frauen in beiden Variablen (Glutamatkonzentration und Impulsivität) die höchsten Werte auf.

Der eventuelle direkte Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration und der Impulsivität wurde zunächst für die Gesamtgruppe analysiert, darauffolgend wurde die Korrelation separat für Patienten- und Kontrollgruppe untersucht. Zuvor wurde mittels bivariater Korrelation nach Pearson für eben genannte Gruppen ein möglicher Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentration und den Variablen Alter, Packungsjahren und LDH untersucht, um letztere ggf. als Störvariablen zu identifizieren. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 10. Es konnte lediglich eine signifikante negative Korrelation von Alter und Glutamatkonzentration in der Kontrollgruppe festgestellt werden ($r=-0,271$; $p=0,043$). Daher wurde bei Einbezug dieser Gruppe in die Analysen und signifikanter bivariater Korrelation in einem zweiten Schritt eine partielle

Korrelation mit dem Alter als Kontrollvariable durchgeführt, um ggf. eine Scheinkorrelation aufzudecken.

Das verwendete statistische Verfahren war die bivariate Korrelation nach Pearson bzw. die partielle Korrelation nach Pearson mit der Kontrollvariable Alter, sofern die gesunde Kontrollgruppe Teil der Analyse war. Das Ergebnis wird mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r), dem Determinationskoeffizienten (R^2) und zugehörigem p -Wert angegeben.

Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft und war, als Voraussetzung für die Pearson-Korrelation, für beide Variablen gegeben ($p > ,05$). Ein linearer Zusammenhang der zu untersuchenden Variablen war als weitere Voraussetzung ebenfalls vorhanden, wie den Streudiagrammen in den Abbildungen 7, 8 und 9 zu entnehmen ist.

Tab.10 Pearson-Korrelation der Glutamatkonzentration mit Alter, Packungsjahren und LDH

Korrelation	Gesamt (N=112)	Patienten (N=56)	Kontrollen (N=56)
Glu - Alter	$r=-0,127$; $p=0,181$	$r=-0,046$; $p=0,734$	$r=-0,271$; $p=0,043$
Glu - Packungsjahre	$r=0,080$; $p=0,399$	$r=-0,038$; $p=0,783$	$r=0,151$; $p=0,268$
Glu - LDH	$r=-0,007$; $p=0,944$	$r=-0,158$; $p=0,245$	$r=-0,235$; $p=0,081$

N=Fallzahl, Glu=Glutamatkonzentration, LDH=Lifetime Drinking History, r =Pearson-Korrelationskoeffizient, p = p -Wert

4.4.1 Korrelation in der Gesamtgruppe

Bei der Betrachtung aller (alkoholabhängigen und gesunden) Probanden, von denen ein Wert über die Impulsivität (BIS-11 Gesamtsumme) vorlag (N=104), wurde eine signifikante Korrelation zwischen Glutamat und Impulsivität festgestellt ($r=0,238$; $R^2=0,057$; $p=0,015$). Abbildung 8 veranschaulicht das Ergebnis im Streudiagramm. Da das Alter in der gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation mit der Glutamatkonzentration ergab ($r=-0,271$; $R^2=0,073$; $p=0,043$), wurde nun eine partielle Korrelation nach Pearson mit dem Alter als Kontrollvariable durchgeführt. Das Ausmaß der Korrelation verringerte sich zwar, jedoch war das Ergebnis nach wie vor statistisch signifikant ($r=0,221$; $R^2=0,049$; $p=0,025$). Der Determinationskoeffizient (R^2) gibt an, dass die Impulsivität 4,9 % ($R^2=0,049$) der Varianz der Glutamatkonzentration erklärt, somit ist die Effektgröße gering.

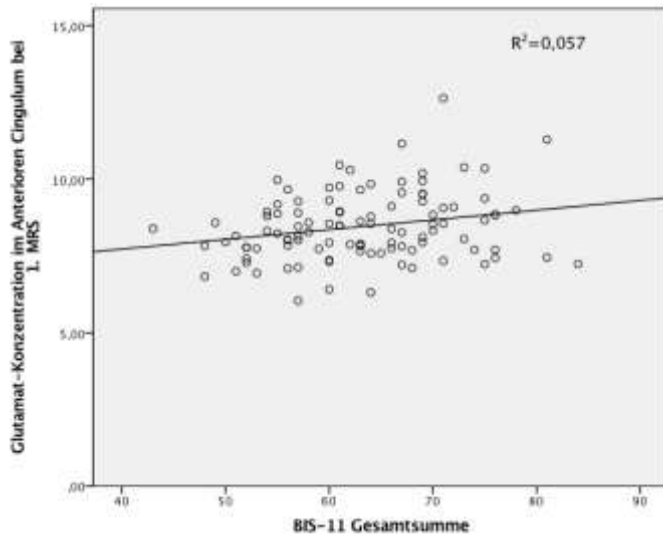


Abb.8 Korrelation von Glutamat und Impulsivität in der Gesamtgruppe

4.4.2 Korrelation in der Patientengruppe

Es wurde eine bivariate Korrelation nach Pearson durchgeführt, da ein Einfluss möglicher Störvariablen (Alter, pack years, LDH) zuvor ausgeschlossen wurde (s. Kapitel 4.4). Bei der Betrachtung aller Patienten, von denen ein Wert über die Impulsivität (BIS-11 Gesamtsumme) vorlag (N=49), konnte keine signifikante Korrelation mit der Glutamatkonzentration nachgewiesen werden ($r=0,096$; $R^2=0,009$; $p=0,510$). Zur Veranschaulichung dient das Streudiagramm in Abbildung 9.

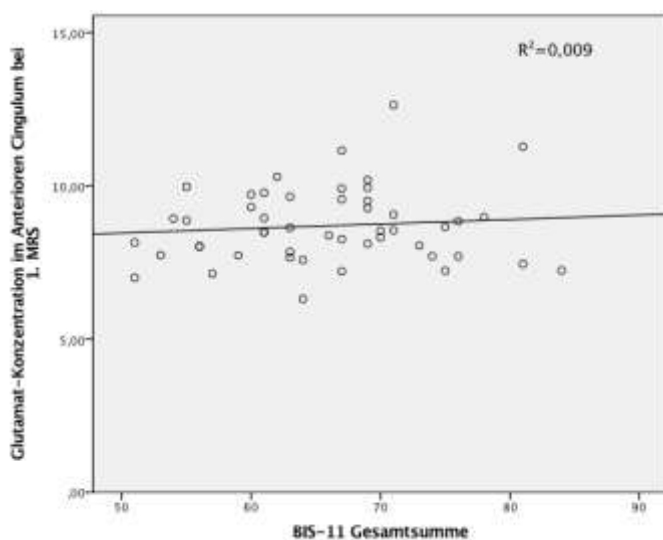


Abb.9 Korrelation von Glutamat und Impulsivität in der Patientengruppe

4.4.3 Korrelation in der Kontrollgruppe

Bei Betrachtung aller gesunden Kontrollen, von denen ein Wert der BIS-11 Gesamtsumme vorlag (N=55), ergab der Zusammenhang zwischen Glutamat und Impulsivität eine signifikante Korrelation ($r=0,296$; $R^2=0,088$; $p=0,028$). Abbildung 10 veranschaulicht das Ergebnis im Streudiagramm.

Da das Alter jedoch einen signifikanten Zusammenhang mit der Glutamatkonzentration aufwies ($r=-0,271$; $R^2=0,073$; $p=0,043$), wurde die Analyse als partielle Korrelation mit der Kontrollvariablen Alter wiederholt. Nun ergab die Korrelation lediglich einen Trend ($r=0,251$; $R^2=0,063$; $p=0,067$). Demnach lag zuvor eine Scheinkorrelation vor, die durch das Alter bedingt war.

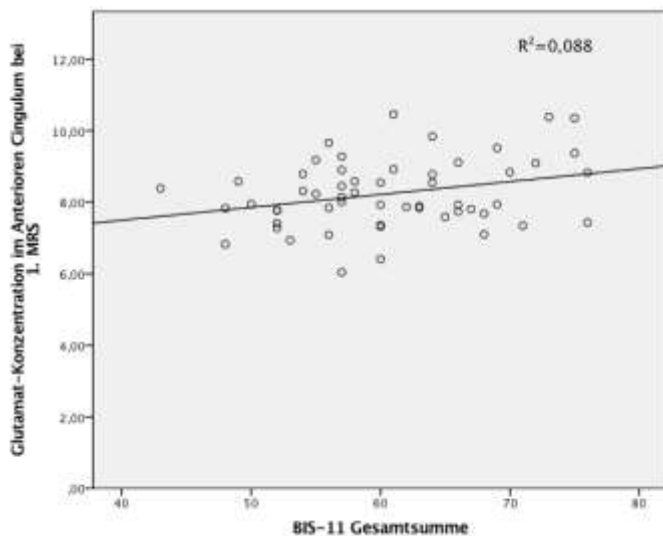


Abb.10 Korrelation von Glutamat und Impulsivität in der Kontrollgruppe

5 Diskussion

5.1 Glutamatkonzentration im Gruppenvergleich

5.1.1 Patienten vs. Kontrollen

Ein Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen der frühen Abstinenz auf die Glutamatkonzentration im anterioren cingulären Cortex im Rahmen einer Alkoholabhängigkeit zu untersuchen bzw. die Hypothese einer erhöhten Glu-Konzentration bei Alkoholabhängigen in der frühen Abstinenz zu prüfen. Die Glu-Konzentration im ACC war bei den 56 Alkoholabhängigen (ADP; 38 Männer, 18 Frauen) am 13. Abstinenztag (AT) signifikant höher als bei den nach Alter und Geschlecht parallelisierten 56 gesunden Kontrollpersonen (HC; 37 Männer, 19 Frauen) - unabhängig vom Zigarettenkonsum (in Packungsjahren), den Bildungsjahren und dem Lebensalkoholkonsum (erhoben mittels LDH). Somit kann *Hypothese 1* angenommen werden.

Lee und Kollegen veröffentlichten die ersten Ergebnisse über mit ^1H -MRS gemessene Glu-Konzentrationen im ACC bei 13 ADP, mit durchschnittlich 15 AT zum Messzeitpunkt, im Vergleich zu 18 HC (Lee et al., 2007). Diese Querschnittstudie ergab keinen signifikanten Unterschied der absoluten Glu-Konzentration im ACC zwischen ADP und HC. Die Autoren postulierten, dass diese bei den ADP aufgrund der über zweiwöchigen Abstinenz schon wieder abgesunken sein könnte, nachdem es besonders im frühen Entzug zu einer Erhöhung kommen könnte. Es wurde jedoch eine signifikant höhere Glu/Cr-Ratio bei den ADP gemessen. Da aber auch die Cr-Konzentration in der ADP-Gruppe signifikant niedriger war (Lee et al., 2007), ist nicht auszuschließen, dass die Glu/Cr-Ratio aufgrund der niedrigen Cr-Konzentration vergleichsweise erhöht war. Zudem ist allgemein die Verwendung der Glu/Cr-Ratio begrenzt sinnvoll, wenn die Cr-Konzentration krankheitsbedingten Schwankungen unterliegt (s. Kapitel 2.5.2), was auch für die Patientengruppe von Lee und Kollegen zutrifft. Die Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit ist darüber hinaus dadurch eingeschränkt, dass die Messungen bei einer Feldstärke von 1,5 T durchgeführt wurden, was eine im Vergleich zu 3 T deutlich geringere Sensitivität für die Glu-Detektion bedeutet.

Eine 3-T-MRS-Längsschnittstudie von Frischknecht et al. an 28 ADP und 41 HC ergab eine signifikant höhere Glu-Konzentration im ACC am 1. AT, die sich bis zum 14. AT an das Niveau der HC angleich (Frischknecht et al., 2010). Zu identischem Ergebnis führte die Längsschnittstudie von Hermann et al. an 47 abstinenten ADP im Vergleich zu 57 HC. Die erste Messung im 3-T-Scanner erfolgte am 1. AT vor dem Höhepunkt der klinischen Entzugssymptomatik und der Gabe von Entzugsmedikamenten, die zweite Messung am 14. AT. Auch hier wurde eine signifikant erhöhte Glu-Konzentration an Tag 1 beobachtet, die sich an Tag 14 dem Niveau der Kontrollprobanden angenähert hatte. Die Autoren stellten darüber hinaus in einer parallel durchgeführten 9,4-T-MRS-Studie an Ratten einen signifikanten Glu-Anstieg in der entsprechenden Gehirnregion in den ersten Stunden des Entzugs fest, mit Normalisierung der Konzentration innerhalb weniger Tage. Dadurch ermöglichten sie erstmals die direkte Translation von Ergebnissen aus Tiermodellen, welche zuvor alleinig die Hypothese der glutamatergen Hyperaktivität im frühen Entzug unterstützt hatten (Rossetti & Carboni, 1995; Weber-Fahr et al., 2010), auf den Menschen.

Im Widerspruch zu dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit erscheint das Studienergebnis von Mon et al. an 44 ADP im Vergleich zu 16 „light/non-drinking controls“ (LD). Von 44 ADP wurden 20 nach ca. einer Woche (9+/-4 AT), 36 ADP nach ca. fünf Wochen (34+/-7 AT) und 11 ADP an beiden Messtagen an einem 4-T-Scanner gemessen. Am ersten Messzeitpunkt (eine Woche nach Entzug) zeigten ADP signifikant niedrigere Glu-Konzentrationen im ACC als LD, welche bei den 11 ADP im Verlauf eines Monats signifikant anstieg. Am zweiten Messtag (fünf Wochen nach Entzug) war der Unterschied nicht mehr signifikant. Da sich auch die NAA- und Cho-Konzentrationen ebenso wie Glu verhielten, interpretierten die Autoren ihr Ergebnis als generalisierte Beeinträchtigung von Bioenergetik bzw. Metabolismus im Entzug, mit nachfolgender Erholung desselben (Mon et al., 2012). Mon und Kollegen zogen auch in Betracht, dass die Glu-Konzentration nach einer initialen Erhöhung im akuten Entzug, welche sie durch den relativ späten Messtermin verpasst haben könnten, auf ein signifikant niedriges Niveau am etwa 9. AT absinken könnte, um sich danach wieder an das normale Niveau anzugleichen. Damit ist aber die von ihnen ebenso beobachtete positive Korrelation von Glu und Anzahl der AT nicht vollständig vereinbar, welche lediglich einen Glu-Anstieg in der frühen Abstinenz erklärt (Mon et al., 2012).

Die Annahme, dass sich die Glu-Konzentration nach einer initialen Konzentrationsveränderung in der frühen Abstinenz normalisiert, wird auch durch das Ergebnis der 4-T-MRS-Studie von Abé et al. bekräftigt, welche sowohl bei 40 ADP als auch bei 28 ADP mit zusätzlicher Substanzabhängigkeit (polysubstance abusers; PSU) nach ca. einmonatiger Abstinenz keine signifikanten Glu-Unterschiede im ACC im Vergleich zu 16 HC beobachteten (Abe et al., 2013).

Einschränkend zur Übertragbarkeit ist allerdings zu erwähnen, dass in beiden Studien als Sequenztechnik nicht die PRESS-Sequenz, sondern die STEAM-Sequenz verwendet wurde (Abe et al., 2013; Mon et al., 2012), welche ein schlechteres Signal-Rausch-Verhältnis aufweist (Backens, 2010).

Im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit scheint zunächst auch die 3-T-MRS-Studie von Bauer und Kollegen an 29 ADP und 31 HC zu stehen, die innerhalb der ersten zehn AT keinen signifikanten Unterschied von Glu im ACC feststellten. 21 ADP hatten im Entzug Diazepam oder Clomethiazol erhalten. Diazepam, ein GABA-Agonist, reduziert indirekt auch die glutamaterge Neurotransmission im Entzug (Qi et al., 2014), sodass man dies theoretisch als eine Ursache der relativ niedrigen Glu-Konzentration bei den ADP deuten könnte. Dies schlossen die Autoren allerdings insofern aus, als dass sie keinen signifikanten Unterschied von Glu zwischen den medizierten und restlichen neun untherapierten ADP beobachteten (Bauer et al., 2013). Eine signifikant höhere Glu-Konzentration wurde von derselben Arbeitsgruppe allerdings im Nucleus accumbens festgestellt. Dadurch konnten die Beobachtungen aus Tierstudien, d.h. eine im frühen Entzug stattfindende Erhöhung der extrazellulären Glu-Konzentration im ebenso zum mesolimbischen System gehörenden Striatum (Rossetti & Carboni, 1995), erstmals beim Menschen nachgewiesen werden (Bauer et al., 2013). Der Nucleus accumbens erhält wichtige glutamaterge Projektionen aus dem ACC und ist mit diesem als gemeinsame Endstrecke an der Vermittlung von Craving und weiterem rückfallfördernden Verhalten beteiligt (Kalivas & Volkow, 2005). Das kombinierte Signal aus Glutamat und Glutamin (Glx) korrelierte sowohl im ACC als auch im Nucleus accumbens mit der Cravingstärke, gemessen an der compulsion-Subskala der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS), was zusätzlich die Bedeutung von Glu für rückfallfördernde Entzugssymptome (wie Craving) unterstreicht (Bauer et al., 2013). Allerdings sei hier erwähnt, dass die Glu-Erhöhung in der Studie von Hermann zwar in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der

Entzugssymptome stand, jedoch nicht mit der Schwere der Symptomausprägung korrelierte (Hermann et al., 2012).

Die von Bauer et al. nachgewiesene Glu-Erhöhung im Nucleus accumbens könnte Ausdruck einer allgemein verstärkten glutamatergen Innervation mit wichtigem Ursprung aus dem ACC sein. Dafür müsste auch der ACC eine vermehrte exzitatorische Neurotransmission aufweisen, was mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit vereinbar wäre, nicht jedoch mit den Ergebnissen von Bauer selbst. Weitere MRS-Studien sollten den Nucleus accumbens und den ACC gleichzeitig untersuchen, eventuell in Kombination mit der Messung lokaler Hirnaktivität mittels fMRT, um den Zusammenhang, möglichst in einer größeren Kohorte, erneut zu prüfen.

Denn eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass aus Zeit- und Machbarkeitsgründen nur ein Voxel untersucht wurde, obwohl die Glu-Veränderungen nicht spezifisch für den ACC sein müssen, wie das Studienergebnis von Bauer und Kollegen impliziert.

Darüber hinaus ist nach wie vor ungeklärt und es bedarf weiterer Erforschung, ob man die mit MRS messbaren Glu-Konzentrationen überhaupt in Aussagen über die glutamaterge Neurotransmission übersetzen kann, da man mit der MRS nicht zwischen den intrazellulären und extrazellulären Transmitterpools unterscheiden kann. Es gibt aber Hinweise die eher dafür sprechen (Hermann et al., 2012; Hillmer et al., 2015): So geht man beispielsweise davon aus, dass zwar stets nur ein kleiner Teil der zentralen Glu-Konzentration aktiv an der Neurotransmission beteiligt ist, letztendlich jedoch der gesamte Glu-Pool den aktiven Neurotransmitterpool durchläuft (Hillmer et al., 2015).

Zusammenfassend spricht die überwiegende Anzahl der erwähnten MRS-Studien und das vorliegende Ergebnis für eine in der frühen Abstinenz erhöhte Glutamatkonzentration im ACC bei alkoholabhängigen Patienten gegenüber Gesunden, wodurch ein weiterer Nachweis für die Annahme eines pathophysiologisch bedeutsamen hyperglutamatergen Zustandes in der frühen Abstinenz (Tsai & Coyle, 1998) gewonnen werden konnte. Es liegen allerdings auch Hinweise dafür vor, dass die Glu-Konzentration nach einer initialen Erhöhung fluktuieren könnte, bis hin zu einer Reduktion bezogen auf den Ausgangswert, bevor sie sich, im Sinne der Erholung von den Folgen des chronischen Alkoholkonsums, wieder dem Niveau der Gesunden angleicht (Hillmer et al., 2015).

Bezüglich der Glu-Konzentration im ACC sind einige Limitationen der vorliegenden Arbeit zu beachten: Es handelt sich hier um eine Querschnittstudie, sodass nur eine Momentaufnahme der Glu-Konzentrationen am ca. 13. AT möglich war. Es lässt sich somit keine Aussage über die vorherige bzw. nachfolgende Dynamik der Konzentration aus diesem Ergebnis ableiten. In Zusammenschau mit den anderen Studien könnte man jedoch annehmen, dass die Konzentration an AT 13 den höchsten Punkt überschritten, d.h. bereits abgenommen hat und kurz darauf das Niveau der Kontrollen erreichen könnte- zumal die Unterschiede statistisch zwar signifikant, rein deskriptiv jedoch nicht groß erscheinen. Der genaue zeitliche Ablauf dieses möglichen Prozesses ist mit allen bislang vorliegenden Ergebnissen allerdings nicht einheitlich zu beschreiben. Daher sollten zukünftig weitere Längsschnittstudien durchgeführt werden, mit vorzugsweise mehr als zwei Messzeitpunkten, um die genaue Dynamik und den zeitlichen Ablauf der Glu-Veränderungen zu erforschen.

Die Dauer der Abstinenz ist ein weiterer zu berücksichtigender Einflussfaktor, denn sie beeinflusst bekanntermaßen die Glu-Konzentration und muss stets zum Vergleich von Studien in Betracht gezogen werden (Meyerhoff, 2014). Die Stichprobe war mit durchschnittlich 13 AT bereits relativ lange abstinent. Die meisten Autoren sehen die ersten zwei Wochen als frühe Abstinenz an (Hillmer et al., 2015), sodass eine Aussage über die frühe Abstinenz am 13. AT noch valide ist. Zukünftige Studien sollten aber besonderen Wert auf eine geringere Abstinenzzeit der Studienteilnehmer legen und ggf. Probanden mit einer über zweiwöchigen Abstinenz ausschließen. Wünschenswert wäre eine MRS-Messung sicherlich im akuten Entzug, da hier die höchste Glu-Konzentration zu erwarten ist. Dies ist jedoch aus ethischen und praktischen Gründen kaum möglich, denn insbesondere ohne Medikation beeinträchtigen Bewegungsartefakte aufgrund von starken Entzugssymptomen die Spektrenqualität. Die Gabe von Entzugsmedikamenten kann wiederum wie bereits erwähnt einen störenden Einfluss auf Glu haben und war deshalb ein Ausschlusskriterium dieser Studie. Eventuell ist der Messzeitpunkt von Hermann et al. (am 1. AT zu Beginn des akuten Entzugs, vor der Medikation) eine zukünftige Option, sofern man ausschließen kann, dass der wahrscheinlich noch erhöhte Blutalkoholgehalt einen Glu-Anstieg bewirkt. Alternativ könnte man das Problem mit sorgfältig angepassten Tiermodellen umgehen, da in der Vergangenheit gezeigt werden konnte, dass eine translationale Herangehensweise in dieser Fragestellung durchaus plausibel zu sein scheint (Hermann et al., 2012).

5.1.2 Männer vs. Frauen

In den bisher erwähnten Studien wurden entweder nur Männer (Bauer et al., 2013; Lee et al., 2007) oder sehr wenige Frauen (Abe et al., 2013; Hermann et al., 2012; Mon et al., 2012) untersucht: ein Phänomen, welches besonders im Kontext der Suchtforschung weit verbreitet scheint. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand deshalb darin, möglichst viele Frauen zu integrieren, um sich der Untersuchung eventueller geschlechtsspezifischer Einflüsse auf die Glutamatkonzentration zu widmen. Interessanterweise wiesen hier alkoholabhängige Frauen die höchste Glutamatkonzentration auf und der Subgruppenvergleich erbrachte eine größere Differenz der Werte zwischen den weiblichen ADP und HC als zwischen den männlichen ADP und HC. Allerdings erreichte keine der Beobachtungen statistische Signifikanz. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigte demnach keine signifikante Beeinflussung der Glu-Konzentration durch das Geschlecht, außerdem scheint keine Interaktion von Diagnose und Geschlecht in Bezug auf Glu vorzuliegen. *Hypothese 2* wird somit zugunsten der Nullhypothese verworfen.

Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit dem Studienergebnis von Mason und Lehert, nach dem die Wirkung des Medikamentes Acamprosat, welches womöglich über eine Senkung des hyperglutamatergen Zustandes das Rückfallrisiko senken soll, keinen Geschlechtsunterschied aufwies (Mason & Lehert, 2012). Allerdings sei hier noch einmal auf die inkonsistente Studienlage zum genauen Mechanismus von Acamprosat verwiesen (s. Kapitel 2.4.5).

Da keine der oben genannten Studien bei ADP den Einfluss des Geschlechts auf Glu im ACC untersuchte, ist die vorliegende Arbeit bezüglich dieser Fragestellung die erste und kann im Folgenden nur mit Studien verglichen werden, die Geschlechtsunterschiede von Glu bei Gesunden untersuchten. Da auch nur wenige Studien den ACC untersuchten, werden im Folgenden auch andere Hirnregionen erwähnt.

Pouwels und Kollegen führten eine Single-Voxel-MRS-Studie (2 T) an 34 Gesunden (17 Männer, 17 Frauen) durch, um die Verteilung verschiedener Metaboliten (inklusive Glutamat) in mehreren Hirnregionen (u.a. kortikale graue und weiße Substanz, Zerebellum, Thalamus) zu messen. Die Ergebnisse lieferten keine Hinweise für

Geschlechtsunterschiede von zentralen Glu-Konzentrationen, allerdings muss limitierend erwähnt werden, dass die Spektren einzelner Hirnregionen zwischen Männern und Frauen inhomogen verteilt waren (Pouwels & Frahm, 1998).

Auch in einer 3-T-MRS-Studie an 12 Gesunden (sieben Männer, fünf Frauen) von Sheffield und Noseworthy zeigte sich die Glu-Differenz zwischen Männern und Frauen im ACC nicht signifikant (Sheffield & Noseworthy, 2010). Hädel et al. beobachteten in einer 3-T-MRS-Studie an 118 Gesunden (59 Männer, 59 Frauen) ebenfalls keinen Geschlechtsunterschied von Glu im ACC, allerdings wurde ein solcher im Hippocampus beobachtet, indem Frauen eine höhere Glu-Konzentration (112 %) aufwiesen als die Männer. Außerdem war die ebenfalls beobachtete signifikante Abnahme von Glu im ACC mit zunehmendem Alter stärker bei den Frauen ausgeprägt (Hädel et al., 2013). Lally et al. stellten bei der 7-T-MRS-Untersuchung von 26 Gesunden (16 Männer, zehn Frauen) keinen Einfluss des Geschlechts auf die Glu-Konzentration im ACC fest, allerdings beobachteten sie eine signifikant geringere Glutaminkonzentration im ACC bei Frauen (Lally et al., 2016). Gorman und Kollegen beobachteten eine signifikant höhere Glu-Konzentration bei gesunden Männern im Vergleich zu Frauen, allerdings im dorsolateralen PFC. Die Autoren stellten diesen Geschlechtsunterschied in möglichen Zusammenhang mit der Wirkung neuroaktiver Geschlechtshormone. Limitierend zur Aussagekraft der Ergebnisse muss man die geringe Stichprobengröße (sieben Männer, sieben Frauen) und die Verwendung der MEGA-PRESS-Sequenz erwähnen, bei der die Reproduzierbarkeit der Glu-Werte schlechter zu sein scheint als bei der PRESS-Sequenz (O'Gorman et al., 2011).

Die 3-T-MRS-Studie von Chang und Kollegen an 62 Gesunden (39 Männer, 23 Frauen) ergab hingegen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede von Glu in der parietalen und frontalen grauen Substanz, den Basalganglien und der frontalen weißen Substanz. Allerdings war die ebenfalls beobachtete altersbedingte Glu-Abnahme in den Basalganglien nur bei den Männern signifikant, was im Kontrast zu oben genannter Beobachtung von Hädel und Kollegen steht (Chang et al., 2009).

Die Autoren postulieren für all diese Beobachtungen einen möglichen kausalen Einfluss von weiblichen steroidal Geschlechtshormonen (Hädel et al., 2013; Sheffield & Noseworthy, 2010) bzw. auch neuroaktivem Testosteron (O'Gorman et al., 2011). Beispielsweise könnte die Östrogenabnahme bei alternden Frauen, aufgrund der

neuroprotektiven „Anti-aging-Wirkung“ von Östrogen, die bei Frauen dominierende Glu-Abnahme im ACC erklären (Hadel et al., 2013).

Die Studienlage, einschließlich der Ergebnisse dieser Arbeit, spricht derzeit eher gegen signifikante Geschlechtseinflüsse auf die Glu-Konzentration im ACC. Andererseits bestehen durchaus Hinweise dafür, dass allgemein Gendereffekte auf Transmitterkonzentrationen bestehen, wenn auch in anderen Hirnregionen und in unterschiedlichen Richtungen. Zukünftig sollte man daher neben dem ACC mehrere Voxel untersuchen, da Geschlechtseffekte auf die Glu-Konzentration in anderen Hirnregionen hier nicht ausgeschlossen werden können. Eventuell könnten diese darüber hinaus mit der Wirkung steroidaler Geschlechtshormone zusammenhängen. Es wird von Autoren angeraten, die Transmitterkonzentrationen bei Frauen in Verbindung mit dem Menstruationszyklus (follikuläre vs. luteale Phase) zu untersuchen, um mögliche hormonbedingte Schwankungen aufzudecken (Sheffield & Noseworthy, 2010). Inwieweit eine geschlechtsspezifische Neuroadaptation bei den Auswirkungen chronischen Alkoholkonsums und im Alkoholentzug besteht und welche Rolle dabei Geschlechtshormone spielen ist nach wie vor nicht geklärt und muss zukünftig erforscht werden (Sharrett-Field et al., 2013).

Wünschenswert wäre zukünftig außerdem eine größere Stichprobe. Zwar ist eine ADP- und HC-Gruppe von jeweils 56 Studienteilnehmern im Vergleich zu den anderen hier genannten Studien und auch gemessen an geltenden Standards für Bildgebungsstudien relativ groß, es konnten allerdings nur 19 alkoholabhängige Frauen eingeschlossen werden. Mit einem Männer:Frauen-Verhältnis von 3:1 ist diese Geschlechterverteilung jedoch im Gegensatz zu bisherigen Studien ein großer Fortschritt. Dennoch sollte es ein Ziel zukünftiger Studien sein, noch mehr Frauen einzuschließen, um schlussendlich mit einer 1:1-Verteilung eventuell vorliegende Geschlechtsunterschiede valide untersuchen zu können.

5.2 Impulsivität im Gruppenvergleich

5.2.1 Patienten vs. Kontrollen

Die abstinenten alkoholabhängigen Patienten (ADP) wiesen signifikant höhere Gesamtwerte auf der Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) auf als die gesunden Kontrollpersonen, sodass *Hypothese 3* angenommen werden kann. Hiermit wurde das Ergebnis anderer Studien repliziert, in denen abstinente ADP ebenso signifikant höhere Gesamtwerte auf der BIS im Vergleich zu den Kontrollen zeigten (Beck et al., 2009; Bjork et al., 2004; Bozkurt et al., 2014; Chen et al., 2007; Pandey et al., 2016; Taylor et al., 2016). In diesen Studien waren darüber hinaus auch die Werte der drei Subskalen bei den ADP signifikant höher, welche dort zusätzlich zur Gesamtsumme untersucht wurden. Es wurde außerdem für andere (aktuell oder in der Vergangenheit bestehende) substanzbezogene Abhängigkeitserkrankungen neben der Alkoholabhängigkeit eine erhöhte Impulsivität, gemessen an Werten der BIS, beschrieben (Allen et al., 1998; Patton et al., 1995; Taylor et al., 2016).

Im Vergleich zur vorliegenden Gruppengröße war die Stichprobe von Pandey und Kollegen mit 20 ADP zwar deutlich kleiner, allerdings wurde ebenso wie hier eine Parallelisierung der Gruppen nach Alter und Geschlecht vollzogen (Pandey et al., 2016). Die ADP wiesen, wie auch in fast allen im Folgenden erwähnten Studien, im Vergleich zur vorliegenden Stichprobe eine um ca. zwei Wochen längere Abstinenz zum Messzeitpunkt auf. Einzig die ADP-Gruppe (N=26) von Taylor et al. war im Mittel bereits über 15 Monate abstinent und zeigte dennoch höhere BIS Werte als die Kontrollgruppe, darüber hinaus wurde hier eine schwache negative Korrelation zwischen der Impulsivität und der Abstinenzlänge gemessen (Taylor et al., 2016).

Björk et al. untersuchten 130 ADP im Vergleich zu 41 HC und fanden signifikant höhere Werte bei den ADP sowohl in der Gesamtsumme, als auch den drei Subskalen der BIS, ebenso verhielt es sich bei den weiteren Fragebögen zur Impulsivität und Aggression. Darüber hinaus zeigten sich ADP in allen ebenfalls durchgeführten Tests im Verhaltenslabor, z.B. im response inhibition oder dem delay discounting task, signifikant impulsiver als die HC. Die BIS-Werte korrelierten allerdings nicht mit den Werten aus den Verhaltenstests (Bjork et al., 2004). Die Tatsache, dass Werte von

Selbstbeurteilungsskalen zumeist nicht mit Ergebnissen aus dem Verhaltenslabor korrelieren, wird von Autoren dadurch erklärt, dass Fragebögen wie die BIS subjektiv eine zeitlich stabile Persönlichkeitseigenschaft erfragen, wohingegen Untersuchungen im Verhaltenslabor durch situative Bedingungen, z.B. der Stimmung des Probanden, beeinflusst werden können (Stanford et al., 2009). Ein Vergleich von Selbstbeurteilungsskalen (wie in der vorliegenden Arbeit erhoben) mit Ergebnissen aus dem Verhaltenslabor erscheint dadurch erschwert. Generell verdeutlichen diese Ergebnisse noch einmal, dass Impulsivität ein sehr komplexes Konstrukt ist und dass dessen Operationalisierung (z.B. Selbstbeurteilung vs. Verhaltensmaß) ebenso heterogen ist, was bei der Einordnung verschiedener Befunde Berücksichtigung finden sollte.

Die Autoren der BIS veröffentlichten empfohlene Richtwerte für eine Einteilung der Summenwerte in hohe Impulsivität (Gesamtsumme ≥ 72), Impulsivität im Bereich normaler Ausprägung (Gesamtsumme 52-71) und ein besonders ausgeprägtes Maß an Impulskontrolle (Gesamtsumme < 52) (Stanford et al., 2009). Vergleicht man diese Werte mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit (s. Kapitel 4.3.1), so stellt man fest, dass die ADP zwar signifikant impulsiver sind als die HC, sich der Mittelwert objektiv gesehen jedoch an der oberen Grenze der „normalen“ Ausprägung ansiedelt und außerdem nur leicht höher ist als bei den Gesunden. Interessanterweise liegen dann auch die durchschnittlichen Mittelwerte der BIS Gesamtsumme bei den meisten genannten Studien lediglich an der oberen Normgrenze der Impulsivität, d.h. die ADP-Gruppen sind im Durchschnitt, wie in dieser Arbeit, nicht hoch impulsiv (Bjork et al., 2004; Bozkurt et al., 2014; Pandey et al., 2016; Taylor et al., 2016). Dazu muss allerdings einschränkend erwähnt werden, dass unter den Autoren noch kein Konsens über die genaue Grenze zu bestehen scheint. Die oben angegebene Grenze von 72 für hohe Impulsivität wird daher bisher leider nicht einheitlich verwendet und ist zusätzlich von den verschiedenen, verwendeten Versionen abhängig. Beispielsweise wurden in der Studie von Chen und Kollegen alle Summenwerte über 69 (entspricht dem oberen Quartil aller BIS Werte) als hohe Impulsivität gewertet, was in deren Studie auf 23 von 57 ADP und 7 von 58 HC zutraf. Augenscheinlich liegt der Anteil der hoch impulsiven Individuen dabei deutlich höher bei den ADP als bei den HC. Die Unterteilung in hoch- und niedrigimpulsive Individuen wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht vorgenommen und es wäre daher zukünftig von Interesse, neben den Mittelwerten auch

die prozentualen Anteile von hoch impulsiven Individuen bei ADP und HC zu vergleichen.

Es besteht dennoch Diskussionsbedarf über die Frage, inwieweit man bei Alkoholabhängigen mit lediglich leicht höheren Impulsivitätswerten in der Gesamtheit überhaupt von einer Impulskontrollstörung sprechen darf- zumal die Schwelle in Richtung Stigmatisierung leicht überschritten ist. So dürfte manch einer schnell der Ansicht sein, Alkoholabhängige könnten schlicht aufgrund ihrer Unfähigkeit, Impulse zu steuern, nicht vom Trinken ablassen (Heinz & Friedel, 2014).

Zwei Studien zeigten, dass early-age of onset (EAO)-ADP höhere Werte auf der BIS zeigten als late-age of onset (LAE)-ADP, zusätzlich einhergehend mit einem schwereren Krankheitsverlauf (Bjork et al., 2004; Dom et al., 2006). Die Beobachtung spricht dafür, dass Impulsivität ein Dispositionsfaktor für die Alkoholabhängigkeit sein könnte, welcher einen früheren Beginn der Alkoholabhängigkeit bedingt. Jedoch kann die Richtung der Kausalität allein durch alle hier vorliegenden Beobachtungen nicht eindeutig belegt werden, insbesondere angesichts der Tatsache, dass es sich bei allen bisherigen Studien, einschließlich der vorliegenden, um Querschnittstudien handelt. Zukünftig wäre die Durchführung weiterer Längsschnittstudien erforderlich, um das Bedingungsgefüge zwischen Impulsivität und Alkoholabhängigkeit richtungsweisender untersuchen zu können.

Interessant wäre es darüber hinaus zu erforschen, inwieweit erhöhte Impulsivität ein Prädiktor für das Rückfallgeschehen sein könnte, nachdem einzelne Hinweise bereits vorliegen. Es wurde mehrfach beobachtet, dass Craving, welches zu den rückfallfördernden Faktoren zählt, bei vergleichsweise impulsiveren alkoholabhängigen Männern und Frauen verstärkt auftritt, sodass bislang zumindest von einer indirekten Beeinflussung des Rückfallgeschehens ausgegangen werden könnte (Evren et al., 2012; Papachristou et al., 2013; Zilberman et al., 2003). Eine Studie von Czapla et al. ergab, dass eine beeinträchtigte response inhibition bei Alkoholabhängigen im Vergleich zu Gesunden ein signifikanter Prädiktor des Rückfalls war. Die selbstbeurteilte Impulsivität, gemessen an der BIS Gesamtsumme, war in der ADP-Gruppe signifikant erhöht, korrelierte allerdings nicht mit den Maßen der response inhibition tasks und wurde nicht als potentieller Rückfallprädiktor untersucht (Czapla et al., 2015). In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Rupp und Kollegen wiesen ADP,

welche die Therapie abbrachen und/oder rückfällig wurden, zu Therapiebeginn eine schwächere response inhibition im Go/No-go task im Vergleich zu therapeutisch adhären ADP auf (Rupp et al., 2012). Weitere prospektive Studien würden sich anbieten, um den Zusammenhang von Impulsivität und Rückfall genauer zu analysieren. Sofern ein Zusammenhang gefunden werden sollte, könnte man die Impulsivität in der Therapie zur Rückfallprophylaxe gezielter und insbesondere in der impulsiven Subgruppe der ADP beeinflussen. Beispielsweise könnten psychoedukative Maßnahmen sowie Training zur Stärkung der Verhaltensinhibition im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie sinnvoll sein, um dem Alkoholabhängigen einen reflektierten Umgang mit eigenen impulsiven Verhaltenseigenschaften zu ermöglichen, das erhöhte Rückfallrisiko aufgrund der gesteigerten Impulsivität bewusster wahrzunehmen und schließlich das Selbstwirksamkeitserleben zu stärken.

5.2.2 Männer vs. Frauen

Der Geschlechtervergleich ergab insgesamt einen Trend für eine höhere Impulsivität bei den Frauen. Im detaillierten Subgruppenvergleich waren in der Gruppe der Alkoholabhängigen die Werte der Frauen lediglich deskriptiv höher als bei den Männern, die gesunden Frauen zeigten hingegen eine signifikant höhere Impulsivität als die gesunden Männer. Der Impulsivitätsunterschied zwischen den Männern (ADP vs. HC) war hochsignifikant, zwischen den Frauen erstaunlicherweise nicht signifikant. *Hypothese 4*, die besagt, dass Männer und Frauen unterschiedliche Werte auf der BIS-11 zeigen, kann bei Untersuchung der Gesamtgruppe nicht bestätigt werden. Betrachtet man nur die Kontrollgruppe, könnte man sie jedoch annehmen. Aufgrund des inkonsistenten Ergebnisses und da der für die Hypothese relevanten Untersuchung die BIS-11 Werte der Patienten- und Kontrollgruppe als gemeinsame Gruppe zugrunde lagen, gilt vorerst weiterhin die Nullhypothese.

Bereits die Begründer der BIS untersuchten Geschlechtsunterschiede der BIS Gesamtsumme innerhalb und zwischen den vier folgenden Studiengruppen: 412 gesunde Studenten (darunter 279 Frauen), 164 substanzabhängige Patienten (darunter 54 Frauen), 84 weitere psychiatrische Patienten (darunter 45 Frauen) und 73 Männer im Gefängnis. Innerhalb der Gruppen bestanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede (Patton et al., 1995). Stanford und Kollegen, teilweise

ebenfalls Begründer der BIS, prüften die Skala im Jahr 2009 erneut auf Geschlechtsunterschiede, im Rahmen einer umfassenden Studie an 1577 gesunden Erwachsenen (393 Männer, 1184 Frauen). Sowohl für die Gesamtsumme als auch die drei Subskalen wurden ebenfalls keine signifikanten Differenzen festgestellt (Stanford et al., 2009). Weitere Studien reihen sich in diese Ergebnisse mit ein, so wurde bei Chen und Kollegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und BIS Werten, jeweils bei Gesunden und ADP, beobachtet (Chen et al., 2007). Auch Dom et al. haben keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in den Gruppen der ADP festgestellt, Gesunde wurden hier allerdings nicht untersucht (Dom et al., 2006). In den restlichen bisher genannten Studien wurden leider keine Gendereffekte untersucht (Bjork et al., 2004; Taylor et al., 2016) oder die Stichprobe bestand nur aus Männern (Bozkurt et al., 2014; Pandey et al., 2016). Die Beobachtung, dass Männer und Frauen keine unterschiedlichen Werte auf der BIS-11 zeigten, konnte in der vorliegenden Arbeit, zumindest bei Betrachtung der Gesamtgruppe und für die Gruppe der Alkoholabhängigen, gestützt werden, sodass die eingangs postulierte Alternativhypothese (*Hypothese 4*) zugunsten der Nullhypothese verworfen wurde. Erstaunlicherweise würde *Hypothese 4* jedoch für die Gruppe der Gesunden zutreffen. Allerdings wurde die signifikante Differenz unter Gesunden in dieser Studie erstmals beobachtet und steht im Widerspruch zur bereits dargelegten Studienlage. Überraschend ist außerdem, dass der Impulsivitätsunterschied zwischen den alkoholabhängigen und gesunden Frauen nicht signifikant war. Ein ähnliches Phänomen, jedoch genau umgekehrt, trat auch in der Studie von Patton und Kollegen auf: Hier war der Unterschied bei den Männern (substanzabhängige Patienten vs. gesunde Studenten) nicht signifikant (Patton et al., 1995). Verwunderlich erscheinen diese Beobachtungen insbesondere vor dem Hintergrund, dass der Zusammenhang von Abhängigkeitserkrankungen mit einer erhöhten Impulsivität, unter Betrachtung der dargelegten Studienlage recht gut belegt erscheint und auch durch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, bei gemeinsamer Betrachtung von Männern und Frauen, gestützt werden konnte.

Es ist eher unwahrscheinlich, dass die Impulsivität durch Faktoren zum Zeitpunkt der Datenerhebung, z.B. durch äußere Stressoren, beeinflusst wurde, da die BIS-11 eine zeitlich stabile Charaktereigenschaft prüft. Ein möglicher Einfluss der soziodemographischen bzw. klinischen Faktoren Alter, Bildung, Zigarettenkonsum und Lebensalkoholkonsum auf die Impulsivität wurde durch vorherige Parallelisierung bzw.

Einschluss entsprechender Kovariablen von vornherein ausgeschlossen. Am ehesten wäre denkbar, dass die gesunde Frauenstichprobe zufallsbedingt überdurchschnittlich impulsiv im Vergleich zu den anderen Subgruppen war, wodurch nicht nur die signifikante Differenz innerhalb der gesunden Kontrollgruppe, sondern auch der nur leichte Impulsivitätsunterschied zwischen ADP und HC, sowie der Trend im Geschlechtervergleich für insgesamt höhere Werte der Frauen zu erklären wäre. Eventuell ist hier also ein falschpositives Ergebnis, d.h. ein statistischer alpha-Fehler, in Betracht zu ziehen, welcher trotz der sehr geringen Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % und weniger, der Natur statistischen Testens entsprechend, nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Aussagekraft der hier gemachten Beobachtung, dass gesunde Frauen impulsiver sind als gesunde Männer, ist daher in Zusammenschau mit den gegensätzlichen Ergebnissen der genannten Studien limitiert. Von diesen erscheinen besonders zwei Studien durch einen deutlich größeren Stichprobenumfang mit teils überdurchschnittlich großen Frauenanteilen (Patton et al., 1995; Stanford et al., 2009) valide.

Der Trend für höhere Werte der Impulsivität bei den Frauen, wird einzig durch das Ergebnis von Lejuez et al. bekräftigt, die eine Stichprobe von 152 abstinenten Substanzabhängigen, inklusive Alkoholabhängigen, u.a. hinsichtlich ihrer Impulsivität untersuchten, wobei die Frauen durchschnittlich eine signifikant höhere Gesamtsumme auf der BIS erreichten als die Männer. Limitierend ist hier allerdings mit nur 37 eingeschlossenen Frauen eine deutlich inhomogene Geschlechterverteilung zu nennen, außerdem ist die Vergleichbarkeit zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit dadurch eingeschränkt, dass keine gesunde Kontrollgruppe untersucht wurde (Lejuez et al., 2007).

Eine Limitation für die Aussagekraft ist darüber hinaus in all diesen Studien, vorliegende eingeschlossen, dass den Analysen eine inhomogene Geschlechterverteilung innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppen zugrunde lag. Einzig die Studie von Allen und Kollegen erreichte ein Geschlechterverhältnis von 1:1 und auch hier hatte das Geschlecht keinen signifikanten Effekt auf die BIS Werte. Allerdings handelte es sich um ehemals Substanzabhängige, d.h. nicht nur Alkoholabhängige, und die Stichprobe war mit 32 Studienteilnehmern sehr klein (Allen et al., 1998). Ein Ziel zukünftiger Studien sollte daher sein, größere Stichproben von Gesunden und Alkoholabhängigen zu rekrutieren und jeweils eine zumindest annähernde 1:1-Geschlechterverteilung zu

erreichen, um die Validität der Untersuchung von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich der Impulsivität in Interaktion mit der Alkoholabhängigkeit zu erhöhen.

Dahingehend wäre es auch interessant zu untersuchen, inwieweit geschlechtsspezifische Faktoren bestehen, welche die Impulsivität situativ verändern. Ein Beispiel ist die sogenannte Untersuchung der stress-response: Es wurde beobachtet, dass Frauen eine stärkere Stressreaktion als Männer aufweisen (Becker & Koob, 2016). Zudem werden alkoholabhängige Frauen eher aufgrund negativer Emotionen rückfällig (Zywiak et al., 2006)- negative Gefühle könnten wiederum auch als „emotionaler Stress“ betrachtet werden. Stress wird als prominenter Faktor im Rückfallgeschehen beschrieben (für eine Übersicht s. Sinha, 2012) und scheint darüber hinaus auch impulsives Verhalten an sich zu verstärken (Ansell et al., 2012), wodurch das Rückfallrisiko zusätzlich indirekt erhöht werden könnte. Das impulsive Verhalten würde hier darin bestehen, in Antwort auf eine Stresssituation in einer unüberlegten und übereilten Weise, ohne Beachtung möglicher Konsequenzen, zur Flasche zu greifen. Dahingehend wäre auch die weitgehend übereinstimmend berichtete Beobachtung aus dem Verhaltenslabor unterstützend, dass sich alkoholabhängige Frauen in impulsive action tasks impulsiver zeigten als Männer (Weafer & de Wit, 2014). Denkbar wäre zusammenfassend demnach ein erhöhtes Rückfallrisiko für Frauen im Vergleich zu Männern im Kontext akuter Stresssituationen.

Zur Erforschung dieses Zusammenhangs würde sich allerdings ein Paradigma im Verhaltenslabor besser eignen als beispielsweise die BIS-11, da das Ergebnis von Verhaltenstests wie bereits erwähnt mehr durch äußere Faktoren, z.B. Stress, modulierbar ist als subjektive Fragebögen, welche zeitlich stabile Persönlichkeitsmerkmale abbilden sollen (Stanford et al., 2009). Therapeutisch gesehen, würden sich im Falle eines positiven Zusammenhangs wissenschaftlich fundierte, geschlechtsspezifische Behandlungsimplicationen ergeben. So könnten insbesondere Frauen von Entspannungsverfahren zur Stressreduktion, Psychotherapie (vor allem kognitive Verhaltenstherapie oder dialektisch-behaviorale Therapie) und weiteren Methoden zur Stärkung der Verhaltenskontrolle in Stresssituationen profitieren. Eine vielversprechende Methode scheint hier auch mindfulness meditation zu sein, welche sich in Studien im Gegensatz zur gewöhnlichen Entspannungstherapie (relaxation training) effizienter in der Stärkung der Verhaltenskontrolle und in der Dämpfung von Stress und negativen Gefühlen zeigte (Tang et al., 2015).

Bezüglich der Messung der Impulsivität in der vorliegenden Studie sind zwei weitere Limitationen zu beachten. Es wurde nur die Gesamtsumme der BIS-11 verwendet, eine vergleichende Betrachtung der Subkategorien war daher nicht möglich. Es ist belegt, dass die Gesamtsumme der deutschen BIS-Version im Vergleich zu den BIS Subkategorien die verlässlichste Unterscheidung zwischen Gruppen erlaubt (Preuss et al., 2008). Wünschenswert wäre es dennoch für das Design zukünftiger Studien, den Beitrag und die Gewichtung jedes der drei Subfaktoren zu verstehen, um einem multidimensionalen Persönlichkeitsmerkmal wie der Impulsivität besser gerecht zu werden und die Beziehung der Impulsivität zu verschiedenen klinischen Charakteristika differenzierter erforschen zu können (Stanford et al., 2009). Außerdem stützen sich die Aussagen über die Impulsivität in der vorliegenden Arbeit nur auf die verwendete BIS-11, welche subjektiv ist und auch von der Motivation bzw. Konzentration des Teilnehmers abhängt. Impulsive Individuen könnten zum Beispiel voreiliger und unüberlegter zu einer Selbsteinschätzung tendieren. Daher sollte man, trotz der erschwerten Vergleichbarkeit beider Methoden, weiterhin stets Verhaltensbeobachtungstests durchführen, um ein solch facettenreiches Persönlichkeitsmerkmal auch in dieser Hinsicht „multidimensional“ erforschen zu können.

5.3 Zusammenhang zwischen Glutamatkonzentration und Impulsivität

Für die Gesamtgruppe konnte bei geringer Effektgröße ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im anterioren cingulären Cortex und den Werten der Barratt Impulsiveness Scale festgestellt werden. In den beiden Gruppen getrennt betrachtet (Patienten und Kontrollen) war die Korrelation jeweils nicht signifikant- in der Kontrollgruppe zeigte sich jedoch ein Trend. *Hypothese 5* kann somit nur für die Gesamtgruppe angenommen werden, getrennt betrachtet gilt für die Gruppe der Alkoholabhängigen und Gesunden vorerst weiterhin die Nullhypothese.

Für die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand liegen bis dato lediglich zwei 3-T-MRS-Studien vor, welche mit nahezu identischer Herangehensweise den Zusammenhang von Glutamat und Impulsivität bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung untersuchten (Ende et al., 2016; Hoerst et al., 2010).

Etwa 57 % aller Borderline-Patienten weisen eine komorbide Abhängigkeitserkrankung auf (für eine Übersicht s. Bornovalova et al., 2005), zudem wurden, wie auch in der vorliegenden Arbeit, erhöhte Glutamatkonzentrationen im ACC und eine erhöhte Impulsivität (gemessen mittels BIS Gesamtwert) berichtet (Hoerst et al., 2010). Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, zwei sich in dieser Hinsicht ähnelnde Erkrankungen bezüglich des Zusammenhangs von Impulsivität und Glutamat zu vergleichen.

Da die Impulsivität im Falle des Vorliegens beider Erkrankungen stärker ausgeprägt ist als bei Patienten mit nur einer der Diagnosen, könnte die Impulsivität entscheidend für die hohe Komorbiditätsrate der Erkrankungen verantwortlich sein und zudem auf demselben neurobiologischen Korrelat beruhen (Bornovalova et al., 2005; Swann et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit war es daher ein Ziel, zu untersuchen, inwiefern die Glutamatkonzentration im ACC, ein für die Verhaltenskontrolle bedeutendes Areal, mit dem Ausmaß der Impulsivität zusammenhängen und somit zumindest eines der zugrundeliegenden neurobiologischen Korrelate darstellen könnte.

Hoerst et al. berichteten nach MR-spektroskopischer Untersuchung an 30 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und 31 nach Alter parallelisierten gesunden Frauen erstmals eine positive Korrelation zwischen der (absoluten) Glu-Konzentration im ACC und der Impulsivität (BIS-11). Beide Parameter waren jeweils in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe, die Korrelation war jedoch in beiden Studiengruppen signifikant (Hoerst et al., 2010). Zu beachten ist hier, dass Probanden mit komorbider Substanzabhängigkeit (bezogen auf die letzten sechs Monate) ausgeschlossen wurden.

Das Ergebnis konnte in einer vergleichbaren 3-T-MRS-Studie von Ende und Kollegen an 26 Borderline-Patientinnen und 30 nach Alter parallelisierten Frauen sowohl für die Gesamtgruppe, als auch für die Patientengruppe repliziert werden. Die BIS Werte waren hier ebenfalls bei den Patientinnen signifikant höher als bei den Gesunden. Allerdings wurde nicht von einer Analyse der Korrelation in der Kontrollgruppe berichtet. Außerdem wurde die Glu-Konzentration im Verhältnis zur Gesamt-Creatinkonzentration (Glu/tCr) bestimmt und Glu/tCr war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (Ende et al., 2016). Bezüglich dieser Punkte ist somit die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit limitiert. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass bei beiden Studien aktuelle Komorbiditäten vorlagen (u.a. Posttraumatische Belastungsstörung

und Zwangsstörungen). In der Studie von Ende und Kollegen lag bei drei Probanden ein aktueller Substanzmissbrauch vor. Insofern kann ein störender Einfluss dieser Komorbiditäten auf die BIS Werte nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist, dass beide genannten Studien, im Gegensatz zur vorliegenden, ausschließlich Frauen untersuchten und es sich natürlich, trotz potentieller Parallelen, um eine andere Erkrankung handelt (Ende et al., 2016; Hoerst et al., 2010).

In der Patientengruppe der vorliegenden Arbeit war die Korrelation erstaunlicherweise nicht signifikant: Die in der frühen Abstinenz beobachtete Glu-Erhöhung (Hyperexzitation) scheint in keinem direkten Zusammenhang mit der ebenfalls erhöhten Impulsivität der alkoholabhängigen Patienten zu stehen. Man könnte somit vorläufig postulieren, dass die Glu-Konzentration im ACC eines der neurobiologischen Korrelate der erhöhten Impulsivität bei Borderline-Patienten darstellt, bei Alkoholabhängigen jedoch nicht. Die Korrelation wurde in der Vergangenheit allerdings nicht nur bei Borderline-Patientinnen mit pathologisch erhöhter Impulsivität, sondern auch bei Gesunden und somit unabhängig von der Diagnose beobachtet (Hoerst et al., 2010). Es besteht daher kein Hinweis für einen krankheitsspezifischen Einfluss auf dieses Wirkgefüge, eher spricht dies für einen allgemein bestehenden Zusammenhang. Dazu passend konnte in der vorliegenden Arbeit eine positive Korrelation von Impulsivität und Glutamat im ACC für die Gesamtgruppe gezeigt werden. Die Effektgrößen für die Gesamtgruppe waren in den beiden anderen Studien bei deutlich geringerer Stichprobengröße mit ca. 10 % zwar doppelt so hoch wie in der vorliegenden Arbeit (Ende et al., 2016; Hoerst et al., 2010), dennoch scheint die höhere Glu-Konzentration insgesamt eher von untergeordneter Bedeutung für die Impulsivität sein. Es ist dabei auch nicht sicher auszuschließen, dass weitere unerkannte Stör- oder Mediatorvariablen für die Korrelation unberücksichtigt blieben. In der vorliegenden Studie sank zum Beispiel die zuvor signifikante Korrelation in der Kontrollgruppe nach statistischer Kontrolle für das Alter auf das Trendniveau.

Bei Ratten wurde eine reduzierte Verhaltenskontrolle bzw. verstärkte Impulsivität nach Injektion eines nicht-selektiven NMDA-Rezeptorantagonisten (CPP) in den mPFC beobachtet (Mirjana et al., 2004; Murphy et al., 2005). Dies spricht dafür, dass eine gestörte glutamaterge Neurotransmission impulsives Verhalten fördert bzw. eine ungehinderte Signaltransduktion von Glutamat offenbar für eine funktionierende

exekutive Kontrolle relevant ist. Bei Alkoholabhängigen wurde im Rahmen von fMRT-Studien eine reduzierte Aktivierung in, für die Verhaltenskontrolle bedeutsamen, präfrontalen Hirnregionen, darunter dem ACC, nachgewiesen, welche zudem im Zusammenhang mit verminderter Selbstkontrolle und erhöhter Impulsivität stand (Chen et al., 2007; Li et al., 2009; für eine Übersicht s. Goldstein & Volkow, 2011). Diese präklinischen und klinischen Beobachtungen deuten eher auf ein Minus-Phänomen (mangelhafte Funktion der kontrollierenden Hirnregionen bzw. des dort wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat) als auf ein Plus-Phänomen (Hyperexzitation bei einem Überschuss an Glutamat im Entzug) bei der Vermittlung impulsiver Verhaltensweisen hin.

Darüber hinaus wurde die Rolle der GABAergen Neurotransmission für die Impulsivität lange vernachlässigt, obwohl hier in jüngster Zeit ein vielversprechendes neues Forschungsgebiet entstanden ist (für eine Übersicht s. Hayes et al., 2014). Ende et al. beobachteten in der bereits genannten Studie einen Trend für eine negative Korrelation der GABA-Konzentration (im ACC) mit der Impulsivität in der Gesamtgruppe (Ende et al., 2016). In einer 4-T-MRS-Studie an 30 gesunden Jugendlichen und 20 jungen Erwachsenen hing eine geringere GABA/Creatin-Konzentration im ACC bei den Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen signifikant mit verstärkter Impulsivität und verminderter response inhibition, gemessen u.a. an BIS Werten und einer schlechteren Performance im Go/No-go task, zusammen (Silveri et al., 2013). In einer Rattenstudie war eine verminderte GABA-A-Rezeptorbindung im ACC bei den hoch impulsiven im Vergleich zu den wenig impulsiven Ratten nachweisbar (Jupp et al., 2013).

Man geht davon aus, dass in der frühen Alkoholabstinenz die GABAerge Neurotransmission noch vermindert ist, was u.a. für das Entstehen der Entzugssymptome verantwortlich gemacht wird (Heinz et al., 2012a). Es wäre denkbar, dass eine Verminderung der inhibitorischen Neurotransmission im Entzug nicht nur Entzugssymptome, sondern auch impulsive Verhaltensweisen bei ADP triggern könnte- nachdem erste Hinweise für eine verminderte GABAerge Neurotransmission bei hoch impulsiven Individuen wie soeben beschrieben bereits vorliegen. Zwei MRS-Studien an ADP konnten allerdings nach ein-, vier- und fünfwöchiger Abstinenz keine verminderte GABA-Konzentration im ACC, verglichen mit Gesunden, feststellen (Abe et al., 2013; Mon et al., 2012). Jedoch war sie bei ADP mit zusätzlicher Substanzabhängigkeit

(PSU) nach einmonatiger Abstinenz signifikant bzw. auf dem Trendniveau niedriger im Vergleich zu ADP bzw. Gesunden, sodass die Autoren bislang nur von GABAergen Konzentrationsveränderungen bei PSU ausgehen (Abe et al., 2013). Mit steter Verbesserung der MRS-Technik und wachsender Verfügbarkeit von Geräten höherer Feldstärke, wird sich in naher Zukunft voraussichtlich eine zuverlässigere Messung von GABA etablieren. Sofern gesichert werden könnte, dass die mit MRS messbaren Konzentrationen von Neurotransmittern eindeutige Auskunft über deren signaltransduktorische Aktivität geben, wäre die MRS eine aussagekräftige Methode, um dieser Fragestellung bei Alkoholabhängigen nachzugehen. So könnte man, nachdem erst zwei Studien mit relativ kleinen Stichproben vorliegen, zunächst validere Aussagen über GABA-Konzentrationen im Entzug bei ADP treffen und diese mit der Impulsivität, operationalisiert durch Verhaltens- und psychometrische Maße, korrelieren.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Zusammenhang zwischen Glutamat und Impulsivität bei Alkoholabhängigen untersucht. Die Hypothese, dass ein Überschuss an Glutamat in Verbindung mit erhöhter Impulsivität steht, konnte hier nicht bestätigt werden. Dennoch liegt in Zusammenschau aller Ergebnisse und der aktuellen Studienlage eine gewisse Verbindung von Glutamat und Impulsivität nahe. Daher müssten sich zunächst weitere MRS-Studien diesem Thema widmen, möglichst mit einer größeren Stichprobe, um die Validität der hier getroffenen Aussagen erhöhen zu können. Außerdem sollten dabei neben dem ACC auch weitere Hirnregionen untersucht werden. Denn eine Limitation ist hier auch, dass nur der ACC auf eine solche Korrelation untersucht wurde, obwohl der gesamte PFC an der Verhaltenskontrolle beteiligt ist und die Rolle des ACC, beispielsweise im Vergleich zum mPFC, bei der Vermittlung von Impulsivität bislang weniger gut belegt ist (Perry et al., 2011). Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Korrelation in anderen präfrontalen Hirnregionen möglicherweise von größerer Bedeutung ist als im ACC. Möglicherweise ist eine weitere Limitation auch in der alleinigen Verwendung eines Selbstbeurteilungsmaßes zu sehen. Wie in Kapitel 5.2.1 erläutert wurde, unterliegt die Glu-Konzentration in der frühen Abstinenz deutlichen Schwankungen. Die BIS prüft hingegen eine zeitlich stabile Charaktereigenschaft und die Aussagekraft über eine situativ veränderte Impulsivität ist daher eingeschränkt. Verhaltenstests, die empfindlich für äußere Einflüsse sind, sind aus diesem Grund möglicherweise geeigneter für eine solche Fragestellung und sollten zumindest ergänzend zur BIS durchgeführt werden.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte bei Alkoholabhängigen eine erhöhte Glutamatkonzentration im ACC in der frühen Abstinenz nachweisen, womit sie die Annahme eines pathophysiologisch bedeutsamen Glutamat-Überschusses und einer verstärkten glutamatergen Neurotransmission in der Entzugsphase stützt. Ebenso konnte ein weiterer Beleg dafür erbracht werden, dass die Alkoholabhängigkeit mit verstärkter Impulsivität verbunden ist: Die alkoholabhängigen Patienten zeigten signifikant höhere Gesamtsummenwerte auf der Barratt Impulsiveness Scale als die Gesunden. Es ist allerdings zu betonen, auch um einer Stigmatisierung im Sinne einer "Willensschwäche" bzw. Impulskontrollstörung entgegenzuwirken, dass es sich hierbei lediglich um eine leicht erhöhte Impulsivität handelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden darüber hinaus erstmals Alkoholabhängige bezüglich der Impulsivität und der Glutamatkonzentration im ACC in Hinblick auf Geschlechtsunterschiede untersucht: Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und in Zusammenschau mit der Studienlage können derzeit weder für Alkoholabhängige, noch für die ebenfalls betrachteten Gesunden Geschlechtsunterschiede angenommen werden. Die vorliegende Arbeit widmete sich überdies erstmalig der Erforschung einer potentiellen Korrelation zwischen erhöhter Glutamatkonzentration im ACC und Impulsivität im Rahmen der Alkoholabhängigkeit. Im Zusammenklang mit Ergebnissen von Studien an Borderline-Patienten, konnte diese zwar bei Betrachtung der Gesamtgruppe, jedoch nicht gesondert für die Gruppe der Alkoholabhängigen gezeigt werden. Somit scheint die erhöhte Glutamatkonzentration im ACC bei Alkoholabhängigen kein neurobiologisches Korrelat für die Vermittlung der verstärkten Impulsivität darzustellen.

Aufbauend auf die vorliegende Querschnittstudie sollten längsschnittliche MRS-Studien folgen, mit dem Ziel einer genaueren Erforschung der Dynamik entzugsbedingter glutamaterger Konzentrationsveränderungen im zeitlichen Verlauf. Neben dem ACC sollten dabei auch weitere Hirnregionen untersucht werden. Für die bessere Einschätzung der Aussagekraft von Konzentrationsveränderungen des Glutamats, wäre zunächst auch die Klärung der Frage wichtig, ob die gemessenen Transmitterkonzentrationen tatsächlich mit signaltransduktorisches Prozessen in Verbindung stehen. In Bezug auf die Erforschung der Impulsivität erscheinen die zusätzliche Analyse der BIS Subkategorien (motorische, aufmerksamkeitsbezogene

und nicht-planende Impulsivität) sowie die Kombination mit Verhaltenstests (z.B. Go/No-go task) sinnvoll. Außerdem sollte das möglicherweise bedeutsame Bedingungsgefüge zwischen Impulsivität und Rückfallgeschehen, sowie dabei auch potentielle geschlechtsspezifische Einflussfaktoren, näher betrachtet werden. Allgemein ist eine möglichst homogene Verteilung von Männern und Frauen in zukünftigen Studien wünschenswert, um Geschlechtsunterschiede bezüglich der Alkoholabhängigkeit valide untersuchen zu können. Aufgrund mangelnder Vergleichsstudien wird das vorliegende Ergebnis bezüglich einer nicht signifikanten Korrelation von Glutamat und Impulsivität bei Alkoholabhängigen als vorläufig betrachtet und sollte zunächst mit größeren Stichproben sowie in Kombination mit Verhaltenstests für die Impulsivität repliziert werden. Weiterhin sollten neurobiologische Mechanismen der Impulsivität erforscht werden, um Zielstrukturen zu definieren, welche in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit zusätzliche Angriffspunkte von verhaltenstherapeutischen und eventuell auch pharmakologischen Maßnahmen darstellen könnten. Die ^1H -MRS bietet in diesem Zusammenhang eine vielversprechende Möglichkeit, um die Beziehung zwischen pathophysiologisch bedeutsamen Neurotransmittern und Persönlichkeitsmerkmalen besser zu verstehen. Darüber hinaus wird dadurch auch die Identifikation von Subgruppen erleichtert, für die eine therapeutische Strategie besonders effizient sein könnte.

Literaturverzeichnis

- Abe, C., Mon, A., Durazzo, T. C., Pennington, D. L., Schmidt, T. P. & Meyerhoff, D. J. (2013). Polysubstance and alcohol dependence: unique abnormalities of magnetic resonance-derived brain metabolite levels. *Drug Alcohol Depend*, 130(1-3), 30-37.
- Alele, P. E. & Devaud, L. L. (2005). Differential adaptations in GABAergic and glutamatergic systems during ethanol withdrawal in male and female rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(6), 1027-1034.
- Allen, T. J., Moeller, F. G., Rhoades, H. M. & Cherek, D. R. (1998). Impulsivity and history of drug dependence. *Drug Alcohol Depend*, 50(2), 137-145.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Ansell, E. B., Gu, P., Tuit, K. & Sinha, R. (2012). Effects of cumulative stress and impulsivity on smoking status. *Hum Psychopharmacol*, 27(2), 200-208.
- Backens, M. (2010). [Basic principles of MR spectroscopy]. *Radiologe*, 50(9), 767-774.
- Bahlmann, M., Preuss, U. W. & Soyka, M. (2002). Chronological relationship between antisocial personality disorder and alcohol dependence. *Eur Addict Res*, 8(4), 195-200.
- Bauer, J., Pedersen, A., Scherbaum, N., Bening, J., Patschke, J., Kugel, H., Heindel, W., Arolt, V. & Ohrmann, P. (2013). Craving in alcohol-dependent patients after detoxification is related to glutamatergic dysfunction in the nucleus accumbens and the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*, 38(8), 1401-1408.
- Beck, A., Schlagenhauf, F., Wustenberg, T., Hein, J., Kienast, T., Kahnt, T., Schmack, K., Hagele, C., Knutson, B., Heinz, A. & Wrase, J. (2009). Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry*, 66(8), 734-742.
- Becker, H. C., Diaz-Granados, J. L. & Hale, R. L. (1997). Exacerbation of ethanol withdrawal seizures in mice with a history of multiple withdrawal experience. *Pharmacol Biochem Behav*, 57(1-2), 179-183.
- Becker, J. B. & Koob, G. F. (2016). Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacol Rev*, 68(2), 242-263.
- Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*, 28(3), 309-369.
- Bjork, J. M., Hommer, D. W., Grant, S. J. & Danube, C. (2004). Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol*, 34(2-3), 133-150.
- Boothby, L. A. & Doering, P. L. (2005). Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther*, 27(6), 695-714.
- Bornovalova, M. A., Lejuez, C. W., Daughters, S. B., Zachary Rosenthal, M. & Lynch, T. R. (2005). Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*, 25(6), 790-812.

- Bozkurt, M., Evren, C., Can, Y., Evren, B., Cetingok, S. & Yilmaz, A. (2014). Relationships of personality dimensions with impulsivity in alcohol-dependent inpatient men. *Nord J Psychiatry*, 68(5), 316-322.
- Chang, L., Jiang, C. S. & Ernst, T. (2009). Effects of age and sex on brain glutamate and other metabolites. *Magn Reson Imaging*, 27(1), 142-145.
- Charlet, K., Schubert, F., Ittermann, B., Gallinat, J. & Walaszek, B. (2011). Metabolic changes due to detoxification in alcohol-dependent patients' brains- a magnetic resonance spectroscopy study, *Alcoholism* (Vol. 45 (3), pp. 300, P132).
- Chen, A. C., Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Tang, Y., Jones, K. A., Chorlian, D. B., Stimus, A. T. & Begleiter, H. (2007). Reduced frontal lobe activity in subjects with high impulsivity and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(1), 156-165.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44(6), 573-588.
- Cloninger, C. R., Bohman, M. & Sigvardsson, S. (1981). Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry*, 38(8), 861-868.
- Cross, C. P., Copping, L. T. & Campbell, A. (2011). Sex differences in impulsivity: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 137(1), 97-130.
- Czapla, M., Simon, J. J., Richter, B., Kluge, M., Friederich, H. C., Herpertz, S., Mann, K., Herpertz, S. C. & Loeber, S. (2015). The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment. *Addict Biol*.
- Dawe, S. & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(3), 343-351.
- De Witte, P. (2004). Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol. *Addict Behav*, 29(7), 1325-1339.
- Deshmukh, A., Rosenbloom, M. J., Sassoon, S., O'Reilly, A., Pfefferbaum, A. & Sullivan, E. V. (2003). Alcoholic men endorse more DSM-IV withdrawal symptoms than alcoholic women matched in drinking history. *J Stud Alcohol*, 64(3), 375-379.
- Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS). (2013). *Alkoholabhängigkeit. Suchtmedizinische Reihe Band 1*.
- Deutsche Hauptstelle Für Suchtfragen (DHS). (2015). *Jahrbuch Sucht 2015*. Lengerich: Pabst
- Dick, D. M., Smith, G., Olausson, P., Mitchell, S. H., Leeman, R. F., O'Malley, S. S. & Sher, K. (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addict Biol*, 15(2), 217-226.
- Dom, G., Hulstijn, W. & Sabbe, B. (2006). Differences in impulsivity and sensation seeking between early- and late-onset alcoholics. *Addict Behav*, 31(2), 298-308.
- Drummond, D. C. (2000). What does cue-reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95 Suppl 2, S129-144.
- Ebay Kleinanzeigen. Retrieved November 16, 2015, from <http://kleinanzeigen.ebay.de>
- Edwards, G. (1990). Withdrawal symptoms and alcohol dependence: fruitful mysteries. *Br J Addict*, 85(4), 447-461.
- Ely, M., Hardy, R., Longford, N. T. & Wadsworth, M. E. (1999). Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol Alcohol*, 34(6), 894-902.
- Ende, G., Cackowski, S., Van Eijk, J., Sack, M., Demirakca, T., Kleindienst, N., Bohus, M., Sobanski, E., Krause-Utz, A. & Schmahl, C. (2016). Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC

- Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 41(2), 410-418.
- Erol, A. & Karpyak, V. M. (2015). Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*, 156, 1-13.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E. & Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev*, 31(1), 81-90.
- Eysenck, H. J. & Eysenck, S. B. G. (1991). *Manual of the Eysenck Personality Scales*. London: Hodder&Stoughton.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. (2001). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/P W/ PSY SCREEN)*. New York: New York State Psychiatric Institute.
- Franke, A. (2005). Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit bei Frauen. In *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten* (Vol. 2, pp. 457-464): Springer.
- Frezza, M., di Padova, C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. & Lieber, C. S. (1990). High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*, 322(2), 95-99.
- Frischknecht, U., Hermann, D., Hoerst, M., Tunc-Skarka, N., Kiefer, F., Ende, G. & K.F., M. (2010). Increased ACC-Glutamate levels in patients during alcohol withdrawal return to normal after two weeks of abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 34, 132A.
- Gallinat, J., Kunz, D., Lang, U. E., Neu, P., Kassim, N., Kienast, T., Seifert, F., Schubert, F. & Bajbouj, M. (2007). Association between cerebral glutamate and human behaviour: the sensation seeking personality trait. *Neuroimage*, 34(2), 671-678.
- Gass, J. T. & Olive, M. F. (2008). Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol*, 75(1), 218-265.
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*, 12(11), 652-669.
- Grobin, A. C., Matthews, D. B., Devaud, L. L. & Morrow, A. L. (1998). The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*, 139(1-2), 2-19.
- Gulya, K., Grant, K. A., Valverius, P., Hoffman, P. L. & Tabakoff, B. (1991). Brain regional specificity and time-course of changes in the NMDA receptor-ionophore complex during ethanol withdrawal. *Brain Res*, 547(1), 129-134.
- Hädel, S., Wirth, C., Rapp, M., Gallinat, J. & Schubert, F. (2013). Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain. *J Magn Reson Imaging*, 38(6), 1480-1487.
- Hartmann, A. S., Rief, W. & Hilbert, A. (2011). Psychometric properties of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale, Version 11 (BIS-11) for adolescents. *Percept Mot Skills*, 112(2), 353-368.
- Hayes, D. J., Jupp, B., Sawiak, S. J., Merlo, E., Caprioli, D. & Dalley, J. W. (2014). Brain gamma-aminobutyric acid: a neglected role in impulsivity. *Eur J Neurosci*, 39(11), 1921-1932.

- Heinz, A., Batra, A., Scherbaum, N. & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2012a). Alkoholabhängigkeit-diagnostische Kriterien und ihre neurobiologischen Korrelate. In *Neurobiologie der Abhängigkeit* (pp. 26-39): Kohlhammer.
- Heinz, A., Batra, A., Scherbaum, N. & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2012b). Einleitung: Wozu dient die Kenntnis der neurobiologischen Grundlagen der Alkohol-, Nikotin- und Drogenabhängigkeit? In *Neurobiologie der Abhängigkeit* (pp. 9-20): Kohlhammer.
- Heinz, A., Batra, A., Scherbaum, N. & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2012c). Serotonerge Funktionsstörung und die akuten Wirkungen des Alkoholkonsums. In *Neurobiologie der Abhängigkeit* (pp. 116-119): Kohlhammer.
- Heinz, A. & Friedel, E. (2014). [DSM-5: important changes in the field of addictive diseases]. *Nervenarzt*, 85(5), 571-577.
- Heinz, A., Higley, J. D., Gorey, J. G., Saunders, R. C., Jones, D. W., Hommer, D., Zajicek, K., Suomi, S. J., Lesch, K. P., Weinberger, D. R. & Linnoila, M. (1998). In vivo association between alcohol intoxication, aggression, and serotonin transporter availability in nonhuman primates. *Am J Psychiatry*, 155(8), 1023-1028.
- Heinz, A. J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P. & Heinz, A. (2011). Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci*, 12(7), 400-413.
- Hermann, D., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Hoerst, M., Frischknecht, U., Tunc-Skarka, N., Perreau-Lenz, S., Hansson, A. C., Krumm, B., Kiefer, F., Spanagel, R., Mann, K., Ende, G. & Sommer, W. H. (2012). Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biol Psychiatry*, 71(11), 1015-1021.
- Higley, J. D., Suomi, S. J. & Linnoila, M. (1996). A nonhuman primate model of type II alcoholism? Part 2. Diminished social competence and excessive aggression correlates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(4), 643-650.
- Hillmer, A. T., Mason, G. F., Fucito, L. M., O'Malley, S. S. & Cosgrove, K. P. (2015). How Imaging Glutamate, gamma-Aminobutyric Acid, and Dopamine Can Inform the Clinical Treatment of Alcohol Dependence and Withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 39(12), 2268-2282.
- Hinckers, A. S., Laucht, M., Schmidt, M. H., Mann, K. F., Schumann, G., Schuckit, M. A. & Heinz, A. (2006). Low level of response to alcohol as associated with serotonin transporter genotype and high alcohol intake in adolescents. *Biol Psychiatry*, 60(3), 282-287.
- Hoerst, M., Weber-Fahr, W., Tunc-Skarka, N., Ruf, M., Bohus, M., Schmahl, C. & Ende, G. (2010). Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 67(9), 946-954.
- Hoffman, P. L., Rabe, C. S., Moses, F. & Tabakoff, B. (1989). N-methyl-D-aspartate receptors and ethanol: inhibition of calcium flux and cyclic GMP production. *J Neurochem*, 52(6), 1937-1940.
- Holmes, A., Spanagel, R. & Krystal, J. H. (2013). Glutamatergic targets for new alcohol medications. *Psychopharmacology (Berl)*, 229(3), 539-554.
- Jansen, J. F., Backes, W. H., Nicolay, K. & Kooi, M. E. (2006). 1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*, 240(2), 318-332.
- Jupp, B., Caprioli, D., Saigal, N., Reverte, I., Shrestha, S., Cumming, P., Everitt, B. J., Robbins, T. W. & Dalley, J. W. (2013). Dopaminergic and GABA-ergic markers of

- impulsivity in rats: evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 37(9), 1519-1528.
- Kalivas, P. W. & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162(8), 1403-1413.
- Kendler, K. S., Schmitt, E., Aggen, S. H. & Prescott, C. A. (2008). Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 65(6), 674-682.
- Kennedy, W. K., Leloux, M., Kutscher, E. C., Price, P. L., Morstad, A. E. & Carnahan, R. M. (2010). Acamprosate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 6(3), 363-380.
- Kohnke, M. D. (2008). Approach to the genetics of alcoholism: a review based on pathophysiology. *Biochem Pharmacol*, 75(1), 160-177.
- Kuhn, C. (2015). Emergence of sex differences in the development of substance use and abuse during adolescence. *Pharmacol Ther*, 153, 55-78.
- Lally, N., An, L., Banerjee, D., Niciu, M. J., Luckenbaugh, D. A., Richards, E. M., Roiser, J. P., Shen, J., Zarate, C. A., Jr. & Nugent, A. C. (2016). Reliability of 7T (1) H-MRS measured human prefrontal cortex glutamate, glutamine, and glutathione signals using an adapted echo time optimized PRESS sequence: A between- and within-sessions investigation. *J Magn Reson Imaging*, 43(1), 88-98.
- Lee, E., Jang, D. P., Kim, J. J., An, S. K., Park, S., Kim, I. Y., Kim, S. I., Yoon, K. J. & Namkoong, K. (2007). Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *Neuroreport*, 18(14), 1511-1514.
- Lejuez, C. W., Bornovalova, M. A., Reynolds, E. K., Daughters, S. B. & Curtin, J. J. (2007). Risk factors in the relationship between gender and crack/cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol*, 15(2), 165-175.
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C. & de Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(8), 1334-1345.
- Lewis, B. & Nixon, S. J. (2014). Characterizing gender differences in treatment seekers. *Alcohol Clin Exp Res*, 38(1), 275-284.
- Li, C. S., Luo, X., Yan, P., Bergquist, K. & Sinha, R. (2009). Altered impulse control in alcohol dependence: neural measures of stop signal performance. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(4), 740-750.
- Lovinger, D. M., White, G. & Weight, F. F. (1989). Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science*, 243(4899), 1721-1724.
- Maisel, N. C., Blodgett, J. C., Wilbourne, P. L., Humphreys, K. & Finney, J. W. (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*, 108(2), 275-293.
- Mann, K. (2002). *Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen*: Pabst Science Publishers.
- Mann, K., Ackermann, K., Croissant, B., Mundle, G., Nakovics, H. & Diehl, A. (2005). Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcohol Clin Exp Res*, 29(5), 896-901.
- Mason, B. J. & Lehert, P. (2012). Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res*, 36(3), 497-508.
- McCusker, C. G. & Brown, K. (1990). Alcohol-predictive cues enhance tolerance to and precipitate "craving" for alcohol in social drinkers. *J Stud Alcohol*, 51(6), 494-499.
- Meyerhoff, D. J. (2014). Brain proton magnetic resonance spectroscopy of alcohol use disorders. In *Handbook of Clinical Neurology, Alcohol and the Nervous System* (Vol. 125, pp. 313-337): Elsevier.

- Meyerhoff, D. J., Durazzo, T. C. & Ende, G. (2013). Chronic alcohol consumption, abstinence and relapse: brain proton magnetic resonance spectroscopy studies in animals and humans. *Curr Top Behav Neurosci*, 13, 511-540.
- Mirjana, C., Baviera, M., Invernizzi, R. W. & Balducci, C. (2004). The serotonin 5-HT_{2A} receptors antagonist M100907 prevents impairment in attentional performance by NMDA receptor blockade in the rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 29(9), 1637-1647.
- Mitchell, J. M., Fields, H. L., D'Esposito, M. & Boettiger, C. A. (2005). Impulsive responding in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(12), 2158-2169.
- Mlynarik, V., Gruber, S. & Moser, E. (2001). Proton T (1) and T (2) relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. *NMR Biomed*, 14(5), 325-331.
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M. & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783-1793.
- Mon, A., Durazzo, T. C. & Meyerhoff, D. J. (2012). Glutamate, GABA, and other cortical metabolite concentrations during early abstinence from alcohol and their associations with neurocognitive changes. *Drug Alcohol Depend*, 125(1-2), 27-36.
- Moykkynen, T. & Korpi, E. R. (2012). Acute effects of ethanol on glutamate receptors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 111(1), 4-13.
- Murphy, E. R., Dalley, J. W. & Robbins, T. W. (2005). Local glutamate receptor antagonism in the rat prefrontal cortex disrupts response inhibition in a visuospatial attentional task. *Psychopharmacology (Berl)*, 179(1), 99-107.
- National Institute On Alcohol Abuse And Alcoholism. (2013). Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5. Retrieved November 23, 2015, from <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.htm>
- Niciu, M. J., Kelmendi, B. & Sanacora, G. (2012). Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*, 100(4), 656-664.
- O'Gorman, R. L., Michels, L., Edden, R. A., Murdoch, J. B. & Martin, E. (2011). In vivo detection of GABA and glutamate with MEGA-PRESS: reproducibility and gender effects. *J Magn Reson Imaging*, 33(5), 1262-1267.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Pandey, A. K., Kamarajan, C., Manz, N., Chorlian, D. B., Stimus, A. & Porjesz, B. (2016). Delta, theta, and alpha event-related oscillations in alcoholics during Go/NoGo task: Neurocognitive deficits in execution, inhibition, and attention processing. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 65, 158-171.
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., Bongers, P., Beunen, S. & Jansen, A. (2013). Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 228(4), 641-649.
- Pattij, T. & Vanderschuren, L. J. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci*, 29(4), 192-199.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
- Perry, J. L., Joseph, J. E., Jiang, Y., Zimmerman, R. S., Kelly, T. H., Darna, M., Huettl, P., Dwoskin, L. P. & Bardo, M. T. (2011). Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: translation to prevention and treatment interventions. *Brain Res Rev*, 65(2), 124-149.

- Petroff, O. A., Yu, R. K. & Ogino, T. (1986). High-resolution proton magnetic resonance analysis of human cerebrospinal fluid. *J Neurochem*, 47(4), 1270-1276.
- Pouwels, P. J. & Frahm, J. (1998). Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med*, 39(1), 53-60.
- Preuss, U. W., Rujescu, D., Giegling, I., Watzke, S., Koller, G., Zetzsche, T., Meisenzahl, E. M., Soyka, M. & Moller, H. J. (2008). [Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale]. *Nervenarzt*, 79(3), 305-319.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30(6), 672-679.
- Qi, Z., Tretter, F. & Voit, E. O. (2014). A heuristic model of alcohol dependence. *PLoS One*, 9(3), e92221.
- Quillen, E. E., Chen, X. D., Almasy, L., Yang, F., He, H., Li, X., Wang, X. Y., Liu, T. Q., Hao, W., Deng, H. W., Kranzler, H. R. & Gelernter, J. (2014). ALDH2 is associated to alcohol dependence and is the major genetic determinant of "daily maximum drinks" in a GWAS study of an isolated rural Chinese sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 165B(2), 103-110.
- Reiser, M., Kuhn, F.-P. & Debus, J. (2011). Magnetresonanztomographie. In *Duale Reihe Radiologie* (3. ed., pp. 79-83): Thieme.
- Rich, J. S. & Martin, P. R. (2014). Co-occurring psychiatric disorders and alcoholism. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 125, pp. 573-588): Elsevier.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J. & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, 56(2), 129-140.
- Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-291.
- Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1507), 3137-3146.
- Rossetti, Z. L. & Carboni, S. (1995). Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *Eur J Pharmacol*, 283(1-3), 177-183.
- Rupp, C. I., Kemmler, G., Kurz, M., Hinterhuber, H. & Fleischhacker, W. W. (2012). Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs*, 73(4), 625-634.
- Samochowiec, J., Samochowiec, A., Puls, I., Bienkowski, P. & Schott, B. H. (2014). Genetics of alcohol dependence: a review of clinical studies. *Neuropsychobiology*, 70(2), 77-94.
- Schubert, F., Gallinat, J., Seifert, F. & Rinneberg, H. (2004). Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage*, 21(4), 1762-1771.
- Schuckit, M. A. & Irwin, M. (1989). An analysis of the clinical relevance of type 1 and type 2 alcoholics. *Br J Addict*, 84(8), 869-876.
- Schuckit, M. A., Mazzanti, C., Smith, T. L., Ahmed, U., Radel, M., Iwata, N. & Goldman, D. (1999). Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 45(5), 647-651.
- Schuckit, M. A. & Smith, T. L. (1996). An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 53(3), 202-210.

- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- Schweinsburg, B. C., Alhassoon, O. M., Taylor, M. J., Gonzalez, R., Videen, J. S., Brown, G. G., Patterson, T. L. & Grant, I. (2003). Effects of alcoholism and gender on brain metabolism. *Am J Psychiatry*, 160(6), 1180-1183.
- Seitz, H. K., Bühringer, G. & Mann, K. (2008). Grenzwerte für den Konsum alkoholischer Getränke: Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS. In *Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, editor. Jahrbuch Sucht 2008* (pp. 205-209). Geesthacht: Neuland.
- Sharrett-Field, L., Butler, T. R., Reynolds, A. R., Berry, J. N. & Prendergast, M. A. (2013). Sex differences in neuroadaptation to alcohol and withdrawal neurotoxicity. *Pflugers Arch*, 465(5), 643-654.
- Sheffield, P. & Noseworthy, M. D. (2010). *Simultaneously assessed GABA/Glutamate/Glutamine concentration gender differences at 3.0T (abstract 940)*. Paper presented at the 18th Annual Meeting of ISMRM, Stockholm, Sweden.
- Shulman, E. P., Harden, K. P., Chein, J. M. & Steinberg, L. (2015). Sex differences in the developmental trajectories of impulse control and sensation-seeking from early adolescence to early adulthood. *J Youth Adolesc*, 44(1), 1-17.
- Siegel, S., Hinson, R. E., Krank, M. D. & McCully, J. (1982). Heroin "overdose" death: contribution of drug-associated environmental cues. *Science*, 216(4544), 436-437.
- Silveri, M. M., Sneider, J. T., Crowley, D. J., Covell, M. J., Acharya, D., Rosso, I. M. & Jensen, J. E. (2013). Frontal lobe gamma-aminobutyric acid levels during adolescence: associations with impulsivity and response inhibition. *Biol Psychiatry*, 74(4), 296-304.
- Sinha, R. (2012). How does stress lead to risk of alcohol relapse? *Alcohol Res*, 34(4), 432-440.
- Skinner, H. A. & Sheu, W. J. (1982). Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *J Stud Alcohol*, 43(11), 1157-1170.
- Spanagel, R., Bartsch, D., Brors, B., Dahmen, N., Deussing, J., Eils, R., Ende, G., Gallinat, J., Gebicke-Haerter, P., Heinz, A., Kiefer, F., Jager, W., Mann, K., Matthaus, F., Nothen, M., Rietschel, M., Sartorius, A., Schutz, G., Sommer, W. H., Sprengel, R., Walter, H., Wichmann, E., Wienker, T., Wurst, W. & Zimmer, A. (2010). An integrated genome research network for studying the genetics of alcohol addiction. *Addict Biol*, 15(4), 369-379.
- Spanagel, R. & Kiefer, F. (2008). Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci*, 29(3), 109-115.
- Spanagel, R., Vengeliene, V., Jandeleit, B., Fischer, W. N., Grindstaff, K., Zhang, X., Gallop, M. A., Krstew, E. V., Lawrence, A. J. & Kiefer, F. (2014). Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 783-791.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E. & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385-395.
- Statistical Parametric Mapping. Retrieved November 20, 2015, from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P. J., Pham, M. & Moeller, F. G. (2004). Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*, 6(3), 204-212.

- Tang, Y. Y., Posner, M. I., Rothbart, M. K. & Volkow, N. D. (2015). Circuitry of self-control and its role in reducing addiction. *Trends Cogn Sci*.
- Taylor, E. M., Murphy, A., Boyapati, V., Ersche, K. D., Flechais, R., Kuchibatla, S., McGonigle, J., Metastasio, A., Nestor, L., Orban, C., Passetti, F., Paterson, L., Smith, D., Suckling, J., Tait, R., Lingford-Hughes, A. R., Robbins, T. W., Nutt, D. J., Deakin, J. F., Elliott, R. & Platform, I. (2016). Impulsivity in abstinent alcohol and polydrug dependence: a multidimensional approach. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Tsai, G. & Coyle, J. T. (1998). The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med*, 49, 173-184.
- Tsai, G., Gastfriend, D. R. & Coyle, J. T. (1995). The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry*, 152(3), 332-340.
- Tunç-Skarka, N. (2009). Evaluierung der metabolischen T2-Relaxationszeiten und Absolutkonzentrationen bei schizophrenen Patienten und Probanden mit „moderatem“ Alkoholkonsum: Wege zur verbesserten Differenzierung psychiatrischer Erkrankungen. Unpublished Inauguraldissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Deutschland.
- Ulmer, S., Backens, M. & Ahlhelm, F. J. (2016). Basic Principles and Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy in Neuroradiology. *J Comput Assist Tomogr*, 40(1), 1-13.
- Umhau, J. C., Momenan, R., Schwandt, M. L., Singley, E., Lifshitz, M., Doty, L., Adams, L. J., Vengeliene, V., Spanagel, R., Zhang, Y., Shen, J., George, D. T., Hommer, D. & Heilig, M. (2010). Effect of acamprosate on magnetic resonance spectroscopy measures of central glutamate in detoxified alcohol-dependent individuals: a randomized controlled experimental medicine study. *Arch Gen Psychiatry*, 67(10), 1069-1077.
- Volkow, N. D. & Baler, R. D. (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*, 76 Pt B, 235-249.
- Walaszek, B., Schubert, F. & Ittermann, B. (2011). *Age dependent brain metabolite T2 values determined at 3 T*. Paper presented at the Annual Meeting of the ESMRMB Congress.
- Weafer, J. & de Wit, H. (2014). Sex differences in impulsive action and impulsive choice. *Addict Behav*, 39(11), 1573-1579.
- Weber-Fahr, W., Ende, G., Sartorius, A., Spanagel, R., Falfan-Melgoza, C., Cleppien, D. & Sommer, W. (2010). *1H MRS profiling at 9.4 T in prefrontal cortex and hippocampus of ethanol dependent rats during intoxication, withdrawal and protracted abstinence (pp Prog #: 2403)*. Paper presented at the 18th Annual Meeting of ISMRM, Stockholm, Sweden.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. & Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (7. ed.). Berlin Heidelberg: Springer.
- White, A. M., Matthews, D. B. & Best, P. J. (2000). Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus*, 10(1), 88-93.
- Wirkner, K., Eberts, C., Poelchen, W., Allgaier, C. & Illes, P. (2000). Mechanism of inhibition by ethanol of NMDA and AMPA receptor channel functions in cultured rat cortical neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 362(6), 568-576.
- Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res*, 14(2-3), 169-183.
- Wittchen, H. U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Manual zum SKID-I und SKID-II*. Göttingen: Hogrefe.

- Woodward, J. J. (2000). Ethanol and NMDA receptor signaling. *Crit Rev Neurobiol*, 14(1), 69-89.
- World Health Organization. (2013). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, Version 2013. Retrieved November 23, 2015, from <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm>
- World Health Organization. (2014). *Global status report on alcohol and health 2014*. Geneva.
- Zilberman, M. L., Tavares, H. & el-Guebaly, N. (2003). Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders. *BMC Psychiatry*, 3, 1.
- Zuckerman, M., Eysenck, S. & Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America: cross-cultural, age, and sex comparisons. *J Consult Clin Psychol*, 46(1), 139-149.
- Zywiak, W. H., Stout, R. L., Trefry, W. B., Glasser, I., Connors, G. J., Maisto, S. A. & Westerberg, V. S. (2006). Alcohol relapse repetition, gender, and predictive validity. *J Subst Abuse Treat*, 30(4), 349-353.

Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Die glutamaterge Neurotransmission (Niciu et al., 2012)	13
Abb.2	¹ H-MRS-Spektrum des menschlichen ACC, gemessen bei 3 T (Gallinat et al., 2007)	23
Abb.3	Position des Voxels im ACC (Charlet et al., 2011)	38
Abb.4	Glutamatkonzentrationen von Patienten und Kontrollen	49
Abb.5	Glutamatkonzentrationen (Mittelwerte) der Subgruppen	50
Abb.6	BIS-11 Gesamtsummen von Patienten und Kontrollen	52
Abb.7	BIS-11 Gesamtsummen der Subgruppen	54
Abb.8	Korrelation von Glutamat und Impulsivität in der Gesamtgruppe	56
Abb.9	Korrelation von Glutamat und Impulsivität in der Patientengruppe	56
Abb.10	Korrelation von Glutamat und Impulsivität in der Kontrollgruppe	57

Tabellenverzeichnis

Tab.1	DSM-IV und DSM-5 im Vergleich	5
Tab.2	Soziodemographische und klinische Angaben von Patienten, Kontrollen und Subgruppen	46
Tab.3	Zusammenfassung der statistischen Gruppenvergleiche	47
Tab.4	Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l) im ACC von Patienten und Kontrollen.....	48
Tab.5	Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l) im ACC von Männern und Frauen	49
Tab.6	Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l) im ACC von den Subgruppen	50
Tab.7	Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von Patienten und Kontrollen	51
Tab.8	Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von Männern und Frauen.....	52
Tab.9	Mittelwerte der BIS-11 Gesamtsumme von den Subgruppen.....	53
Tab.10	Pearson-Korrelation der Glutamatkonzentration mit Alter, Packungsjahren und LDH	55

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Wernicke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Eine magnetresonanzspektroskopische Untersuchung der Glutamatkonzentration im anterioren cingulären Cortex und deren Zusammenhang mit Impulsivität bei alkoholabhängigen Männern und Frauen in der frühen Abstinenz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum 03.05.2016

Unterschrift

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Anne Beck für ihre äußerst engagierte, kompetente und zuverlässige Unterstützung. Sie hat mir die entscheidenden Fertigkeiten vermittelt und wertvolle Korrekturen bei der Erstellung dieser Arbeit geleistet. Dank ihrer Warmherzigkeit sowie ihrer humorvollen, geduldigen und ansteckend optimistischen Herangehensweise verlor ich nie die Motivation und den Spaß an diesem Thema. Eine bessere Betreuerin hätte ich mir nicht wünschen können- vielen lieben Dank für alles!

Ich möchte an dieser Stelle auch sehr Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz für die freundliche Überlassung dieser Doktorarbeit und für hilfreiche Anregungen im Doktorandenkolloquium danken.

Bei der Arbeitsgruppe „Emotional Neuroscience“ bedanke ich mich für die nette Zusammenarbeit und die geleistete Vorarbeit im Rahmen der NGFN-plus Studie. Mein Dank gilt hier insbesondere Frau Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Katrin Charlet für ihre stete Ansprechbarkeit und richtungsweisende Hilfestellungen zu Beginn der Arbeit. Mein Dank gebührt außerdem allen weiteren Personen, die an der Datenerhebung beteiligt waren. So danke ich den Studienteilnehmern, den Mitarbeitern der PTB Berlin und den Ärzten sowie dem Pflegepersonal der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charité Campus Mitte, der psychiatrischen Stationen des Sankt Hedwig-Krankenhauses, des Jüdischen Krankenhauses sowie des Bundeswehrkrankenhauses Berlin, ohne deren Beitrag diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Meinem Freund Patrick danke ich ganz besonders für seine liebevolle und bedingungslose Unterstützung, seine Geduld und seine wertvollen Korrekturen. Meiner Schwester Caroline danke ich sehr für wichtige und motivierende Ratschläge sowie das aufmerksame Korrekturlesen. Anita gilt mein Dank für ihre großartige Hilfe bei der finalen Gestaltung. Ich möchte mich auch herzlich bei Max für seine äußerst kompetenten Verbesserungsvorschläge und seine Beratung bedanken, die mir ein Teilgebiet der Physik wesentlich näher brachte.