

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

DISSERTATION

„Der Zusammenhang zwischen strukturellen, präfrontalen  
Gehirnveränderungen, schädlichem Alkoholtrinkverhalten und Impulsivität  
bei gleichzeitiger Kontrolle für ein breites Spektrum an  
alkoholassozierten, konfundierenden Faktoren“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sonja Gröpper

aus Geseke

Datum der Promotion: 25.06.2017

## **Inhalt**

<b>Abstract</b> .....	1
<b>Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung</b> .....	4
<b>Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)</b> .....	6
<b>Publikation</b> .....	7
<b>Lebenslauf</b> .....	15
<b>Komplette Publikationsliste</b> .....	19
<b>Danksagung</b> .....	20

## **Abstract**

The link between impulsiveness and alcohol use problems is well-established: A loss of control meaning not being able to stop drinking even in the face of severe consequences is one of the diagnostic criteria of Alcohol Use Disorders (AUD). In this case the frontal lobe and especially the prefrontal cortex (PFC) are highly important because of their role in higher-order cognitive functions such as decision-making. Moreover, the PFC and its morphometric structure is known to be influenced by alcohol drinking. This situation is aggravated by the fact that the neurotoxic effect of alcohol itself is well known to damage the brain.

So far the association between frontal gray matter volumes (GMV), harmful alcohol drinking and impulsivity, most importantly, controlled for a number of confounding factors e.g. lifetime alcohol consumption, is unclear.

We used Voxel-based morphometry (VBM) to examine 99 subjects with normal to harmful drinking behavior including alcohol dependence, assessed by the “Alcohol Use Disorders Identification Test” (AUDIT). With multiple regression analyses we aimed at finding specific structural markers in the PFC that were associated with the severity of harmful alcohol drinking and we wanted to figure out whether these markers were linked to impulsiveness, measured using the “Barratt Impulsiveness Scale” (BIS). The included confounding variables, which we controlled for in the GMV analysis, were lifetime alcohol and nicotine consumption, age, education and Body Mass Index (BMI). Furthermore, we calculated exploratory analyses regarding the specific effects of the confounding factors.

Harmful alcohol drinking was correlated with lower GMV in the left inferior frontal gyrus, in the right frontal pole and also in the left and right inferior parietal lobe. GMV loss in both prefrontal regions was associated with higher impulsiveness. Follow-up mediation analyses with the Sobel test revealed that the relationship between GMV in the frontal pole and harmful alcohol drinking was mediated by impulsiveness. Additionally, we found a negative correlation of the lifetime alcohol consumption and the decreased volume of the right parahippocampal gyrus.

Our study shows that the severity of harmful alcohol drinking is correlated with structural prefrontal brain volume reductions. These specific GMV changes were independent of alcohol drinking associated covariates, most importantly, of lifetime alcohol consumption. Above all, our findings show that impulsiveness mediated the correlation of GMV in the frontal pole and harmful alcohol drinking. Thus, we state that structural alterations are rather associated with personality traits like impulsiveness than with the lifetime alcohol consumption.

## **Abstrakt**

Es ist bekannt, dass Impulsivität eine Auswirkung auf das Ausmaß des Alkoholkonsums hat: Ein Kontrollverlust, d.h. nicht in der Lage zu sein den Alkoholkonsum trotz Gewissheit über negative Konsequenzen zu beenden, ist eines der Kriterien der alkoholkonsumbezogenen Störungen (AUD). In diesem Zusammenhang ist der Frontallappen, speziell der präfrontale Kortex (PFC), von besonderer Wichtigkeit aufgrund seiner Rolle bei kognitiven Funktionen höherer Ordnung wie zum Beispiel der Entscheidungsfindung. Darüber hinaus ist bekannt, dass der PFC und dessen morphometrische Struktur durch das Trinken von Alkohol beeinflusst werden. Erschwerend kommt hier hinzu, dass der neurotoxische Effekt des Alkohols selbst bekanntermaßen das Gehirn schädigt.

Bislang ist die Assoziation zwischen frontalen Gehirnveränderungen des Volumens der grauen Masse (GMV), schädlichem Alkoholtrinkverhalten und Impulsivität, und hier besonders wichtig, unter Kontrolle für mehrere konfundierende Faktoren, vor allem einschließlich des lebenslangen Alkoholkonsums, nicht erforscht.

Mittels voxelbasierter, morphometrischer Analysen haben wir 99 Probanden mit normalem bis schädlichem Alkoholtrinkverhalten einschließlich Alkoholabhängigkeit, erhoben anhand des "Alcohol Use Disorders Identification Tests" (AUDIT), untersucht. Mit multiplen Regressionsanalysen visierten wir an spezifische strukturelle Marker im PFC zu finden, die mit der Schwere des schädlichen Alkoholtrinkverhaltens assoziiert sind. Darüber hinaus wollten wir herausfinden ob diese Marker mit Impulsivität, gemessen anhand der "Barratt Impulsiveness Scale" (BIS), verbunden sind. Die inkludierten konfundierenden Variablen, für die wir in der GMV-Analyse kontrollierten, waren lebenslanger Alkohol- und Nikotinkonsum, Alter, Schulbildung und Body Mass Index (BMI). Ferner berechneten wir Regressionsanalysen um die spezifischen Effekte dieser konfundierenden Faktoren zu ermitteln.

Das schädigende Alkoholtrinkverhalten korrelierte mit geringerem GMV im linken inferioren frontalen Gyrus, im rechten Frontalpol und ebenso im linken und rechten inferioren Parietallappen. Die GMV-Reduktion in beiden präfrontalen Regionen war assoziiert mit gesteigerter Impulsivität. Follow-Up-Mediationsanalysen anhand des Sobel-Tests zeigten, dass der Mediator des Zusammenhangs zwischen GMV im Frontalpol und schädigendem Alkoholtrinkverhalten die Impulsivität war. Ergänzend ist zu berichten, dass wir eine negative Korrelation zwischen dem lebenslangen Alkoholkonsum und dem reduzierten Volumen im rechten parahippocampalen Gyrus fanden.

Unsere Studie zeigt, dass die Schwere des schädigenden Alkoholtrinkverhaltens mit strukturellen präfrontalen Gehirnvolumenreduktionen korreliert. Diese spezifischen GMV-Veränderungen traten unabhängig von den alkoholassozierten Kovariaten, hierbei am wichtigsten, dem lebenslangen Alkoholkonsum, auf. Vor allem zeigen unsere Ergebnisse, dass die Impulsivität die Korrelation zwischen GMV im Frontalpol und schädigendem Alkoholtrinkverhalten mediiert. Daher konstatieren wir, dass die strukturellen Gehirnveränderungen eher mit Persönlichkeitseigenschaften wie der Impulsivität als mit dem lebenslangen Alkoholkonsum assoziiert sind.

## **Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung**

„Ich, Sonja Gröpper, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Der Zusammenhang zwischen strukturellen, präfrontalen Gehirnveränderungen, schädlichem Alkoholtrinkverhalten und Impulsivität bei gleichzeitiger Kontrolle für ein breites Spektrum an alkoholassoziierten, konfundierenden Faktoren“ 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](http://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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben ist.

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

**Publikation:** Gröppler S\*, Spengler S\*, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, Bermpohl F. *Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study.* J Psychiatr Res. 2016 Aug 7;83:16-23. \* = gleichberechtigte Erstautorenschaft.

### Beitrag im Einzelnen aller beteiligten Autoren:

Sonja Gröppler (SG), Dr. Stephanie Spengler (SS), Dr. Corinde Wiers (CEW), Dr. Stefan Gutwinski (STG), Heiner Stuke (HS) und Prof. Dr. Felix Bermpohl (FB) waren verantwortlich für das Studienkonzept und –design. SG, HS, Christiane Katharina Gawron (CKG) und Jenny Parnack (JP) rekrutierten die Probanden und führten die Messungen durch. SG und SS analysierten die Daten, unterstützt durch HS, CEW und FB. SG und SS erstellten das Manuskript. Alle Autoren unterstützen bei der Ergebnisinterpretation, korrigierten den Inhalt kritisch und gaben ihre Zustimmung für die Einreichung der finalen Version des Manuskripts.

### Detaillierter Beitrag von SG:

Verantwortung für Konzept und Design der Studie, Rekrutierung und Messungen von Probanden, Zusammentragung der Daten, Berechnung der **Datenanalysen mittels VBM** (alle Whole-Brain GMV Analysen) und **SPSS** (alle Korrelationsanalysen), Interpretation der Ergebnisse, Manuskriptentwurf und -korrektur, Einreichung des Manuskripts, Kritikgabe zum Inhalt des Reviews und Bestätigung der finalen Manuskriptversion.

### Inhaltliche Begründung für die geteilte Erstautorenschaft mit SS:

Die Berechnung der **Datenanalyse mittels des Sobel-Tests** (Mediationsanalyse) wurde durch SS initiiert und durchgeführt. Gleichwertig beteiligt waren SS und SG wie oben genannt beim Konzept und Design der Studie, Interpretationen der Ergebnisse, Manuskriptentwurf, -korrektur, -einreichung, -kritik und Bestätigung der finalen Manuskriptversion.

---

Unterschrift

# Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>) des Fachgebiets „PSYCHIATRY“ von 08/2016 sortiert nach Impact Factor

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>  
Journal Citation Reports<sup>®</sup>

2015 JCR Science Edition  
Journal Title: Chicago

Journal Summary List  
subject categories: PSYCHIATRY (NEW CATEGORY SUMMARY LIST)  
Sorted by: Impact Factor (SORT AGAIN)

Journals 21 - 40 (of 140)  
MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ↓				Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics ↓			
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	21	GEN DRUGS	1172-7047	3735	4.910	4.692	0.980	81	6.1	0.00806	1.379
<input type="checkbox"/>	22	BIPOLAR DISORD	1398-5647	5191	4.882	5.327	0.787	89	6.6	0.00954	1.524
<input type="checkbox"/>	23	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	13117	4.704	5.183	1.093	269	6.4	0.02770	1.648
<input checked="" type="checkbox"/>	24	J PSYCHIATR RES	0022-3956	13108	4.465	4.761	0.755	249	7.5	0.02466	1.467
<input type="checkbox"/>	25	SCHIZOPHR RES	0920-9964	19988	4.453	4.882	0.901	423	6.8	0.03488	1.324
<input type="checkbox"/>	26	EUR NEUROPSYCHOPHARM	0924-977X	5775	4.409	4.833	0.765	230	5.0	0.01428	1.430
<input type="checkbox"/>	27	BROG NEUROPSYCHOB	0278-8846	9666	4.361	4.111	1.192	130	6.3	0.01800	1.099
<input type="checkbox"/>	28	INT J NEUROPSYCHOB	1461-1457	5393	4.333	4.450	0.699	186	4.8	0.01379	1.253
<input type="checkbox"/>	29	HOBAD J BIOL PSYCHA	1562-2975	1861	4.159	3.460	0.544	57	4.8	0.00568	1.033
<input type="checkbox"/>	30	EUR ARCH PSY CLIN L	0940-1334	3568	4.113	3.947	0.866	70	8.0	0.00952	0.930
<input type="checkbox"/>	31	INT J EAT DISORDER	0276-7478	7638	4.068	3.692	0.604	149	>10.0	0.00981	1.109
<input type="checkbox"/>	32	EUR PSYCHAI	0924-9338	4239	3.912	3.658	0.896	139	7.2	0.00724	1.056
<input type="checkbox"/>	33	EUR ARCH PSY CLIN L	0951-7867	3006	3.789	3.707	1.425	79	5.9	0.00689	1.170
<input type="checkbox"/>	34	PSYCHOSOM MED	0033-3174	11369	3.638	4.543	0.673	104	>10.0	0.01279	1.993
<input type="checkbox"/>	35	J PSYCHOPHARMACOL	0259-8811	5017	3.627	3.451	1.136	125	5.4	0.01234	1.035
<input type="checkbox"/>	36	GEN SPECTRUMS	1092-8529	1982	3.582	3.444	0.344	64	7.7	0.00188	1.146
<input type="checkbox"/>	37	J AFFECT DISORDERS	0165-0327	21535	3.370	3.996	0.985	735	5.7	0.04688	1.146
<input type="checkbox"/>	38	PSYCHOPHARMACOLOGY	0033-3158	23351	3.540	3.752	0.770	383	9.7	0.03912	1.085
<input type="checkbox"/>	39	AUST NZ J PSYCHAI	0004-8674	5635	3.536	3.775	1.399	97	7.9	0.00894	1.107
<input type="checkbox"/>	40	DEMENT GERIATR COGN	1420-8008	4202	3.408	3.228	0.433	67	7.4	0.00716	0.981

MARK ALL UPDATE MARKED LIST  
Journals 21 - 40 (of 140)

Access this list online  
Copyright © 2016 Thomson Reuters

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ↓				Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics ↓			
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	21	GEN DRUGS	1172-7047	3735	4.910	4.692	0.980	81	6.1	0.00806	1.379
<input type="checkbox"/>	22	BIPOLAR DISORD	1398-5647	5191	4.882	5.327	0.787	89	6.6	0.00954	1.524
<input type="checkbox"/>	23	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	13117	4.704	5.183	1.093	269	6.4	0.02770	1.648
<input checked="" type="checkbox"/>	24	J PSYCHIATR RES	0022-3956	13108	4.465	4.761	0.755	249	7.5	0.02466	1.467

J PSYCHIATR RES Rank 24/140 mit IF 4.465 und Eigenfactor 0.02466

## **Publikation**

Gröpper S\*, Spengler S\*, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, BERPohl F. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study. J Psychiatr Res. 2016 Aug 7; 83:16-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.006>

\*= gleichberechtigte Erstautorenschaft















## **Lebenslauf**

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







## **Komplette Publikationsliste**

### **Originalarbeiten in Journals mit Peer-Review-Verfahren**

- 1) Wiers CE, Gladwin TE, Ludwig VU, Gröpper S, Wiers RW, Walter H, BERPPOHL F. *Comparing three cognitive biases for alcohol cues in alcohol dependence*. Alcohol&Alcoholism, 2016 Sep 20. [Epub ahead of print]. **IF 2.724**.
- 2) Gröpper S\*, Spengler S\*, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Wiers CE, BERPPOHL F. *Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: a voxel-based morphometry study*. J Psychiatr Res. 2016 Aug 7; 83:16-23. \* = gleichberechtigte Erstautorenschaft. **IF 4.465**.
- 3) Stuke H, Gutwinski S, Wiers CE, Gröpper S, Parnack S, Gawron CK, Schmidt T, Spengler S, BERPPOHL F. *To drink or not to drink: Harmful drinking is associated with hyperactivation of reward areas rather than hypoactivation of control areas*. J Psychiatry Neurosci. 2016 Apr; 41(3): E24-36. **IF 5.861**.
- 4) Wiers CE\*, Gawron CK\*, Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Lindenmeyer J, Walter H, BERPPOHL F. *Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients*. Psychiatry Res. 2015 Aug 30; 233(2):125-30.  
\* = gleichberechtigte Erstautorenschaft. **IF 2.964**.

### **Koautorenschaften bei Posterpräsentationen**

- 5) Wiers, CE, Gladwin TE, Gröpper S, Heinz A, Wiers RW, Rinck M, Lindenmeyer J, Walter H\*, BERPPOHL F\*. *Neural effects of retraining alcohol approach tendencies in alcohol-dependence*. Kongress von HBM (*Human Brain Mapping*), 2015.
- 6) Gawron CK, Wiers CE, Gröpper S, Spengler S, Lindenmeyer J, Wüstenberg T, BERPPOHL F. *Strukturelle Veränderungen der grauen Substanz mittels VBM-Analyse bei alkoholabhängigen Patienten korrelieren mit Impulsivität*. Kongress der DGPPN (*Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde*), 2013.
- 7) Stuke H, Gutwinski S, Parnack J, Gröpper S, Wiers CE, BERPPOHL F. *Veränderte Entscheidungsprozesse bei Personen mit missbräuchlichem Alkoholkonsum*. Deutscher Suchtkongress, 2013.

## **Danksagung**

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit liegt sie nun vor Ihnen: meine Dissertation. Damit ist es an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser herausfordernden, aber ungemein bereichernden Phase meiner akademischen Laufbahn begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Felix BERPohl: In erster Linie danke für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Ich verdanke ihm darüber hinaus jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv, professionell, warmherzig begleitet und sehr gut organisiert. Besonders bedanken möchte ich mich für den kompetenten Rat, die motivierende Art und die Hilfe in zahlreichen Gelegenheiten, die mir sehr zugute kamen.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr. Stephanie Spengler. Jederzeit gewährte sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Ihre wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen. Dankbar anerkennen will ich auch ihre immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft mich bestmöglich zu unterstützen und ihr großes Wissen rund um Wissenschaft und bildgebende Verfahren weiterzugeben.

Für den unermüdlichen, professionellen, freundschaftlichen und auch in kritischen Momenten permanenten Beistand danke ich Dr. Corinde Wiers aus dem „Joystick“-Projekt ganz herzlich. Vielen Dank für die zahlreichen konstruktiven Gespräche bei der Zusammenführung und Auswertung des Datenmaterials. Für ihre konstruktiven Ideen, ihre liebe- und humorvolle Art und die sehr ansteckende Begeisterung für die Forschung gebührt ihr ganz besonderer Dank.

Bei Heiner Stuke will ich mich von ganzem Herzen für seine tatkräftige Unterstützung bei der Konzeptionisierung und Durchführung der Studie bedanken. Besonders erwähnt sei, dass seine Unterstützung insbesondere bei der technischen Datenaufbereitung unentbehrlich war. An dieser Stelle möchte ich ebenso den weiteren „ZEBRAS“ Dr. Stefan Gutwinski und Jenny Parnack meinen herzlichen Dank für die jahrelange, sehr erfreuliche Zusammenarbeit aussprechen.

Ein besonderes Dankeschön gilt darüber hinaus für eine für mich sehr wertvolle weitere Person des „Joystick“-Teams: Christiane (Katharina) Gawron, mit der ich über einen langen Zeitraum in Kooperation eng zusammenarbeitete und die zum Gelingen meines Projektes maßgeblich beitrug. Auch in misslichen Situationen stand sie mir mit ihrer freundlichen und aufmunternden Art stets mit Rat und Tat zur Seite.

Ebenso Herr Dr. Torsten Wüstenberg und seine zahlreichen VBM-Lehrstunden mit hilfreichen Tipps zu technischen Belangen und konstruktiver Kritik dürfen nicht ohne ein Wort des Danks verbleiben.

Mein allerhöchster Dank von Herzen geht an meine Schwester Sabrina Gröpper, die mir seit jeher in Höhen und Tiefen in allen Arbeitsphasen beistand. Ihre schwesterliche Freundschaft bedeutet mir unbeschreiblich viel. Herzlichen Dank für jedwede Unterstützung und den Beistand, welchen sie jederzeit zu geben bereit war und ist. In diesem Zusammenhang darf auch meine Mutter, der ich höchsten Dank aussprechen möchte, nicht unerwähnt bleiben.

Überdies möchte ich meinen besonderen Dank an Dennis De Matteis aussprechen, der mir immerzu unterstützend und zu jeder Tag- und Nachtzeit liebevoll und fürsorglich zur Seite stand. Zuletzt danke ich aus ganzem Herzen Katja, Martin und allen meinen lieben Freunden für deren Verständnis, die Ausdauer, Ruhe und Geduld.

Ohne die Unterstützung aller genannten wäre diese Arbeit nicht zu dem Werk geworden, welches sie heute ist.