

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

DISSERTATION

„Strukturelle Veränderungen des Gehirns in Verbindung mit der
Inhibitionskontrolle bei Alkoholabhängigkeit“
oder
„Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is
related to stop-signal task performance in alcohol dependent
patients“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christiane Katharina Gawron

aus Baden-Baden

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 2 |
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| Abstract | 4 |
| 1 Einführung | 7 |
| 2 Methodik..... | 11 |
| 2.1 Studiendesign..... | 11 |
| 2.1.1 Ablauf der Studien | 11 |
| 2.1.2 Ein- und Ausschluss-Kriterien..... | 11 |
| 2.2 Tests und statistische Analysen | 12 |
| 3 Ergebnisse | 15 |
| 4 Diskussion | 19 |
| 5 Literaturverzeichnis | 22 |
| 6 Eidesstattliche Versicherung | 27 |
| 7 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen | 28 |
| 8 Ausgewählte Publikationen | 30 |
| 9 Lebenslauf..... | 31 |
| 10 Publikationsliste | 35 |
| 11 Danksagung..... | 36 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ADP: | alcohol-dependent patients |
| CBM: | cognitive bias modification |
| GMV: | gray matter volume |
| fMRI: | functional magnetic resonance imaging |
| AAT: | Approach-avoidance task |
| VBM: | voxel-based morphometry |
| SST: | Stop-signal task |
| BOLD: | blood-oxygen-level-dependent |
| IFG: | inferior frontal gyrus |
| HC: | healthy controls |
| DAQ: | Desire of Alcohol Questionnaire |
| AUDIT: | Alcohol Use Disorder Identification Test |
| LTDH: | Life Time Drinking History |
| WAIS: | Wechsler Adult Intelligence Scale |
| RT: | reaction time |
| ROI: | Region of Interest |
| SSD: | Stop-signal delay |
| SSRT: | Stop-signal reaction time |
| MNI: | Montreal Neurological Institute |
| FEW: | familii wise error |

Abstract

Verhaltensstudien zeigen, dass es bei alkoholabhängigen Patienten (ADP) eine automatische Tendenz gibt, sich Alkohol anzunähern (Alkoholannäherungs-*bias*). Man weiß wenig über die Prozesse im Gehirn, die dieser automatischen Annäherung bei der Sucht unterliegen. "*Cognitive bias modification*" (CBM) Training, welches einen Annäherungs-*bias* herunterregulieren kann, reduziert bei ADP das *Craving* nach Alkohol sowie die Rückfallraten. Somit untersuchten wir die Effekte dieses Trainings mittels Reizantworten bei ADP. Zusätzlich soll eine Beeinträchtigung der Inhibitionskontrolle einen Einfluss auf den habituellen Alkoholkonsum haben. Es konnte gezeigt werden, dass ADP einen Verlust der grauen Substanz des Gehirnes (GMV) besonders in präfrontalen Regionen aufweisen, welche wiederum mit der Inhibitionskontrolle assoziiert sind. Wir evaluierten, ob diese präfrontalen GMV-Reduktionen im Gehirn mit dem Verlust der Inhibitionskontrolle bei der Alkoholabhängigkeit vergesellschaftet sind.

Wir untersuchten dazu 32 abstinenten ADP und 21 gesunde Kontrollen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) während einer Annäherungs-/Vermeidungsaufgabe (*approach-avoidance task*; AAT). Die ADP erhielten entweder ein CBM oder *Sham*-Training. Die Reizantwort auf Alkohol wurde mittels fMRI vor und nach dem Training gemessen. Unterschiede im lokalen GMV zwischen beiden Gruppen wurden durch den Mittelwert mit voxel-based morphometry (VBM) bestimmt. Anschließend wurden die gemittelten lokalen GMV-Verminderungen extrahiert und nur bei den ADP mit einem Verhaltenstest, der *Stop-signal task* (SST) korreliert.

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen wiesen die ADP auf Verhaltensebene einen stärkeren Annäherungs-*bias* bei Reizen verbunden mit Alkohol auf. Es zeigten sich bei den ADP im Alkoholannäherungs-Kontrast stärkere *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD)-Aktivierungen im Nucleus accumbens und dem medialen präfrontalen Kortex. Außerdem korrelierten die Alkohol-*Craving*-Scores positiv mit der Aktivität in der Amygdala. Vor dem Training wurde eine alkoholbezogene Aktivität bilateral in der Amygdala beobachtet. Diese korrelierte mit dem *Craving* und den Erregungsskalen für Alkoholstimuli. Nach dem Training zeigte die CBM-Training-Gruppe mehr Reduktionen in einer reizabhängigen Aktivierung der bilateralen Amygdala und in *behaviorellen* Erregungsskalen von Alkoholbildern als die Gruppe mit dem *Sham*-Training. Wir fanden

heraus, dass sich – verglichen mit den gesunden Kontrollen – bei den ADP eine GMV-Verminderung im linken, unteren frontalen Gyrus (IFG) befindet. Außerdem korrelierte das mittlere lokale GMV in dieser Region positiv mit der Reaktionszeit der “Go“-Aufgaben in der SST bei den ADP.

Unsere Ergebnisse suggerieren, dass Gehirnregionen, die eine Schlüsselfunktion im Belohnungs- und Motivationssystem haben, mit dem automatischen Alkoholannäherungs-*bias* bei ADP assoziiert sind. CBM Training wirkt sich auf eine alkoholbezogene, reizinduzierte Gehirnaktivität im mesolimbischen System aus. Verminderungen in neuronalen Antwortprozessen könnten somit mit einer therapeutischen Effektivität gekoppelt sein. GMV-Verminderungen im IFG bei ADP sind mit einem impulsiveren Verhalten bei der SST assoziiert.

Behavioral studies have shown an alcohol-approach bias in alcohol-dependent patients (ADP): there is an automatic tendency to faster approach than avoid alcohol. Little is known about the brain processes underlying automatic action tendencies in addiction. Cognitive bias modification (CBM) training, which aims to retrain approach biases, has been shown to reduce alcohol craving and relapse rates. We investigated effects of this training on cue reactivity in ADP. Impairment in inhibitory control has been proposed to contribute to habitual alcohol use. Moreover, ADP have shown a loss of gray matter volume (GMV) in the brain, specifically in prefrontal areas, which are also associated with response inhibition. We evaluated whether prefrontal GMV reduction is related to response inhibition in alcohol dependence.

We examined 32 abstinent ADP and 21 healthy controls (HC) with fMRI, while performing an implicit AAT. The ADP received either CBM training or sham training. Alcohol cue reactivity was measured with functional magnetic resonance imaging (fMRI) before and after training. Differences in local GMV between ADP and HC were assessed by means of voxel-based morphometry (VBM). Moreover, mean local GMV reductions were extracted and correlated with behavioral performance on the Stop-signal task (SST) in ADP only.

In comparison with HC, ADP had stronger behavioral approach tendencies for alcohol cues than for soft-drink cues. In the approach-alcohol fMRI contrast ADP showed larger blood-oxygen-level-dependent (BOLD) responses in the Nucleus accumbens and medial prefrontal cortex and alcohol-craving scores were positively correlated with activity in the amygdala. Before training, alcohol cue-evoked activation was observed in

the Amygdala bilaterally. Activation in the amygdala correlated with craving and arousal ratings of alcohol stimuli. After training, the CBM group showed greater reductions in cue-evoked activation in the amygdala bilaterally and in behavioural arousal ratings of alcohol pictures, compared with the sham training group. We found a decreased GMV in the left inferior frontal gyrus (IFG) in ADP compared to HC. Further, mean local GMV in this area correlated positively with reaction times on Go trials during the SST in ADP. Our data suggest that brain regions that have a key role in reward and motivation are associated with the automatic alcohol-approach bias in ADP. CBM affects alcohol cue-induced mesolimbic brain activity. Reductions in neural reactivity may be a key underlying mechanism of the therapeutic effectiveness of this training. GMV losses in the IFG in ADP are related to more impulsive behavior on the SST.

1 Einführung

Studie 1:

Sucht ist durch einen gewohnten Drogengebrauch trotz des Bewusstseins negativer Konsequenzen sowie durch hohe Rückfallraten gekennzeichnet [1]. Verhaltensstudien zeigten, dass es bei alkoholabhängigen Patienten eine automatische Tendenz gibt, sich Alkohol anzunähern; dieses Phänomen wird auch als Alkoholannäherungs-*bias* bezeichnet [2; 3; 4; 5]. Im Vergleich zu neutralen Reizen nähern sich die Patienten schneller dem Alkohol an, als diesen zu vermeiden, was wiederum mit *Craving* und Rückfall verbunden ist [6; 7; 8]. Obwohl dies ein gut bekanntes psychologisches Phänomen ist, weiß man wenig über die Prozesse im Gehirn, die dieser automatischen Annäherung bei der Sucht unterliegen. Ziel der ersten Untersuchung war demnach, die neuronal aktiven Korrelate des automatischen Alkoholannäherungs-*bias* im Rahmen einer AAT mittels funktioneller Bildgebung zu ergründen. Es wurde davon ausgegangen, dass die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen die Bilder mit den Alkoholreizen schneller mit dem Joystick zu sich heranziehen als die Bilder mit den *Softdrinks*. Eine erhöhte Aktivierung könnte sich im Nucleus accumbens, im medialen präfrontalen Kortex, in der Amygdala oder dem dorsolateralen präfrontalen Kortex

zeigen. Dies sind Areale, die mit Belohnungs- und Motivationsprozessen assoziiert sind [9; 10; 11; 12; 13; siehe Abbildung 1]. Außerdem wurde die Hypothese gestellt, dass das subjektive *Craving* der Patienten positiv mit dem Alkoholannäherungs-*bias* korreliert.

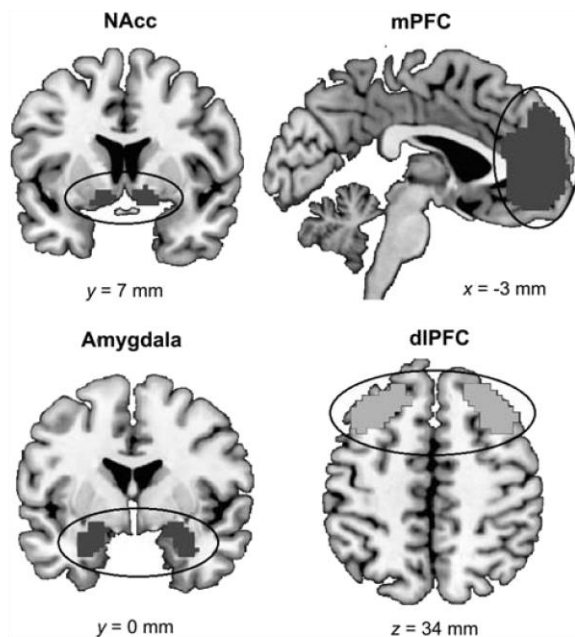


Abbildung 1: Areale, die mit Belohnungs- und Motivationsprozessen assoziiert sind: Nucleus accumbens (NAcc), der mediale präfrontale Kortex (mPFC), die Amygdala und der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC).

Studie 2:

Aus dem wissenschaftlichen Ansatz der ersten Untersuchung und deren Ergebnissen entwickelte sich das Projekt der zweiten Studie: In der Vergangenheit konnte in zwei randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt werden, dass das CBM Training bei alkoholabhängigen Patienten das *Craving* nach Alkohol und die Rückfallraten um 13 % reduziert [6; 8]. Die Aufgabe des Trainings ist vergleichbar mit der AAT, in der Bilder mit alkoholischen und nicht-alkoholischen Getränken je nach Format des Bildes mit einem Joystick heran- oder von sich weggedrückt werden müssen. Dabei sollen die Probanden lernen, den Alkoholreiz vermehrt zu meiden, indem sie den Joystick öfter von sich wegdrücken müssen. Dies soll dabei helfen, den Annäherungs-*bias* zu reduzieren. Das Training besteht aus 6 Durchgängen mit jeweils 400 Aufgaben (ca. 15 Minuten pro Durchgang). Bisher ist der Trainingseffekt nie mit Hilfe des fMRI bei alkoholabhängigen Patienten getestet worden.

In unserer Studie richtete sich das Training an bereits von Alkohol entgiftete Probanden, die sich in einer Langzeitentwöhnungstherapie befanden. Das Training wurde über drei Wochen hinweg zweimal wöchentlich durchgeführt. Dabei wurden zwei doppel-blind randomisierte Gruppen von Patienten mit Alkoholabhängigkeit gebildet. Die eine Gruppe führte während der drei Wochen das CBM Training durch, bei welchem 90% der Alkoholreize weggedrückt werden müssen, die andere Gruppe ein so genanntes *Sham-Training* mit einer Wegdrück-Rate von nur 50%. Vor und nach dem Training, also im Abstand von drei Wochen, wurde eine magnetresonanztomographische Untersuchung vorgenommen, um die neuronalen Reizantworten zu messen. Es wurde dabei erwartet, dass

- 1) die alkoholbezogene Reizantwort vor dem Training in der Amygdala und dem Nucleus accumbens erhöht ist,
- 2) durch das CBM Training die Reizantwort in jenen Arealen gesenkt wird und
- 3) die Veränderung der Reizantworten innerhalb dieser Testung mit einer Veränderung des *Cravings* einhergeht.

Im dritten Falle wurde davon ausgegangen, dass nach einer Senkung der Aktivität in der Amygdala und dem Nucleus accumbens das *Craving* ebenfalls reduziert wird.

Studie 3:

Die Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist leider durch Rückfälle und einen oft für Betroffene, Angehörige und Therapeuten nicht befriedigenden langfristigen Behandlungserfolg gekennzeichnet. Dies könnte entweder durch eine beeinträchtigte Kontrolle oder eine gesteigerte Impulsivität begründet sein [14]. Es konnte gezeigt werden, dass Alkoholmissbrauch oder dessen Abhängigkeit mit Schwierigkeiten bei der Inhibitionskontrolle assoziiert ist [15]. Auch wenn der Patient um die negativen Konsequenzen, die der Konsum mit sich bringt, weiß, wird das Trinken mitunter auf exzessive Weise fortgesetzt. Die beeinträchtigte Inhibitionskontrolle kann ein (bereits vor Beginn der Alkoholabhängigkeit) vorbestehender Risikofaktor für impulsives Trinken, eine Konsequenz des toxischen Alkoholeffektes (bei bereits bestehender Alkoholabhängigkeit) oder beides sein [16]. Nachdem in den ersten beiden Studien funktionell aktive Gehirnregionen bei der Alkoholabhängigkeit untersucht wurden, lag der Schwerpunkt der dritten Studie auf den strukturellen Veränderungen, welche mit der Inhibitionskontrolle assoziiert sind. Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass alkoholabhängige Patienten ein reduziertes GMV im IFG haben [17; 18; 19; 20]. Funktionelle Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass der frontale Kortex wiederum eine wesentliche Rolle bei der Inhibitionskontrolle spielt. Dies wurde mittels *Stop-signal* und *Go/NoGo tasks* gezeigt [16; 21]: Während so genannter „*Stop*“-Aufgaben mussten die Probanden vorbereitete Reaktionen unterdrücken. Bei gesunden Kontrollen war der IFG während der Inhibitionskontrolle aktiv [21; 22; 23; 24].

Jedoch bleiben bei den Patienten die Zusammenhänge zwischen strukturellen Gehirnveränderungen und der Inhibitionskontrolle, wie sie mit der SST gemessen wird, größtenteils ungeklärt. Daher war es Ziel der dritten Studie herauszufinden, ob GMV-Reduktionen in der Zielgruppe (alkoholabhängige Patienten) mit einer schlechteren Leistung in der SST assoziiert sind.

Erstens wurde eine Reduktion präfrontaler GM-Volumina bei den alkoholabhängigen Patienten erwartet (verglichen mit einer *gematchten* gesunden Kontrollgruppe); zweitens bestand die Hypothese, dass bei den alkoholabhängigen Probanden ein geringeres Volumen in diesen Arealen zu einer schlechteren Inhibitionskontrolle und zu einer schnelleren Reaktionszeit bei den Aktions-Tests führt. Um den Zusammenhang der GMV-Unterschiede und der Inhibitionskontrolle der alkoholabhängigen Patienten mit dem toxischen Effekt des Alkohols zu klären, wurden zusätzlich Korrelationsanalysen mit dem Wert des lebenslangen Alkoholkonsums eines jeden alkoholabhängigen

Patienten durchgeführt. Hierbei ließe sich ergründen, ob der Verlust der Inhibitionskontrolle eher ein Risiko für eine Alkoholabhängigkeit oder die Folge des toxischen Effekts von Alkohol bedeutet.

In der Zusammenschau der drei Studien lässt sich feststellen, dass sowohl funktionelle als auch strukturelle Veränderungen bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit untersucht werden sollten. Die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchung wurden dann jeweils in Verbindung mit Verhaltensdaten gesetzt. Hierzu wurde in den ersten beiden Studien auf das *Craving* (gemessen durch das *Desire of Alcohol Questionnaire*; DAQ) und in der dritten Studie speziell auf die Inhibitionskontrolle eingegangen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ablauf der Studien

Die von der Ethikkommission der Charité Berlin bewilligten Untersuchungen fanden im „Berlin Center of Neuroimaging“ statt. Hierbei wurden insgesamt 46 männliche Patienten aus der Salus Klinik Lindow rekrutiert, bei welchen die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit bestand. In der Kontrollgruppe waren 21 gesunde Probanden. Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung gemäß der „Declaration of Helsinki“ von 1964 ab und erhielten nach Studienteilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Die Datenerhebung erstreckte sich von Februar 2012 bis März 2013. Die Probanden wurden zweimal nach Berlin eingeladen, um in einer jeweils vierstündigen Sitzung mehrere Fragebögen auszufüllen, sich *behavioreller* Testverfahren (u. a. DAQ für *Craving*) und einer einstündigen fMRI-Messung in einem 3-Tesla-Gerät (MAGNETOM Trio, TIM-Technology; Siemens, Erlangen) zu unterziehen. Im Rahmen der Messung wurden bei jedem Probanden zusätzlich strukturelle Aufnahmen gemacht, welche anschließend mit VBM ausgewertet wurden. Die gezielte Auswertung erstreckte sich von Juli bis November 2013.

2.1.2 Ein- und Ausschluss-Kriterien

In einem Telefoninterview wurden die einzelnen Einschlusskriterien und die Eignung zur fMRI-Untersuchung überprüft. Es wurden männliche Probanden in einer Altersspanne von 18 bis 55 Jahren mit der Diagnose einer Alkoholabhängigkeit eingeschlossen. Bei allen Patienten hatte vor kurzem eine Entgiftung stattgefunden. Zudem wiesen sie die Motivation auf, an einer Entwöhnungstherapie in der Salus Klinik Lindow teilzunehmen. Die Probanden durften außer der Alkoholabhängigkeit weder psychiatrische (Achse 1 nach DSM IV; sortiert mittels M.I.N.I. plus, *an International Neuropsychiatric Interview*) [25] oder neurologische Komorbiditäten, noch eine Medikation, die das zentrale Nervensystem beeinflusst, aufweisen. Linkshänder und Probanden mit aktuellem oder in der Vorgeschichte liegendem Drogenkonsum wurden ausgeschlossen. Darunter fiel der Konsum jeglicher illegaler Substanzen (Opioide, Amphetamine sowie andere

Stimulanzen und Halluzinogene). Auch eine aktuelle Einnahme von Tabletten wie Benzodiazepinen oder anderen Pharmaka mit Abhängigkeitspotential galt als ausschließender Faktor. Eine Nikotinabhängigkeit galt hierbei nicht als Ausschlusskriterium. 18 gesunde Kontrollen wurden über Inserate im Internet sowie weitere fünf aus einer benachbarten Arbeitsgruppe rekrutiert. Kontrollprobanden wiesen einen AUDIT Score von unter 8 auf [26]. Die Scores der „*Matrix Reasoning of the Wechsler 5 Adult Intelligence Scale*“ (WAIS) [27] wurden in Hinblick auf eine Einschätzung der Intelligenz verwendet, um ein adäquates *Matching* der beiden Gruppen zu erzielen.

2.2 Tests und statistische Analysen

Studie 1:

Wir untersuchten 20 alkoholabhängige Patienten und 17 gesunde Kontrollen mit fMRI während der AAT. Die Teilnehmer mussten hierbei Reize in Form von Bildern von alkoholischen und nicht-alkoholischen Getränken mit einem Joystick zu sich hinziehen oder von sich wegdrücken, je nachdem welches Format das Bild besaß. Beispielsweise musste man, je nach Instruktion, alle Quer-Bilder unabhängig von ihrem Inhalt zu sich heranziehen und alle Bilder, die hochkant waren, von sich wegdrücken. Hinzu kam ein *Zooming*-Effekt, der die Bilder beim Heranziehen vergrößerte und beim Wegdrücken verkleinerte. Die Annäherungstendenz, als Reaktionszeit (RT) gemessen, wurde aus der Subtraktion zwischen „Drücken“ und „Ziehen“ des Joysticks (= Vermeidung – Annäherung) berechnet.

Es wurden zwei fMRI-Kontraste definiert: ein Kontrast für den Alkoholannäherungs-*bias* und einen weiteren für die Alkoholvermeidung. Der fMRI-Kontrast in Bezug auf den Alkoholannäherungs-*bias* wurde definiert als (Annäherung zu Alkohol – Vermeidung von Alkohol) – (Annäherung zu *Softdrink* – Vermeidung von *Softdrink*). Umgekehrt setzte sich der Alkoholvermeidungs-Kontrast wie folgt zusammen: (Vermeidung von Alkohol – Annäherung zu Alkohol) – (Vermeidung von *Softdrink* – Annäherung zu *Softdrink*).

Studie 2:

In einem doppelblinden randomisierten Design wurden insgesamt 32 abstinenten alkoholabhängigen Patienten entweder mittels CBM Training oder mittels *Sham*-Training untersucht. Beide Formen des Trainings bestanden aus sechs Durchgängen einer AAT mit einem Joystick; das CBM Training teilte sich in 90% Wegdrücken von alkoholbezogenen Reizen und 10% Wegdrücken von nicht-alkoholischen Bildern auf, während das *Sham*-Training eine Aufteilung von 50/50 der beiden Möglichkeiten besaß. Mittels fMRI wurde vor und nach dem jeweiligen Trainingszyklus die neuronale Antwort auf alkoholbezogene Reize untersucht. Vorab wurden gemäß der Ergebnisse der ersten Studie die Amygdala und der Nucleus accumbens als Regionen (*Region of Interest*, ROI) definiert, deren Aktivierung in der Reaktion auf die alkoholbezogenen Reize besonders interessierte. Der definierte Kontrast für alkoholbezogene Reize war hierbei: (alkoholbezogene Reize – *Softdrink*-bezogene Reize). Um die Änderung durch den Trainingseffekt vor und nach dem Training zu messen, wurde folgender Kontrast definiert: (alkoholbezogene Reize – *Softdrink*-bezogene Reize vor dem Training) – (alkoholbezogene Reize – *Softdrink*-bezogene Reize nach dem Training).

Studie 3:

In der Zielgruppe der alkoholabhängigen Patienten befanden sich 22, in der Kontrollgruppe 21 Probanden. Um den Alkoholkonsum (in Kilogramm) im Leben eines jeden Probanden und den Drogenkonsum zu ermitteln, befragten wir die Teilnehmer der beiden Gruppen mittels der „*Life Time Drinking History scale*“ (LTDH) [28].

Die Patienten führten die SST durch, welche auf dem Paradigma von Tian et al. [29] basiert. Dieser Test wurde mittels MATLAB (*MathWorks Company*) und *Psychtoolbox* [30] programmiert. Bei der SST sah der Proband am Bildschirm abwechselnd Pfeile, die in randomisierter Reihenfolge für 600 ms nach rechts oder links zeigten. Danach wurde ein Kreuz für ein Intervall für 1400, 1800 oder 2200 ms gezeigt. Je nachdem in welche Richtung der Pfeil zeigte, musste der dazu passende Pfeil auf der Bildschirmtastatur so schnell wie möglich gedrückt werden. Diese Art von Aufgabe war die „Go“-Aufgabe. Bei der „Stop“-Aufgabe verwandelte sich der nach rechts oder links zeigende Pfeil kurz nach seinem Auftreten in einen nach oben zeigenden Pfeil. In diesem Falle durfte die Tastatur nicht betätigt werden, d. h. die motorische Aktivität musste unterdrückt werden. Die SST bestand aus zwei Blöcken mit jeweils 80 „Go-“ und 20 „Stop“-Aufgaben. Das

Intervall zwischen „Go-“ und „Stop“-Aufgaben hing zeitlich davon ab, wie oft eine „Stop“-Aufgabe erfolgreich unterdrückt wurde. Es wurde als *Stop-signal delay* (SSD) bezeichnet. Hierfür wurde folgender Algorithmus verwendet: Anfangs dauerte die SSD 250 ms. Nach einer erfolgreichen Unterdrückung wurden zusätzlich 50 ms zur SSD im nächsten Durchgang addiert, was die Aufgabe erschwerte. Im Gegensatz dazu wurde die SSD zeitlich um 50 ms reduziert, wenn die Probanden einen Fehler machten. Die SSD konnte jedoch nicht kürzer als 50 ms werden.

Die RT der Teilnehmer bezüglich „Go“-Aufgaben, aber auch die Korrektheit der „Go“- und „Stop“-Aufgaben (*Stop inhibition rate*) und die SSD wurden ermittelt. Die Zeit, um eine Bewegung nach dem Erscheinen eines hoch stehenden Pfeiles (*Stop-signal reaction time*, SSRT) zu unterdrücken, wurde errechnet, indem die SSD vom Mittelwert der RT der „Go“-Aufgaben subtrahiert wurde. Eine längere SSRT bedeutete demnach eine schlechtere Inhibitionskontrolle. Die Teilnehmer mit einer Korrektheit der „Go“-Aufgaben von weniger als 70% wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen. Gemäß unserer Fragestellung wurde die SST nur bei den alkoholabhängigen Patienten durchgeführt.

Jeder Proband wurde mittels fMRI untersucht. Die Bilder wurden in einer *whole-brain*-Analyse mit VBM ausgewertet, um den Gruppenunterschied innerhalb des GMV ausfindig zu machen.

Anschließend wurde das mittlere GMV der alkoholabhängigen Patienten in einer Korrelationsanalyse mit den Ergebnissen der SST untersucht.

3 Ergebnisse

In allen drei Projekten unterschieden sich die Gruppen weder in Hinsicht auf Alter, noch auf Schulausbildung oder auf „*WAIS Intelligence scores*“ (alle $p > 0,1$). Die LTDH und AUDIT Scores der Patienten waren im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höher ($p < 0,001$).

Studie 1:

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigten die alkoholabhängigen Patienten auf Verhaltensebene eine höhere Annäherungstendenz für Alkohol; sie wiesen also einen stärkeren Alkoholannäherungs-*bias* auf, siehe Abbildung 2. Bei diesen zeigten sich bei den alkoholabhängigen Patienten stärkere BOLD-Aktivierungen im Nucleus accumbens und dem medialen präfrontalen Kortex. Bei den alkoholabhängigen Patienten korrelierten zudem im Alkoholannäherungs-Kontrast die Alkohol-*Craving-Scores* positiv mit der Aktivität in der Amygdala. Keinen Effekt fanden wir im dorsolateralen präfrontalen Kortex beim Alkoholvermeidungs-Kontrast im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen.

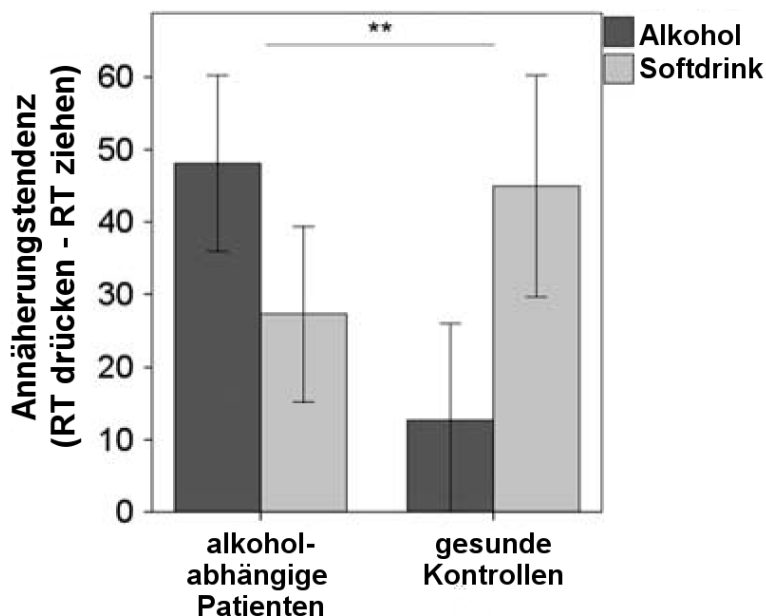


Abbildung 2:

Annäherungstendenz für alkoholbezogene und *Softdrink*-bezogene Reize bei den alkoholabhängigen Patienten und den gesunden Kontrollen.

Studie 2:

Es zeigte sich nach dem CBM Training, dass die CBM-Training-Gruppe (im Vergleich zur *Sham*-Training-Gruppe) eine größere Abnahme in den *Ratings* für Erregung (*Arousal*) in Reaktion auf alkoholbezogene Reize aufwies. Im Einklang hiermit zeigte die CBM-Training-Gruppe (im Vergleich zur *Sham*-Training-Gruppe) eine größere Abnahme der durch den alkoholbezogenen Reiz induzierten Aktivität in der bilateralen Amygdala, siehe Abbildung 3. Diese trainingsbedingten Verminderungen der Aktivität der rechten Amygdala korrelierten mit einem Abfall des *Cravings*.

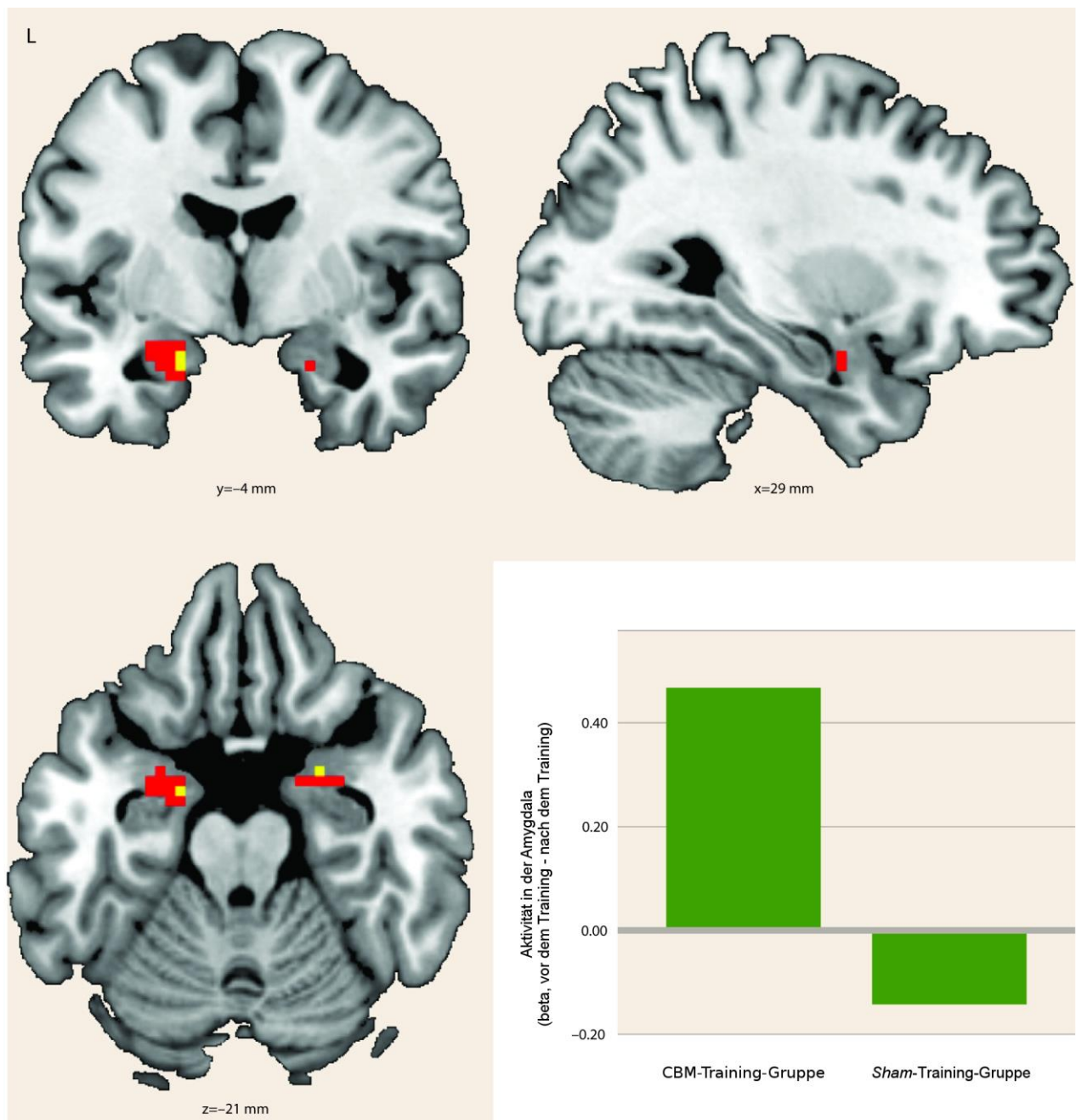


Abbildung 3: Reduktion der Aktivität in der bilateralen Amygdala während des Trainings in der CBM-Training-Gruppe und der *Sham*-Training-Gruppe ($p < 0,05$ FWE corrected).

Studie 3:

Es verblieben 18 Teilnehmer aus der Gruppe der Patienten für die Auswertung der SST: Es gab keine Korrelation zwischen der RT in den „Go“-Aufgaben und der SSRT ($r=0,183$, $p=0,468$). Dies ist mit der Annahme der Unabhängigkeit zwischen „Go“- und „Stop“-Prozessen vereinbar [31]. Die RT bei „Go“-Aufgaben korrelierte positiv mit der *Stop inhibition rate* ($r=0,472$, $p=0,048$), d. h. Probanden, die schnell reagierten, machten auch weniger Fehler in den „Go“- oder „Stop“-Aufgaben. Jedoch korrelierte die RT nicht mit der Korrektheit der „Go“-Aufgaben ($r=-0,178$, $p=0,48$) und die SSRT korrelierte auch nicht mit der Korrektheit der „Go“- oder „Stop“-Aufgaben ($p>0,5$).

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs in der fMRI-Untersuchung zeigten, dass die alkoholabhängigen Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein reduziertes GMV im linken IFG (Koordinaten des *Montreal Neurological Institute* (MNI): $x, y, z = -48, 11, 10$, $Z=5,11$, $p=0,005$ *family wise error* (FEW) *corrected*) haben. Es gab keine signifikanten Cluster erhöhter GMV bei den Patienten, auch nicht bei einer niedrigeren Signifikanzschwelle von $p<0,001$.

Das mittlere GMV des IFG bei den Patienten korrelierte signifikant mit der mittleren RT bei den „Go“-Aufgaben ($r=0,564$, $p=0,015$), jedoch nicht mit der SSRT ($r=0,013$, $p=0,958$).

Um einen konfundierenden Einfluss des lebenslangen Alkoholkonsums (gemessen mittels LTDH) auf die Gehirnsatzminderung bei den Patienten auszuschließen, führten wir eine zusätzliche Gruppenanalyse mit LTDH als Kovariate durch. Der für LTDH korrigierte Gruppenkontrast zeigte zwar keinen Effekt mehr bei $p<0,05$ FWE *corrected*, jedoch bei einer Schwelle von $p<0,001$: Alkoholabhängige Patienten zeigten auch in dieser Analyse ein geringeres GMV im Vergleich zu den gesunden Kontrollen in der gleichen Region des linken IFG (MNI: $x, y, z = -48, 11, 10$, $Z=3,63$), siehe Abbildung 4.

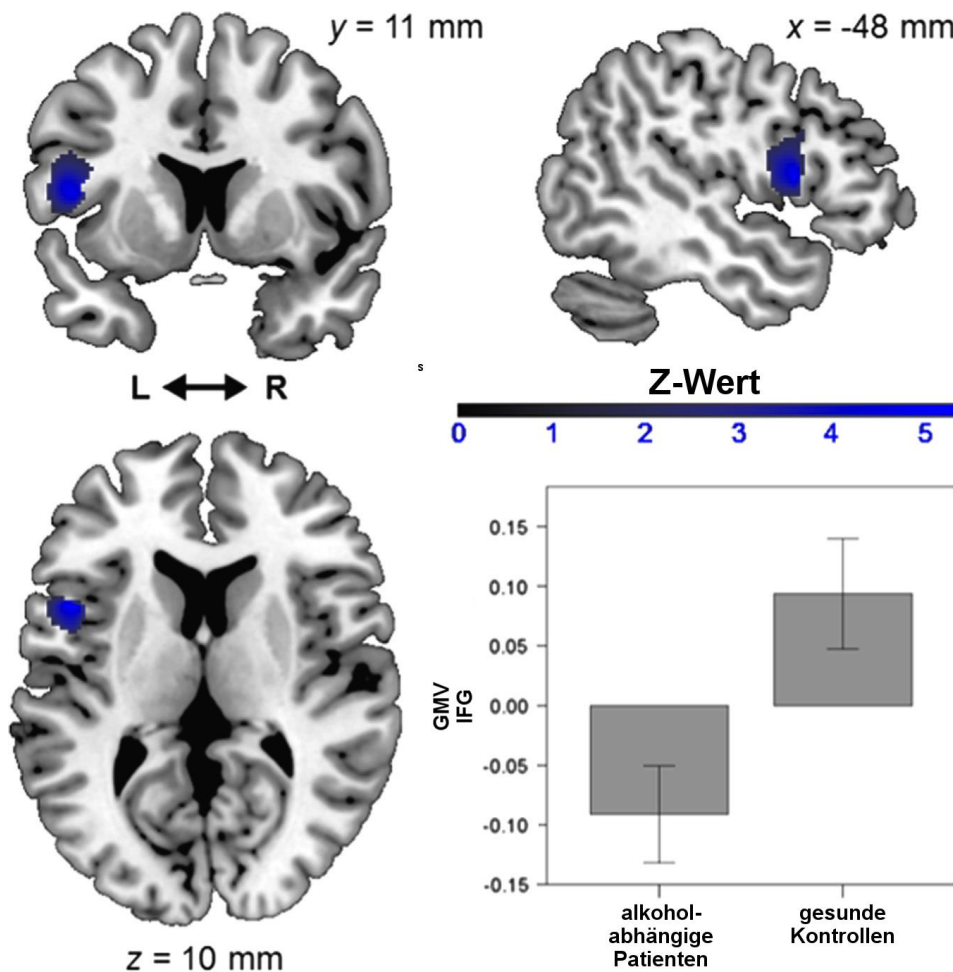


Abbildung 4:

Unterschiede zwischen den alkoholabhängigen Patienten und den gesunden Kontrollen innerhalb des GMV im linken IFG ($p < 0,05$ FWE, Koordinaten des MNI: $x, y, z = -48, 11, 10$; $p < 0,001$ *uncorrected*).

Ebenfalls unter dem Einschluss der LTDH wurde eine Korrelation zwischen dem GMV des IFG und der RT bei den „Go“-Aufgaben berechnet: diese erwies sich als signifikant mit $r = 0,562$ und $p = 0,019$. Auch der Einschluss der Abstinenzdauer oder einer der anderen Variablen des Trinkverhaltens (z. B. der tägliche Alkoholkonsum in der aktiven Periode vor der Abstinenz oder die Zeit der Abhängigkeit in Jahren) erbrachte signifikante Korrelationen (alle $p < 0,05$). Keine der Variablen des Trinkverhaltens (LTDH, Abstinenzdauer, täglicher Alkoholkonsum in der aktiven Periode vor der Abstinenz, Zeit der Abhängigkeit in Jahren) korrelierte jedoch mit dem GMV des IFG, mit der RT bei den „Go“-Aufgaben oder der SSRT (alle $p > 0,1$).

4 Diskussion

Studie 1:

Die Daten lassen darauf schließen, dass der automatische Alkoholannäherungs-*bias* bei alkoholabhängigen Patienten mit Gehirnregionen, die eine Schlüsselfunktion im Belohnungs- und Motivationssystem haben, assoziiert ist. Dies lässt sich vor allem aus dem Zusammenhang der automatischen Annäherungstendenz mit der Aktivität in der Amygdala ableiten.

Studie 2:

Die Ergebnisse sind ein Beweis für einen Einfluss des CBM Trainings auf die neuronale Antwort auf alkoholbezogene Reize im mesolimbischen System. Wiederum wurde ein Effekt in der Amygdala gefunden: Die Aktivierung der Amygdala auf alkoholbezogene Reize war nach dem CBM Training signifikant reduziert. Diese Reduktion der „Amygdala-Antwort“ korrelierte mit dem *Craving*, von welchem die Patienten nach dem Training berichteten. Es zeigte sich hierbei ein reduziertes *Craving* nach Alkohol. Auf der Basis dieser Daten könnte man spekulieren, dass Verminderungen der neuronalen Antwort auf alkoholbezogene Reize zur therapeutischen Wirkung des CBM Trainings beitragen.

Studie 3:

Die Ergebnisse zeigten, dass alkoholabhängige Patienten im Vergleich zu Gesunden eine GMV-Verminderung im linken IFG haben. Des Weiteren korrelierte das durchschnittliche lokale GMV des IFG positiv mit der RT bei den „Go“-Aufgaben in der Gruppe der Patienten. Aufgrund der Tatsache, dass Patienten mit einer kürzeren RT mehr Fehler bei der Inhibitionskontrolle bei den „Stop“-Aufgaben machten, kann es sein, dass Patienten mit einem geringeren GMV im IFG eine schlechtere Reaktionsstrategie bei der SST besitzen (z. B. schneller, aber nicht so akkurat). Somit würden GMV-Verluste im IFG bei alkoholabhängigen Patienten vermehrt zu impulsivem Verhalten bei der SST führen, was sich durch kürzere Reaktionszeiten bei den „Go“-Aufgaben bemerkbar macht. In einer explorativen Analyse wurde der LTDH Score zu den Gruppenanalysen hinzugefügt, um herauszufinden, ob GMV-Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit dem neurotoxischen Effekt des Alkohols assoziiert sind: Es gab hierbei keine Gruppenunterschiede bei einer Schwelle von $p < 0,05$ FWE

corrected, aber das IFG-Cluster der Hauptanalyse blieb signifikant auf einer niedrigeren Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ *uncorrected*. Ein reduziertes präfrontales GMV könnte also schon vor einem exzessiven Alkoholkonsum bestehen. Vielleicht ist das der Grund, warum LTDH und alle anderen Parameter des Trinkverhaltens, also die Jahre der Alkoholabhängigkeit, der tägliche Konsum in der aktiven Phase vor der Abstinenz oder die Abstinenzdauer, nicht mit dem Substanzverlust des IFG korrelierten. Vielmehr korrelierte LTDH auch nicht mit der SST. Somit erklären LTDH-induzierte Effekte wahrscheinlich nicht die Variationsbreite bezüglich der Inhibitionskontrolle. Jedoch blieb die Korrelation zwischen der GMV-Verminderung im linken IFG und der RT bei den „Go“-Aufgaben auf derselben Schwelle signifikant, als man LTDH oder andere Parameter des Trinkverhaltens als Kovariate mit einschloss. Daher könnte die Atrophie des IFG und die schlechtere Inhibitionskontrolle eher ein Risikofaktor als die Konsequenz für exzessives Trinken sein: Die Inhibitionskontrolle, die mit den GMV-Reduktionen des IFG verbunden ist, könnte somit Auswirkungen auf das Trinkverhalten haben und eine Alkoholabhängigkeit fördern.

Es gibt verschiedene Limitationen innerhalb der drei Studien, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen: Die Abstinenzdauer der Patienten variierte von einer Woche bis zu sechs Monaten. Diese Tatsache könnte die Angaben zum *Craving* sowie automatische Prozesse im Rahmen des Alkoholannäherungs-*bias* beeinflusst haben. Allerdings gab es in Bezug auf jegliche Kontraste jeder ROI keine negativen Korrelationen mit der Abstinenzdauer. Insofern scheinen auf den Alkoholannäherungs-*bias* bezogene Reizantworten nicht von der Abstinenzdauer abhängig zu sein. Des Weiteren gab es mehr Raucher in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten als bei den gesunden Kontrollen. In einer explorativen Analyse wurde das Rauchverhalten als Kovariate mit einbezogen, was zur Folge hatte, dass der mediale präfrontale Kortex keine signifikante Aktivität zeigte ($p > 0,05$ FWE *corrected*). Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Effekte in dieser Region eher mit Rauchen als mit Alkoholkonsum einhergehen. Dennoch lag der Fokus unserer Analysen auf den alkoholbezogenen Reizen. Außerdem korrelierte das Rauchverhalten stark mit dem Trinken von Alkohol und dem *Craving* der Patienten. Deshalb hätte das Einschließen des Nikotinkonsums als Kovariate die Varianzen entfernen können, die durch das Trinkverhalten erklärt werden. Drittens konnte nicht gezeigt werden, inwieweit das CBM Training unserer Studie einen Rückfall verhindern kann oder nicht, da letztlich die

Stichproben zu klein waren. In anderen Studien konnte hingegen gezeigt werden, dass die Amygdala-Aktivität den Rückfall einer Alkoholabhängigkeit voraussagen kann [32; 33]. Eine Limitation der dritten Studie könnte die Tatsache sein, dass die gesunden Kontrollen keine SST durchgeführt haben. Deshalb konnte man die beiden Gruppen nicht bezüglich der SST vergleichen oder etwa testen, ob die Assoziation zwischen dem GMV im linken IFG und der SST speziell bei den Patienten vorlag. Das Fehlen einer Kontrollgruppe bei den *behaviorellen* Daten erlaubt uns nicht, von einer dysfunktionalen Impulsivität oder einer pathologischen Inhibitionskontrolle der alkoholabhängigen Probanden zu sprechen. Dennoch sind die Daten der RT der SST vergleichbar zu früheren Studien [34; 35]. Außerdem war die Thematik dieser Arbeit, den Zusammenhang zwischen der Inhibitionskontrolle und den strukturellen Veränderungen bei der Alkoholabhängigkeit zu ergründen und nicht bei Gesunden.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der automatischen Annäherungstendenz zu Alkohol mit der Aktivität im Nucleus accumbens und dem medialen präfrontalen Kortex gibt. Darüber hinaus ist die Aktivität in der Amygdala bei den Patienten mit dem *Craving* nach Alkohol assoziiert. Dieses Phänomen lässt sich durch die gezeigten Tests im Rahmen des CBM Trainings herunterregulieren. Nach nur drei Wochen Training kommt es zu einer verminderten Aktivierung in der Amygdala, was wiederum mit reduziertem *Craving* vergesellschaftet ist. In der dritten Studie konnte der Zusammenhang zwischen struktureller Auffälligkeit – einer Reduktion des IFG – und der Inhibitionskontrolle, ausgedrückt durch die SST, bewiesen werden. Dieser Zusammenhang wurde durch weitere explorative Analysen mit der LTDH und anderen Variablen des Trinkverhaltens untersucht. Die durch die mangelnde Inhibitionskontrolle entstandene Impulsivität scheint – den Ergebnissen zufolge – nicht unbedingt eine Konsequenz, sondern vielmehr ein Risikofaktor für eine Alkoholabhängigkeit zu sein.

Zukünftige longitudinale Studien sollten den kausalen Effekten der neurotoxischen Wirkung des Alkohols auf das GMV und der *behaviorellen* Inhibitionskontrolle vermehrt Aufmerksamkeit schenken.

5 Literaturverzeichnis

- 1 Stacy AW, Wiers RW. Implicit cognition and addiction: a tool for explaining paradoxical behavior. *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6: 551–575.
- 2 Cousijn J, Goudriaan AE, Wiers RW. Reaching out towards cannabis: approach-bias in heavy cannabis users predicts changes in cannabis use. *Addiction* 2011; 106: 1667–1674.
- 3 Ernst LH, Plichta MM, Dresler T, Zesewitz AK, Tupak SV, Haeussinger FB et al. Prefrontal correlates of approach preferences for alcohol stimuli in alcohol dependence. *Addict Biol* 2012 (e-pub ahead of print; doi:10.1111/adb.12005).
- 4 Wiers CE, Kühn S, Javadi AH, Korucuoglu O, Wiers RW, Walter H et al. Automatic approach bias towards smoking cues is present in smokers but not in ex-smokers. *Psychopharmacology* 2013; 229: 187–197.
- 5 Zhou Y, Li X, Zhang M, Zhang F, Zhu C, Shen M. Behavioural approach tendencies to heroin-related stimuli in abstinent heroin abusers. *Psychopharmacology* 2012; 221: 171–176.
- 6 Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Approach bias modification in alcohol dependence: Do clinical effects replicate and for whom does it work best? *Dev Cogn Neurosci* 2013; 4:38-51.
- 7 Wiers RW, Rinck M, Kordts R, et al. Retraining automatic actiontendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction* 2010; 105: 279–287.
- 8 Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci* 2011; 22: 490–497.

- 9 Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M et al. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* 2004; 175: 296–302.
- 10 Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decisionmaking involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 2009; 324: 646–648.
- 11 Heinz A, Beck A, Grusser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol* 2009; 14: 108–118.
- 12 Kahnt T, Heinzle J, Park SQ, Haynes JD. The neural code of reward anticipation in human orbitofrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 6010–6015.
- 13 Park SQ, Kahnt T, Rieskamp J, Heekeren HR. Neurobiology of value integration: when value impacts valuation. *J Neurosci* 2011; 31: 9307–9314.
- 14 Tuithof M, Ten Have M, van den Brink W, Vollebbergh W, de Graaf R. Alcohol consumption and symptoms as predictors for relapse of DSM-5 alcohol use disorder. *Drug and alcohol dependence* 2014; 140, 85–91.
- 15 Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology* 2005; 180, 583-594.
- 16 Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews. Neuroscience* 2011; 12, 652-669.
- 17 Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ. Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2002; 26, 558-564.
- 18 Grodin EN, Lin H, Durkee CA, Hommer DW, Momenan R. Deficits in cortical, diencephalic and midbrain gray matter in alcoholism measured by VBM: Effects of co-morbid substance abuse. *NeuroImage* 2013. Clinical 2, 469-476.

- 19 Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J. A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78, 610-614.
- 20 Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1997; 21, 521-529.
- 21 Levy BJ, Wagner AD. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1224, 40-62
- 22 Gan G, Guevara A, Marxen M, Neumann M, Junger E, Kobiella A, Mennigen E, Pilhatsch M, Schwarz D, Zimmermann US, Smolka MN. Alcohol-Induced Impairment of Inhibitory Control Is Linked to Attenuated Brain Responses in Right Fronto-Temporal Cortex. *Biological psychiatry* 2014; 76,698–707.
- 23 Garavan H, Ross TJ, Stein EA. Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999; 96, 8301-8306.
- 24 Swick D, Ashley V, Turken U. Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage* 2011; 56, 1655-1665.
- 25 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 1998; 59 Suppl 20, 22-33; quiz 34-57.

26 Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993; 88, 791-804.

27 Kaufman AS, Lichtenberger E. *Assessing Adolescent and Adult Intelligence*, 3 ed. Wiley, Hoboken, NJ. 2005.

28 Skinner HA, Sheu WJ. Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *Journal of studies on alcohol* 1982; 43, 1157-1170.

29 Tian L, Ren J, Zang Y. Regional homogeneity of resting state fMRI signals predicts Stop signal task performance. *NeuroImage* 2012; 60, 539-544.

30 Brainard DH. The Psychophysics Toolbox. *Spat Vis* 10, 433-436.

31 Logan GD. On the ability to inhibit thought and action: a user's guide to the stop signal paradigm. In: Dagenbach D, Carr TH (Eds.). *Inhibitory Processes in Attention, Memory and Language*. Academic Press, San Diego, California 1994; pp. 189-239.

32 Beck A, Wüstenberg T, Genauck A, Wrase J, Schlagenhauf F, Smolka MN, Mann K, Heinz A. Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 842–852.

33 Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hermann D, Charlet K, Beck A, Wimmer L, Frank J, Treutlein J, Spanagel R, Mann K, Walter H, Heinz A, Rietschel M, Kiefer F. Genetic variation in the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 modulates amygdale responsiveness in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2014; 75:790–797.

34 Li CS, Luo X, Yan P, Bergquist K, Sinha R. Altered impulse control in alcohol dependence: neural measures of stop signal performance. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2009; 33, 740-750.

35 Sjoerds Z, van den Brink W, Beekman AT, Penninx BW, Veltman DJ. Response inhibition in alcohol-dependent patients and patients with depression/anxiety: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychological medicine* 2013; 1-13.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christiane Katharina Gawron, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Strukturelle Veränderungen des Gehirns in Verbindung mit der Inhibitionskontrolle bei Alkoholabhängigkeit“ oder „Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol dependent patients“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift der Doktorandin

7 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Christiane Katharina Gawron hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Wiers CE, Stelzel C, Park SQ, **Gawron CK**, Ludwig VU, Gutwinski S, Heinz A, Lindenmeyer J, Wiers RW, Walter H, BERPPOHL F. *Neural Correlates of Alcohol Approach Bias in Alcohol Addiction: the spirit is willing but the flesh is weak for spirits*. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39, 688–697.

Beitrag im Einzelnen: Teilnehmerrekrutierung, Testung der Probanden, Datenanalyse, Assistenz bei der Interpretation der Ergebnisse, Beteiligung an Manuskriptentwurf- und Formulierung, Kritikgabe zum Inhalt des Reviews und Bestätigung der finalen Version für die Veröffentlichung

Publikation 2: Wiers CE, Stelzel C, Gladwin T, Park SQ, Pawelczack S, **Gawron CK**, Stuke H, Heinz A, Wiers RW, Rinck M, Lindenmeyer J, Walter H*, BERPPOHL F*. *Effects of Cognitive Bias Modification Training on Neural Alcohol Cue Reactivity in Alcohol Dependence*. *The American Journal of Psychiatry* 2014; AiA:1–9; doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111495

Beitrag im Einzelnen: Teilnehmerrekrutierung, Testung der Probanden, Datenanalyse, Assistenz bei der Interpretation der Ergebnisse, Beteiligung an Manuskriptentwurf- und Formulierung, Kritikgabe zum Inhalt des Reviews und Bestätigung der finalen Version für die Veröffentlichung

Publikation 3: 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 Research: Neuroimaging* 2015; 233, 125-130.

Beitrag im Einzelnen: Verantwortung für Konzept und Gestaltung der Studie, Teilnehmerrekrutierung, Testung der Probanden, Datenanalyse, Manuskriptentwurf- und Formulierung, Assistenz bei Reviewverfahren

Datum

Unterschrift der Doktorandin

8 Ausgewählte Publikationen

Publikation 1: Wiers CE, Stelzel C, Park SQ, **Gawron CK**, Ludwig VU, Gutwinski S, Heinz A, Lindenmeyer J, Wiers RW, Walter H, BERPPOHL F. *Neural Correlates of Alcohol Approach Bias in Alcohol Addiction: the spirit is willing but the flesh is weak for spirits*. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39, 688–697.

<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2013.252>

Publikation 2: Wiers CE, Stelzel C, Gladwin T, Park SQ, Pawelczack S, **Gawron CK**, Stuke H, Heinz A, Wiers RW, Rinck M, Lindenmeyer J, Walter H*, BERPPOHL F*. *Effects of Cognitive Bias Modification Training on Neural Alcohol Cue Reactivity in Alcohol Dependence*. *The American Journal of Psychiatry* 2014; AiA:1–9.

<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111495>

Publikation 3: 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 Research: Neuroimaging* 2015; 233, 125-130.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.05.006>

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

1. Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren

Wiers CE*, **Gawron CK***, Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Lindenmeyer J, Walter H, Bermpohl F. *Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients*. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015; 233, 125-130.

Wiers CE, Stelzel C, Park SQ, **Gawron CK**, Ludwig VU, Gutwinski S, Heinz A, Lindenmeyer J, Wiers RW, Walter H, Bermpohl F. *Neural Correlates of Alcohol Approach Bias in Alcohol Addiction: the spirit is willing but the flesh is weak for spirits*. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39, 688–697.

Wiers CE, Stelzel C, Gladwin T, Park SQ, Pawelczack S, **Gawron CK**, Stuke H, Heinz A, Wiers RW, Rinck M, Lindenmeyer J, Walter H*, Bermpohl F*. *Effects of Cognitive Bias Modification Training on Neural Alcohol Cue Reactivity in Alcohol Dependence*. *The American Journal of Psychiatry* 2014; AiA:1–9; doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111495

Stuke H, Gutwinski S, Wiers CE, Schmidt TT, Groepper S, Parnack J, **Gawron CK**, Spengler S, Heinz A, Bermpohl F. *"To drink or not to drink: Harmful drinking is associated with hyperactivation of reward areas rather than hypoactivation of control areas in male subjects"*. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* (accepted 2015).

2. Sonstiges

Gawron CK, Wiers CE, Gröpper S, Spengler S, Lindenmeyer J, Wüstenberg T, Bermpohl F. *Impulsivitätsassoziierte strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bei alkoholabhängigen Patienten: eine VBM-Analyse*.

(Poster DGPPN 2013)

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Felix Bempohl: In erster Linie für die gute Organisation dieses Projektes und die Überlassung des Promotionsthemas, aber auch für die freundliche Führung und seine immer geduldige und motivierende Art. Stets hatte man einen erfahrenen und überaus zuverlässigen Ansprechpartner an seiner Seite.

Als zweites möchte ich mich bei Frau Dr. phil. Corinde Wiers in allerhöchstem Maße bedanken: Ohne ihre kompetente, liebevolle, lustige und stets zuverlässige Betreuung wäre diese Arbeit nicht realisiert worden. In allen potentiell kritischen Momenten, schaffte sie es, mich weiterhin für die Forschung und die Fortführung dieses Projektes zu begeistern.

Des Weiteren sei Herrn Dr. rer.-nat. Torsten Wüstenberg für die zahlreichen freiwilligen Lehrstunden im Umgang mit strukturellen Daten und deren Auswertung mit VBM gedankt. Er konnte mir stets sehr hilfreiche Tipps zu technischen Belangen bei dieser Arbeit vermitteln.

Nicht vergessen zu erwähnen möchte ich auch meine anderen Ko-Autoren und Mitarbeiter aus der Nachbararbeitsgruppe, denen ich ebenfalls danken möchte: Sonja Gröppler, Heiner Stuke, Steffi Spengler und Jenny Parnack. Ein besonderes Dankeschön gilt hierbei Sonja, die in diesem Projekt für mich eine wichtige Arbeitskollegin für Kooperationen zwischen den beiden Projekten „Joystick“ und „ZEBRA“ war und mir immer zur Seite stand.

Ich möchte zudem Herrn Dr. phil. Johannes Lindenmeyer und dessen Mitarbeitern aus der Salus Klinik Lindow für die sehr gute organisatorische Zusammenarbeit danken. Aufgrund des reibungslosen Ablaufes der Teilnehmerakquisition, konnte zu allerbestem Maße zu diesem Projekt beigetragen werden.

Zuletzt danke ich von Herzen Jan Klocke, der mich auch bei den ein oder anderen technischen Fragen stets zuverlässig beriet, und meiner Familie für die große emotionale Unterstützung während dieser Arbeitsphase.